



**КЫРГЫЗ - ТҮРК “МАНАС” УНИВЕРСИТЕТИ
ТАБИГЫЙ ИЛИМДЕР ИНСТИТУТУ
БИОТЕХНОЛОГИЯ БИЛИМ БАГЫТЫ**

**КЫРГЫЗ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА СЕМИРҮҮГӨ
ЖАКЫНДУУЛУКТУ АНЫКТООЧУ ГЕНЕТИКАЛЫК
МАРКЕРЛЕРДИ ИЗДӨӨ**

Даярдаган

Адинай Карыпова

Илимий жетекчи

б.и.к., доцент Кадырбай Чекиров

Экинчи илимий жетекчи

м.и.д., проф. Жайнагул Исакова

Магистрдик диссертация

КУЛЖА 2022

БИШКЕК, КЫРГЫЗСТАН

**КЫРГЫЗ - ТҮРК “МАНАС” УНИВЕРСИТЕТИ
ТАБИГЫЙ ИЛИМДЕР ИНСТИТУТУ
БИОТЕХНОЛОГИЯ БИЛИМ БАГЫТЫ**

**КЫРГЫЗ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА СЕМИРҮҮГӨ
ЖАКЫНДУУЛУКТУ АНЫКТООЧУ ГЕНЕТИКАЛЫК
МАРКЕРЛЕРДИ ИЗДӨӨ**

**Даярдаган
Адинай Карыпова**

**Илимий жетекчи
б.и.к., доцент Кадырбай Чекиров
Экинчи илимий жетекчи
м.и.д., проф. Жайнагул Исакова**

Магистрдик диссертация

**КУЛЖА 2022
БИШКЕК, КЫРГЫЗСТАН**

ИЛИМИЙ ЭТИКАГА ЫЛАЙЫКТУУЛУК

Мен бул эмгекте алынган бардык маалыматтарды академиялык жана этикалык эрежелерге ылайык колдондум. Тагыраак айтканда, бул эмгекте колдонулган, бирок мага тиешелүү болбогон маалыматтардын бардыгына мен шилтеме бердим жана аларды колдонулган адабият тизмесинде көрсөттүм. Эч кайсы жерден плагиат жасалбагандыгына ынандырып кетким келет.

Адинай Карыпова

___/___/2022



BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin: akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm material ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adinay KARIPOVA

___/___/2022

ЭРЕЖЕЛЕРГЕ БАШ ИЙҮҮ

“Кыргыз популяциясында семирүүгө жакындүүлукту аныктоочу генетикалык маркерлерди издөө” аттуу магистрдик иш, Кыргыз-Түрк “Манас” университетинин магистрдик диссертация долбоору жана диссертация жазуу куралдарынын чегинде жазылды.

Даярдаган
Адинай Карыпова

Илимий жетекчи
б.и.к., доцент Кадырбай Чекиров

Биотехнология билим багытынын башчысы
б.и.к., доцент Кадырбай Чекиров

YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Kırgız nüfusundaki obeziteye yatkınlığı belirleyen genetik markörlerin araştırılması” adlı Yüksek Lisans Tezi, Kırgızistan Türkiye Manas Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Tez Hazırlama ve Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Adınay KARIPOVA

Danışman
Doç. Dr. Kadırbay ÇEKİROV

Biyoteknoloji ABD Başkanı
Doç. Dr. Kadırbay ÇEKİROV

КАБЫЛ АЛУУ ЖАНА ЧЕЧИМ

Б.и.к., доцент Кадырбай Чекировдун жетекчилигинде Адинай Карыпова тарабынан даярдалган –Кыргыз популяциясында семирүүгө жакындүүлукту аныктоочу генетикалык маркерлерди издөө темасындагы магистрдик иш комиссия тарабынан Кыргыз -Түрк –Манас университетинин Табигый илимдер институтунун Биотехнология билим багытында магистрдик иш болуп кабыл алынды.

___/___/2022

КОМИССИЯ:

Төрайым	б.и.д., профессор Жамиля Карабекова	_____
Жетекчиси	б.и.к., доцент Кадырбай Чекиров	_____
Мүчө	б.и.д., профессор Тинатин Доолоткелдиева	_____
Мүчө	Ph.D., профессор Али Аслан	_____
Мүчө	Ph.D., доценттин м.а. Йылмаз Кайа	_____
Мүчө	Ph.D., доцент Ахмет Айгун	_____

ЧЕЧИМ:

Бул магистрдик иштин кабыл алынышы Институт башкаруу кеңешинин датасында санындагы чечими менен бекитилди.

___/___/2022

Доц., Др. Иسمет Алтынташ
Институт мүдүрү

KABUL VE ONAY

Doç.Dr. Kadırbay ÇEKİROV danışmanlığında Adinay KARİPOVA tarafından hazırlanan “Kırgız nüfusundaki obeziteye yatkınlığı belirleyen genetik markörlerin araştırılması” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Kırgızistan Türkiye «Manas» Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Ana Bilim Dalında oybirliği ile **Yüksek Lisans** Tezi olarak kabul edilmiştir.

___/___/2022

JÜRİ:

Komisyon Başkanı	Prof. Dr. Camila KARABEKOVA	_____
Danışman	Doç.Dr. Kadırbay ÇEKİROV	_____
Üye	Prof. Dr. Tinatin DÖÖLÖTKELDİYEVA	_____
Üye	Prof.Dr. Ali ASLAN	_____
Üye	Yrd.Doç.Dr.Yılmaz KAYA	_____
Üye	Doç.Dr. Ahmet AYGUN	_____

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

___/___/2022

Doç. Dr. Ismet ALTINTAŞ
Enstitünün Müdürü

ЫРААЗЫЧЫЛЫК

Билим алууда салымы чоң, магистрдик ишти даярдоодо мага жардамын жана ой пикирин аябаган, ар бир ишине түшүнүү менен караган илимий жетекчим биология илимдеринин кандидаты, доцент Кадырбай Чекировго жана экинчи жетекчим медицина илимдеринин доктору, профессору Исакова Жайнагүл Толоновнага, молекулалык биология жана медицина илимий – изилдөө институтунун жалпы жааматына, ошондой эле магистрдик окуу процессинде чоң салымын кошкон табигый илимдер институтунун жалпы мугалимдер жамаатына, ата-энеме, үй-бүлөөмө колдоосу үчүн терең ыраазычылыгымды билдирем.

Адинай Карыпова
Бишкек, __/__/2022

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca farklı bakış açıları ve bilimsel katkılarıyla beni aydınlatan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve bu günlere gelmemde en büyük katkı sahibi olan sayın hocam Doç. Dr. Kadirbay ÇEKİROV ve eş danışmanım Ceynagül İSAKOVA'ya, Moleküler Biyoloji ve Tıp Bilimsel Araştırma Enstitüsünün tüm çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Fen Bilimleri Enstitüsü ve çalışmalarım sırasında karşılaştığım zorlukları aşmamda yardımlarından dolayı bütün öğretmenler cemaatine teşekkür ederim.

Ayrıca; çalışmalarım süresince sabır göstererek beni daima destekleyen babama, anneme ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Adinay KARIPOVA
Bişkek, __/__/2022

КЫРГЫЗ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА СЕМИРҮҮГӨ ЖАКЫНДУУЛУКТУ АНЫКТООЧУ ГЕНЕТИКАЛЫК МАРКЕРЛЕРДИ ИЗДӨӨ

Адинай Карыпова

Кыргыз-Түрк “Манас” университети, Табигый илимдер институту

Магистрдик иш, кулжа 2022

Илимий жетекчи: б.и.к., доцент Кадырбай Чекиров

Кыскача мазмуну

Диссертациялык иш кыргыз популяциясында семирүүгө түрткү берүүчү генетикалык маркерлерди изилдөөгө арналган. Изилдөө кыргыз улутундагы семирүү менен жабыркаган 130 адамга жана контролдук группа катары алынган семирүү боюнча эч кандай көйгөйү жок 115 адамга жүргүзүлдү. Изилдөө жүргүзүүгө Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Улуттук кардиология жана терапия борборунун Биоэтика комитети тарабынан макулдук берилген (протокол ЛЭК/№40–13/987, Бишкек ш.).

Кан үлгүлөрүнөн ДНКны бөлүп алуу иштери стандарттуу ыкманы колдонуу менен аткарылды. Адипонектин генинин полиморфтук G276T локусун, KCNJ11 генинин полиморфтук E23K, Glu23Lys локустарынын, PPAR γ генинин полиморфтук Pro12Ala локусун, оментин генинин полиморфтук Val109Asp локусунун жана TCF7L2 генинин полиморфтук IVS3C/T, rs7903146 локустарынын генотиптеринин жана аллелдеринин ашыкча салмак кошуудагы ассоциациясын изилдөөлөр жана аларды статистикалык талдоолор жүргүзүлдү.

Изилдөөнүн жыйынтыгында изилденген беш полиморфтук варианттардын ичинен семирүү көйгөйүнүн өнүгүүсүндө – полиморфтук локус p.K23E (ген KCNJ11) олуттуу мааниге ээ экендиги жана кыргыз популяциясында семирүүгө жакындауулукту аныктоодо генетикалык маркер катары колдонууга боло тургандыгы белгилүү болду.

Ачкыч сөздөр: Генетикалык маркерлер, популяция, ДНК, ген, полиморфизм, локус.

**KIRGIZ NÜFUSUNDAKİ OBEZİTEYE YATKINLIĞI BELİRLEYEN
GENETİK MARKÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

Adinay KARIPOVA

Kırgızistan Türkiye Manas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Haziran, 2022

Danışman: Doç. Dr. Kadirbay ÇEKİROV

GENİŞ ÖZET

Bu çalışmanın amacı Kırgız nüfusundaki obeziteye yatkınlığı belirleyen genetik markörlerin araştırılması ve belirlenmesi, sonra ise bu markörlerin yardımıyla fazla kiloların, obezitenin önlenmesine yönelik önleyici tedbirlerin alınmasıdır.

Çalışmaya 245 birbiriyle akraba olmayan, Kırgız etnik kökene sahip kişi katıldı ve onun 130'u (65 erkek ve 65 kadın; yaş ortalaması $52 \pm 7, 0$ yıl) obezite muzdarip. Kontrol grup - obezite sorunu ve kardiyovasküler hastalığı olmayan, ayrıca karbonhidrat ve lipid metabolizma parametreleri normal olan 115 sağlıklı kişiden (62 erkek ve 53 kadın; ortalama yaşı 49 ± 8 yaş) oluşturuldu. Çalışmayı başlamadan önce tüm hastalar çalışmanın amacını öğrenmiş ve yazılı onamlarını Rusça veya Kırgızca vermiştir. Çalışma protokolü etik standartları karşıladı ve Kırgız Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ulusal Kardiyoloji ve Tedavi Merkezi Biyoetik Kurulu tarafından kabul edildi. Protokol LEC/№ 40 - 13/987, Bışkek ş.

DNA - standart bir yöntemle kan'dan izole edildi. Adiponektin geni polimorfik G276T lokusu, KCNJ11 geni polimorfik E23K, Glu23Lys lokustarının, PPARg geni polimorfik Pro12Ala lokusu, Omentin geni polimorfik Val109Asp lokusu ve TCF7L2 genine polimorfik IVS3C/T, rs7903146 genotipler ve alellerin aşırı kilolu ilişkilerinin bir çalışması ve istatistiksel analizi yapıldı.

İstatistiksel hesaplamalara göre, deney grubunun (130 hasta) 100'ü (%77) I derece, 26'sı (%20) - II derece ve 4'ü (%3) - III derece obezite hastasıdır. Obezitenin derecesini belirlediğimiz sırasında cinsel özelliklerine de analiz ettik. Obezite derecesinin cinsiyete göre dağılımında kadın ve erkekler arasında derece I obezitesi olan 58 erkek ve 42 kadın, derece II obezite olan 8 erkek ve 18 kadın, derece III obezite olan 4 kadın olarak sonuçları belli oldu.

Erkekler ve kadınlar arasındaki göstergelerin yüksek ve düşük oranların birkaç nedeni vardır. Çeşitli kaynaklarda obezite sıklığının cinsiyete bağlı olduğunu ve hemen hemen

her yerde bulunduğunu ve kadınların erkeklerden daha fazla acı çekme olasılığının olduğunu belirtmektedir. Bunun nedenlerinden ve vurgularından biri, kadınlarda obezitenin sıklığı ve ciddiyetinin doğurdukları çocuk sayısı ile doğrudan ilişkili olmasıdır [31,41].

Obezitenin gelişiminde bir takım faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Çünkü bu patoloji bilimsel kaynaklarda yaşam tarzı patolojisi olarak da anılmaktadır. Bu faktörler şunları içerir: ekoloji, fiziksel aktivite, diyet ve yaşam tarzı ile genetik yakınlık. Günümüzde Genetik yakınlık en önemli faktördür ve buna daha fazla dikkat edilir.

Obezite epidemiyolojisinin kapsamlı bir şekilde araştırılmasının bir diğer önemli nedeni, obezite için risk oluşturan patolojileri önlemeye çalışmaktır. Kardiyovasküler - ve diğer hastalıkların gelişme riskini önlemek, hastalığın seyrini kolaylaştırmak, aşırı kilolu hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek.

Kendi araştırmamızın sonuçlarına dayanarak, aşağıdaki sonuçları elde ettik:

ADIPOQ (G276T) geni için sonuçlar;

ADIPOQ (G276T) geninin G-aleli için OO = 0.73 ve GA = 0.48-1.11 ve T-aleli için OO = 1.37, GA = 0.90-2.09 değeri.

TCF7L2 (IV3C/T) geni için sonuçlar;

TCF7L2 (IV3C/T) geninin C-aleli için OO = 1.15 ve GA = 0.64-2.06 ve T-aleli için OO = 0.87, GA = 0.49-1.57 değeri.

PPARG (Pro12Ala) geni için sonuçlar;

PPARG (Pro12Ala) geninin P-aleli için OO = 1.04 ve GA = 0.62-1.74 ve A-aleli için OO = 0.96, GA = 0.57-1.61 değeri.

ITLN1 (Val109Asp) geni için sonuçlar;

ITLN1 (Val109Asp) geninin V -aleli için OO = 1.18 ve GA = 0.80-1.75 ve D-aleli için OO = 0.85, GA = 0.57-1.25 değeri.

Yukarıdaki sonuçlardan - ADIPOQ (G276T); TCF7L2 (IV3C/T); PPARG (Pro12Ala) ve ITLN1(Val109Asp) genlerinin polimorfik lokuslarının çalışmasında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermedi. Kırgız nüfusunda elde edilen sonuçlara göre - ADIPOQ (G276T); TCF7L2 (IV3C/T); PPARG (Pro12Ala) ve ITLN1 (Val109Asp) genleri, obeziteye yatkınlığı belirleyen gösterge veya polimorfik markör olarak kabul edilemez.

KCNJ11 (Glu23Lys) geni için sonuçlar;

Çalışmadaki beş polimorfik markör içerisinde polimorfik lokus p.K23E (gen KCNJ11), obezite problemlerinin belirlenmesinde en önemli olduğu belli oldu. Çalışma, Kırgız

nüfusundaki obeziteye yatkınlığı belirleyen bir genetik markör buldu.

Yerel Kırgız popülasyonu için artan obezite riskinin belirtilerini belirlerken, aşağıdaki markör tanımlandı - KCNJ11 geninin p.K23E lokusunda yer alan KK genotipi ve K aleli.

Kırgız etnik grubunda KCNJ11 geninin p.K23E polimorfizminde K aleli sıklığı obezitesi olan hastalarda daha yüksektir (OO = 2.39, $p < 0.001$). Böylece bu patolojiyi geliştirme riski, K alellerinin varlığında popülasyonda 2 kat daha fazladır.

Bu nedenle, bilimsel kaynaklarda sağlanan verilere ve bu bizim çalışmalarımızın sonuçlarına dayanarak, polimorfik lokus p.K23E (gen KCNJ11) K aleli, Asya bölgelerinde (Kırgız Cumhuriyeti) obezite gelişiminin genetik tahmininin bir markörü veya göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: Genetik markörler, Popülasyon (nüfus), DNA, Gen, Polimorfik, Lokus.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ОЖИРЕНИЮ В КЫРГЫЗСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Адинай Карыпова

Кыргызско -Турецкий университет «Манас», Институт Естественных наук

Магистерская диссертация, июнь 2022

Научный руководитель: к.б.н., доцент Кадырбай Чекиров

Аннотация

Цель исследования – оценить вклад полиморфных вариантов g.15661G> T (ген ADIPOQ), 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%)). Все участники подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НИИ Молекулярной биологии и медицины г. Бишкек.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови осуществлялось стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование полиморфных локусов Glu23Lys гена KCNJ11, G276T гена ADIPOQ, Val109Asp гена оментина, гена TCF7L2 и Pro12Ala гена PPARG проводилось методом ПЦР-ПДРФ анализа. Продукты амплификации и рестрикции анализировали с помощью электрофореза в 3% агарозном геле и гельдокументирующей системы (GelDoc-IT, UVP).

Маркерами развития ожирения в кыргызской популяции являются аллель К и генотип КК локуса p.K23E (KCNJ11).

Ключевые слова: Генетические маркеры, популяция, ген, полиморфизм, локус.

INVESTIGATION OF GENETIC MARKERS DETERMINING THE PREDISPOSITION TO OBESITY IN THE KYRGYZ POPULATION

Adinay Karypova

Kyrgyzstan-Turkish Manas University, Graduate of School and Applied Sciences

Master's thesis, June 2022

Supervisor: Assoc.Prof.Dr. Kadyrbai Chekirov

ABSTRACT

In this study, we investigated whether polymorphisms g.15661G>T (ADIPOQ), p.K23E (KCNJ11), g.53341C>T (TCF7L2), p.V109D (ITLN1) and p.P12A (PPARG) are associated with obesity in the Kyrgyz population.

A study conducted by the "case-control", included 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 bioinformatics was conducted by the method of multifactor dimensionality reduction (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR).

The K allele and the KK genotype of the p.K23E locus (KCNJ11) increase risk of obesity in the Kyrgyz population. Subjects having 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.

There is significant association between K allele and the KK genotype of the p.K23E locus (KCNJ11) and obesity in the Kyrgyz Population.

Key words: Genetic markers; population; gene; locus; polymorphism.

МАЗМУНУ

ИЛИМИЙ ЭТИКАГА ЫЛАЙЫКТУУЛУК/BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK...	iii
ЭРЕЖЕЛЕРГЕ БАШ ИЙҮҮ/YÖNERGEYE UYGUNLUK	iv
КАБЫЛ АЛУУ ЖАНА ЧЕЧИМ.....	v
KABUL VE ONAY.....	vi
ЫРААЗЫЧЫЛЫК/TEŞEKKÜR.....	vii
КЫСКАЧА МАЗМУНУ.....	viii
GENİŞ ÖZET.....	ix
АННОТАЦИЯ.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
МАЗМУНУ.....	xiv
СИМВОЛДОР ЖАНА КЫСКАРТУУЛАР.....	xvi
ДИАГРАММАЛАРДЫН ТИЗМЕСИ.....	xvii
ЖАДЫБАЛДАРДЫН ТИЗМЕСИ.....	xix
СҮРӨТТӨРДҮН ТИЗМЕСИ.....	xx
КИРИШҮҮ.....	1

1 БӨЛҮМ

ЖАЛПЫ МААЛЫМАТ жана АДАБИЙ ТАЛДОО

1. Жалпы маалымат.....	4
1.1.Дүйнө жүзү боюнча ашыкча салмак кошуу жана семирүү жөнүндө жалпы маалымат.....	4
1.2.Ар түрдүү этникалык топтордогу семирүү көйгөйүү.....	18
1.3.Кыргыз популяциясындагы ашыкча салмактуулук жана семирүү.....	21
1.4.Семирүүгө түрткү берүүчү же жакындуулукту аныктоочу генетикалык маркерлер.....	23

2 БӨЛҮМ

МАТЕРИАЛ ЖАНА ЫКМА

2. Материал жана метод.....	39
2.1.Изилдөө жүргүзүлгөн мекеме.....	39

2.2.Изилдөө объектиси.....	39
2.3.Изилдөө методдору.....	40

3 БӨЛҮМ

ИЗИЛДӨӨНҮН НАТЫЙЖАЛАРЫ

3.Кыргыз популяциясындагы семирүүгө жакындүүлукту аныктоочу генетикалык маркерлерди издөө.....	55
3.1.Эксперименталдык (бейтаптар) жана контролдук топтон алынган маалыматтардын статистикалык талданылышы.....	55
3.2.Полиморфтук варианттар үчүн генотиптердин жана аллельдердин жыштык бөлүштүрүлүшүнө анализ.....	58
3.3.Кыргыз популяциясындагы семирүү коркунучунун жогорулашынын көрсөтүчү катары каралган маркерлер.....	60

4 БӨЛҮМ

ӨЗДҮК ИЗИЛДӨӨЛӨРДҮН ЖЫЙЫНТЫКТАРЫ ЖАНА АЛАРДЫ ТАЛКУЛОО

ЖЫЙЫНТЫКТАРДЫ ТАЛКУЛОО.....	68
КОРУТУНДУ.....	72
КОЛДОНУЛГАН АДАБИЯТТАРДЫН ТИЗМЕСИ.....	74
ӨМҮР БАЯН.....	91

СИМВОЛДОР ЖАНА КЫСКАРТУУЛАР

<u>Кыскартуулар</u>	<u>Мааниси</u>
АГ	Артериалдык гипертензия
БА	Белдин айланасы
б.а.	Башкача айтканда
ДСИ	Дене салмак индекси
ж.б.	жана башка
ЖА	Жамбаш айланасы
ИИ	Ишеним Интервалы
ОМ-1	Оментин-1
ОМ-2	Оментин-2
ПЧР	Полимераздык чынжыр реакциясы
РФПУ	Рестрикциялык Фрагменттердин Полиморфизм Узундугу
ЫК	Ыктымалдуулук Катышы
GA	Güven Aralığı
ОО	Olasılık Oranı

ДИАГРАММАЛАРДЫН ТИЗМЕСИ

Диаграмма 1.	2000 – 2014 - жылдар аралыгында жергиликтүү калктын семирүү көйгөйүнө кабылышынын көрсөткүчү (%).....	21
Диаграмма 2.	2014 – жыл менен 2019 – жылы топтолгон маалыматтардан ашыкча салмактуулук жана семирүү көйгөйүнүн пайыз(%) менен көрсөтүлүшү.....	22
Диаграмма 3.	Кыргыз Республикасында беш жашка чейинки балдардын арасында ашыкча салмактуулуктун таралуусу.....	23
Диаграмма 4.	Эксперименталдык топтун семирүү даражасынын пайыз менен көрсөтүлүшү.....	55
Диаграмма 5.	Эксперименталдык топто эркек жана аялдар арасында семирүү даражасынын таралышы.....	56
Диаграмма 6.	Эксперименталдык топто АГ, МС жана СД патологиялары менен жабыр тарткандардын көрсөткүчү.....	57
Диаграмма 7.	Семирүү көйгөйүү менен жабыр тарткан бейтаптардын ADIPOQ генинин G276T полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.....	61
Диаграмма 8.	Контролдук топто ADIPOQ генинин G276T полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.....	62
Диаграмма 9.	Семирүү көйгөйүү менен жабыр тарткан бейтаптардын TCF7L2 генинин IV3C/T полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.....	63
Диаграмма 10.	Контролдук топто TCF7L2 генинин IV3C/T полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.....	63
Диаграмма 11.	Семирүү көйгөйүү менен жабыр тарткан бейтаптардын PPARG генинин Pro12Ala полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.....	64
Диаграмма 12.	Контролдук топто PPARG генинин Pro12Ala полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын	

	жыштыгы.....	64
Диаграмма 13.	Семирүү көйгөйүү менен жабыр тарткан бейтаптардын ITLN1 генинин Val109Asp полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.....	65
Диаграмма 14.	Контролдук топто ITLN1 генинин Val109Asp полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.....	65
Диаграмма 15.	Семирүү көйгөйүү менен жабыр тарткан бейтаптардын KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.....	66
Диаграмма 16.	Контролдук топто KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.....	67

ЖАДЫБАЛДАРДЫН ТИЗМЕСИ

Жадыбал 1.	Дене массанын – дене салмак индекси боюнча классификацияланышы (Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюму, 1997 – ж.).....	11
Жадыбал 2.	Семирүүнүн натыйжасынан улам оорулардын (2 типтеги кант диабети, жүрөк –кан тамыр оорулары) пайда болуу тобокелдигинин белдин айланысына (БА) көз карандылыгы (Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюму).....	13
Жадыбал 3.	Чоң адамдарда ашыкча салмак кошуудан жана семирүүдөн улам ден – соолукка келтирилген тобокелдик.....	17
Жадыбал 4.	Адамдын семирүү ген картасынын (Human Obesity Gene Map) абалынын эволюциясы.....	24
Жадыбал 5.	Изилдөөдө беш гендин полиморфтук аймагын аныктоо үчүн колдонулган праймерлердин ырааттуулугу.....	45
Жадыбал 6.	Полиморфтук локустардын фрагменттерин күчөтүү үчүн колдонулган температуралык режим.....	46
Жадыбал 7.	ADIPOQ генинин G276T полиморфтук маркеринин Харди – Вайнберг мыйзамы аркылуу текшерүү.....	58
Жадыбал 8.	TCF7L2 генинин IV3C/T полиморфтук маркеринин Харди – Вайнберг мыйзамы аркылуу текшерүү.....	58
Жадыбал 9.	PPARG генинин Pro12Ala полиморфтук маркеринин Харди – Вайнберг мыйзамы аркылуу текшерүү.....	59
Жадыбал 10.	ITLN1 генинин Val109Asp полиморфтук маркеринин Харди – Вайнберг мыйзамы аркылуу текшерүү.....	59
Жадыбал 11.	KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфтук маркеринин Харди – Вайнберг мыйзамы аркылуу текшерүү.....	60

СҮРӨТТӨРДҮН ТИЗМЕСИ

Сүрөт 1.	Ар кандай географиялык алкактардын жашоочуларында ашыкча салмактуулуктун таралышы (ДСИ> 25 кг/м ² , жашы 25 жаштан жогору, калк-%)	1
Сүрөт 2.	Аялдарда дене салмак индекси жана көрсөткүчтөрү.....	12
Сүрөт 3.	Эркектерде дене салмак индекси жана көрсөткүчтөрү.....	12
Сүрөт 4.	Изилдөөнүн натыйжасында алынган жыйынтыктардан - этникалык өзгөчөлүктөрдүн жана семирүү көйгөйүнүн байланышын диаграммада чагылдырылуусу.....	19
Сүрөт 5.	Адам хромосомасында AdipoQ генинин локусу.....	28
Сүрөт 6.	Адам хромосомасында KCNJ11генинин жайгашуусу.....	31
Сүрөт 7.	Адам хромосомасында PPARG генинин орун алган аймагынын көрсөтүлүшү.....	32
Сүрөт 8.	Адам хромосомасында TCF7L2 генинин жайгашкан аймагы.....	36
Сүрөт 9.	Оментин генин адам хромосомасындагы локусу.....	38
Сүрөт 10.	Бейтаптардын топ боюнча бөлүштүрүлүшү.....	40
Сүрөт 11.	Кандан ДНКнын бөлүнүп алынышы.....	42
Сүрөт 12.	Микропробиркалардын термостатка (37°C) жайгаштырылышы (Термостат STUART SCIENTIFIC).....	43
Сүрөт 13.	Спектрофотометр Beckman DU 530.....	44
Сүрөт 14.	ДНКнын концентрациясын аныктоо учурунда.....	44
Сүрөт 15.	Амплификация ыкмасын колдонуу менен ПЧР жүргүзүү.....	47
Сүрөт 16.	Амплификатор Px2 Thermal Cyclер.....	47
Сүрөт 17.	Электрофорез ыкмасында колдонулган жабдык Mupid-9plus (manufacturer ADVANCE).....	48
Сүрөт 18.	Алынган жыйынтыктарга анализ жүргүзүү учуру.....	49
Сүрөт 19.	UVP Имидженситометр (Benchtop - UV Transilluminator).....	49
Сүрөт 20.	3% агароз гелинде адипонектин генинин G276Т полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү.....	50

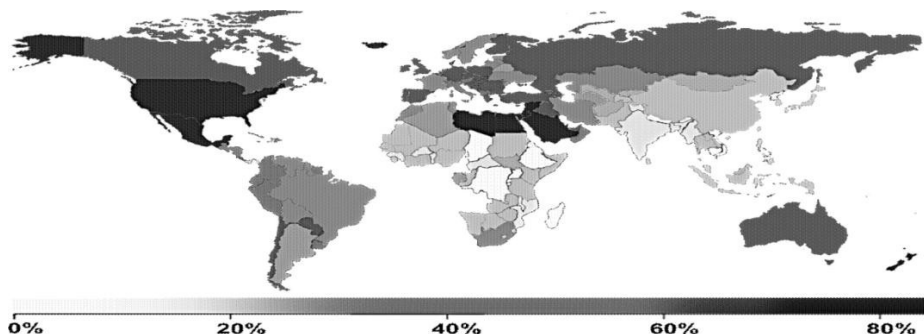
Сүрөт 21.	3% агароз гелинде KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү.....	51
Сүрөт 22.	3% агароз гелинде оментин генинин Val109Asp полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү.....	52
Сүрөт 23.	3% агароз гелинде TCF7L2 генинин IVS3C/T полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү.....	52
Сүрөт 24.	3% агароз гелинде PPARg генинин Pro12Ala полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү.....	53



КИРИШҮҮ

Цивилизациянын өнүгүүсү, технологиялык прогресстин коштоосунда жер бетиндеги бүтүндөй адамзатынын жашоо образы өзгөрдү (биринчи кезекте тамактануу мүнөзү), семирүү деген аталышка ээ болгон көп компоненттүү патологиялык процесстин биологиялык негизи - адаптациялык механизм болуп калды. Семирүү көйгөйү жөнүндө маалыматтар эң алгач байыркы Египеттин, Грециянын, Индиянын жана Римдин дарыгерлеринин эмгектеринде кездешкендигин белгилеп кетүү керек. Ал тургай ошол замандын дарыгерлери бул көйгөйдүн адамдын ден соолугуна терс таасир тийгизе тургандыгын божомолдошкон. Көрүнүктүү дарыгер жана философ Гиппократ өзүнүн эмгектеринде семирүүнүн ден соолукка тийгизген зыяндуу таасирлери жөнүндө жазып калтырган [16].

Семирүү көйгөйүнүн таралышынын көбөйүшүнө адамдардын жашоо образынын жана тамактануунун өзгөргөн мүнөзү чоң салым кошот, бирок генетикалык факторлор бул патологиянын өнүгүүсүнүн олуттуу предикторлору бойдон калууда [74]. Ашыкча салмактуулук жана семирүү көйгөйү менен жабыркаган адамдардын санынын прогрессивдүү өсүшү экономикалык жактан өнүккөн өлкөлөрдүн калкында социалдык маанидеги категорияга киргендиги өткөн кылымдын 70-80-жылдарынан тарта белгилене баштаган (1-сүрөт). Семирүү көйгөйү жана ага байланыштуу оорулардын таралышы Европада жана Түндүк Америкада отуз жыл ичинде үч эсе көбөйүү менен эпидемияга айланды [2,18].



1-сүрөт. Ар кандай географиялык алкактардын жашоочуларында ашыкча салмактуулуктун таралышы (ДСИ> 25 кг/м², жашы 25 жаштан жогору, калк-%) [2,18].

Дүйнө жүзүндө гана эмес бүтүндөй Кыргызстанда да –семирүү¹ көйгөйүү жылдан – жылга өсүүдө. Семирүү жана бул көйгөй менен бирге байланышта болгон патологиялык процесстер менен жабыр тарткан жарандардын саны күн сайын жогоруулоодо. Ушундай патологиялардан улам Кыргыз популяциясынын саны, орточо жаш курагы да алда канча кыскарды. Кыргыз Республикасынын Улуттук статистика комитетинин берген маалыматтарына ылайык эндокриндик, тамак сиңирүү системасынын жана зат алмашуу процессинин бузулуусу менен байланыштуу патологиялардан көз жумгандардын саны 1990 – жылдары – 173 жаранды түзгөн, ал эми 2020 – жылы бул көрсөткүч 4-5 эсе жогорулаган [80].

Изилдөөнүн актуалдуулугу: Изилдөөнүн актуалдуулугу бул мезгилге чейин кыргыз популяциясындагы семирүүгө түрткү берүүчү генетикалык факторлорду молекулалык маркерлерди колдонуп изилдөө боюнча илимий маалыматтардын жетишсиздиги менен шартталган.

Белгилүү болгондой, бүгүнкү күнү ашыкча салмак кошуу жана семирүү көйгөйү - бүтүндөй адамзат үчүн коркунуч туудурган эпидемиялык оорулардын бири. Бул көйгөй көптөгөн патологиялардын келип чыгышына себепкер болууда. Мисал катары 2 типтеги кант диабети ушул семирүүнүн натыйжасында пайда боло тургандыгы жөнүндө маалым болгон. Ал эми Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюму берген маалыматка ылайык 2 типтеги кант диабети – дүйнө жүзү боюнча леталдуу абалга алып келүүчү оорулардын арасында 7 орунда турат. Мындай коркунуч туудурган патологияларды изилдөөнүн натыйжасында алдын алуу иш – чараларын жүргүзүү актуалдуу маселелердин бири.

Ашыкча салмак кошуу бул жыныска, этникалык группаларга, жаш-куракка, жашоо чөйрөгө жана да физикалык жүктөмгө жараша өзгөрүп, семирүүнүн бир канча даражасы бар экендигин айгинелейт, ошондуктан генетикалык маркерлерди аныктоо жана бул сыяктуу көйгөйлөрдү болтурбоо зарыл.

Изилдөөнүн натыйжасында алынган маалыматтарга таянуу менен, бүтүндөй калкты изилдеп, профилактикалык иштерди жүргүзүүнүн негизинде бир катар оорулардын алдын алууга болот.

Изилдөөнүн максаты: Кыргыз популяциясындагы семирүү кооптуулугун генетикалык маркерлердин жардамы менен изилдөө, полиморфизм кубулушун анализдөө жана алынган натыйжаларга баа берүү.

Изилдөөнүн милдеттери:

1. Семирүүгө жакындуулукту шарттаган генетикалык маркерлер боюнча илимий макалаларга, булактарга адабий талдоо жүргүзүү.
2. Изилдөө объектисин жана ыкмаларын аныктоо (контролдук жана эксперименталдык топту түзүү).
3. Контролдук жана эксперименталдык топтордон биоматериал алуу. Биоматериалдан ДНКны изоляциялоо жана концентрациясын аныктоо.
4. AdipoQ (Adiponectin), KCNJ11, PPAR γ , omentin (ITLN1) жана TCF7L2 гендеринин локустарынын генотиптеринин жана аллелдеринин ашыкча салмак кошуудагы ассоциациясын изилдөө, анализдөөдөн кийин алынган натыйжалардын негизинде кыргыз калкында семирүү кооптуулугун (тобокелдүүлүгүн) аныктоо.
5. Изилдөөнүн натыйжаларын статистикалык талдоо. Харди-Вайнберг мыйзамына шайкештигин χ^2 тестинин жардамы менен тастыктоо.

1-БӨЛҮМ

ЖАЛПЫ МААЛЫМАТ жана АДАБИЙ ТАЛДОО

1. ЖАЛПЫ МААЛЫМАТ

1.1. Дүйнө жүзү боюнча ашыкча салмак кошуу жана семирүү жөнүндө жалпы маалымат

Акыркы он жылдыкта жер бетиндеги бүтүндөй адамзатынын жашоо образы өзгөрдү. Экономикалык өсүш, техникалык прогресс, калктын урбанизацияланышы жана социалдык сферадагы өзгөрүүлөр тамак – аштын да өзгөрүшүнө, бирок ошол эле учурда күнүмдүк физикалык активдүүлүк – керектелген азык – затка карата кыйла жетишсиз болуп калды. Жогорку калориялуу тамактар, шекердүү – газдалган суусундуктар, жеңил жана тез даярдалуучу жайларда тамактануу, кыймылсыз жашоо мүнөзү менен айкалыштыруу ашыкча салмак кошууну, семирүүнүн кеңири жайылышына түрткү болду [4].

Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун берген маалыматтары боюнча:

- 18 жаштан жогору 1,9 миллиарддан ашуун чоң кишилер ашыкча салмакка ээ, алардын 650 миллиондон ашыгы семирүүгө дуушар болушкан;
- берилген маалыматтарга ылайык адамдардын 39%, алардын ичинен 18 жаштан жогору (эркектер – 39% жана аялдар – 15%) ашыкча салмак кошуу менен жабыркашкан;
- ошол эле жылы бүтүндөй жер планетасынын калкынын чоң кишилеринин – 13% (эркектер – 11%, аялдар – 15%) семирүү көйгөйүнө кабылышкан;
- болжол менен 41 миллион, 5 жашка чейинки балдар ашыкча салмакка же семирүүгө дуушар болушкан;
- 5 жашка чейинки курактагы семирүү же ашыкча салмак кошуу менен жабыркаган балдардын дээрлик жарымы Азияда жашаган;
- 5 жаштан 19 жашка чейинки 340 миллион балдар жана өспүрүмдөр ашыкча салмакка же семирүү менен жабыркаланышкан;
- 1975 – жылы 5 жаштан 19 жашка чейинки балдардын жана өспүрүмдөрдүн 1% га жетпегени гана ашыкча салмактан жапа чеккен болсо, 2016 – жылы алардын саны 124 миллионго жеткен.

Жалпысынан, дүйнө жүзү боюнча аномалдуу төмөн салмактагы адамдарга салыштырмалуу ашыкча салмак жана семирүүнүн кесепетинен улам көз жумгандар көп. Семирүү менен жабыркаган адамдардын саны салмак кошпогондордун санына салыштырмалуу кыйла жана бул көрүнүш Африканын, Сахаранын түштүк бөлүгүнөн башка бардык аймактарда кездешет [82].

Акыркы жылдары, семирүү олуттуу, эң кеңири таралган оорулардын бири. Ал экономикалык жактан өнүккөн өлкөлөрдүн медициналык жана социалдык көйгөйүнө айланган: 1998 – жылы семирүү көйгөйү менен дүйнө жүзү боюнча 250 млн. адам катталган, ал эми дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун берген божомолдоруна ылайык 2025 – жылы бул көрсөтүч кыйла жогорулап, 300 млн. адамды түзүшү мүмкүн [10].

Европада 35 – 65 жаш курагындагы адамдардын жарымынан көбү ашыкча салмак (ДСИ 25 кг/) же семирүү (ДСИ 30 кг/ ден жогору) көйгөйүнүн курмандыгына айланышкан. Өнөр жайы өнүккөн өлкөлөрдө, калктын жарымына жакыны (Япония менен Кытайды кошпогондо) ашыкча салмактуулук менен жабыркашат [8]. Акыркы он жылдын ичинде дүйнөнүн көптөгөн өлкөлөрүндө семирүү көйгөйү орточо эсеп менен эки эсеге өстү, бирок дүйнөнүн ар кайсы өлкөлөрүндө анын таралышы бирдей эмес [1]. Ошентип, бул чөйрөдөгү лидер – Америка Кошмо Штаттары, анда калктын – 50%дан ашыгы ашыкча дене салмактуулук жана 34 миллиондон ашык адам семирүүгө душар болушкан. Бул семирүү көйгөйү 20 жаштан ашкан аялдардын – 35% жана эркектердин – 31%, ошондой эле балдар менен өспүрүмдөрдүн – 25% түзөт [5]. J.S. Stern ж.б. авторлордун айтымында, семирүү көйгөйү Америкага жылына 70 миллиард доллар чыгым алып келет [134]. Эгерде бул көрсөткүчтөр келечекте улана берсе, анда 2230 – жылы АКШ калкынын 100%ы семирп кетиши ыктымал. Европа өлкөлөрүндө семирүүнүн таралышы, АКШга караганда азыраак болсо да, таасирдүү. Семирүү көйгөйүнө чалдыгуу континенттин түштүгүндө бир аз жогору жана Скандинавия өлкөлөрүндө азыраак. Ошентип, Улуу Британияда эркектердин – 37%ы жана аялдардын – 24%ы 25 – 30 кг/ чейин ДСИ ээ, эркектердин – 8% жана аялдардын – 12% индекси 30 кг/ көрсөткүчүнө барабар же ашат. Шотландияда семирүү көрсөткүчү андан да жогору. Ал жерде 30 кг/ ден ашык ДСИ менен семирүү эркектердин – 12% жана аялдардын – 21% байкалат.

Семирүү көйгөйү Улуу Британияга жылына 12 миллиард доллар зыян алып келет [11-13].

Дээрлик бардык мамлекеттерде оорунун күчөшү байкалууда. Мындан тышкары, акыркы он жылдыкта калк үчүн билим берүү программалары жайылып, жашоочуларды рационалдуу тамактанууга жана активдүү жашоо образына багыттоо менен бул тенденциялардын төмөндөшү токтогон жок [30]. Батыш өлкөлөрүндө семирүү көйгөйүнүн көбөйүшү – орточо калориялуулуктун жана орточо тамактын майлуулугунун азайышынын фонунун байкалышы менен ишке ашат. Бул көрүнүш, биринчи жолу Америкада жүргүзүлгөн эпидемиологиялык изилдөөлөрдө аныкталган жана ал "Американын парадоксу" деген атка ээ болгон. Бул азыркы коомдо байкалган, энергияны керектөөнүн төмөндөшү менен байланыштуу болушу мүмкүн деп эсептелет [17-20]. Эң өкүнүчтүүсү, экономикалык жактан өнүккөн – Франция, Италия, Германия, Улуу Британия ж.б. Европа өлкөлөрүнүн көрсөткүчтөрү да Америка Кошмо Штаттарына жакын. Бул өлкөлөрдө орточо эсеп менен калктын ичинен 30% га жакыны семирүү көйгөйүнө кабылышкан. Атап айтканда, 2006-жылы Германияда ашыкча салмактуулуктун жана семирүүнүн таралышы – 71%га, Испанияда жана Нидерландыда – 69% га, Швецияда – 60% га жана Италияда – 59% чейин көбөйүшү байкалган [21-22].

Түркия мамлекетинде да ден соолукка терс таасирин тийгизген татаал жана көп факторлуу оору катары кабыл алынган семирүү, алдын ала турган өлүмдөрдүн ичинен тамеки чегүүдөн кийинки экинчи маанилүү себеп болуп саналат. 2003-жылы аялдарда – 44,2%, эркектерде – 25,2% жеткени маалымдалган. 2000-2010-жылдар арасында жүргүзүлгөн аймактык (Трабзон, Бурса, Токат, Адана, Сивас ж.б.) изилдөөлөрүндө Түркияда семирүүнүн таралышынын абдан ылдам өскөндүгү көргөзүлгөн. Түркияда диабет, семирүү жана гипертония эпидемиология изилдөө борборунун биринчи жана экинчи жолку изилдөөлөрүнөн алынган маалыматтарга ылайык 12 жыл аралыгында (1998-2010-жж.) семирүү аялдарда 34%, эркектерде 107% өскөн. Семирүү көйгөйүнүн таралышы 20 жаштан баштап көбөйүп, 45-74 жаштагы аялдарда 50%дан, эркектерде 45-64 жашта 30%дан ашат жана улгайган куракта төмөндөө тенденциясына ээ. Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюму 2016-жылы Түркияда 16 миллион 92 миң 644 адам семирүү көйгөйүнө кабылгандыгын жана жалпы Түркия

калкынын 29,5% түзүп, Европада семирүү эң көп таралган өлкөлөрдүн бири болгонун билдирген. Кичинекей балдардын жана өспүрүмдөрдүн семирүүсү боюнча жүргүзүлгөн изилдөөлөрдө Европанын жети өлкөсүнөн (Түркия, Болгария, Румыния, Литва, Германия, Италия жана Нидерландия) 5206 мектеп окуучуларынын (орточо жашы $8,6 \pm 1,2$, 50,2% эркек балдар) катышкан изилдөөдө Түркия мамлекетинин балдарындагы семирүүнүн таралышы 7,7% болуп, Европада Румыниядан кийин экинчи орунда тургандыгы белгилүү болгон. Түркиянын балдардын семирүүсүн изилдөө демилгесинин 2016-жылындагы маалыматына ылайык, Түркияда башталгыч мектептин 2-классында окуган 7-8 жаш тобундагы балдардын 14,6% ашыкча салмак жана 9,9% семирүү көйгөйүнө кабылган (кыздар үчүн; ашыкча салмак –15,7%, семирүү –8,5% жана эркектерде ашыкча салмак –13,6%, семирүү –11,3). Натыйжада Түркияда 7-8 жаш курагындагы ар бир баланын төртүнчүсү ашыкча салмактуулук же семирүү көйгөйүү менен күрөшүп келет [142].

Семирүү жыштыгынын жыныска болгон көз карандылыгына келсек, ал дээрлик бардык жерде бар жана аялдар эркектерге караганда көбүрөөк жапа чеге тургандыгы маалым. Бул эрежеден бир гана өзгөчөлүк болуп – Финляндия эсептелинет, бул мамлекетте - айрыкча акыркы жылдары эркектердин оорусу аялдарга караганда бир аз жогору. Баса белгилеп кетүүчү нерсе, аялдардын семирүү жыштыгы жана даражасы алардын жарыкка алып келген балдарынын саны менен түздөн – түз байланышы бар [31,39].

80 – жылдары ашыкча салмактуулук жана семирүү көйгөйү Россиянын калкынын болжол менен 50%ын түзгөн, ал эми 90 – жылдардын башында бул категорияга кирген 55-65 жаш курактагы аялдардын саны – 63%га барабар болгон. Коркунучтуу фактылардын бири 15% га жакын 15тен 20 жашка чейинки жаштарда ашыкча салмактуулуктун байкалышы болуп саналат [9]. Россияда, эпидемиологиялык кызматкерлердин берген маалыматы боюнча, эркектердин 10дон 20% жана эмгекке жарамдуу аялдардын 30дан 40%га чейин семирүү патологиясы менен жабыркап, врачтарга кайрылуусунун негизги себептеринин арасында жалпы профилдин же оорулардын ичинен 10 – 11 орунду ээлейт [41,47,54].

Балдар менен өспүрүмдөрдүн семирүүсүнүн өсүшү бардык жерде байкалат [120]. Экономикалык жактан өнүккөн өлкөлөрдө ашыкча салмактуулук кичинекей балдар арасында – 12 – 14%ды түзөт. Кичинекей балдардын арасында Франция мамлекетинин калкынын ичинен, семирүүнүн таралышы болжол менен – 7%ды, Англияда – 9%, АКШ - 15%, Италияда семирүү 4 жашка чейинки балдардын – 3,6% катталган жана 8 жаштан жогору 11–12% түзөт. Акыркысы да маанилүү, анткени бул курактык топтогу семирүү чоң кишилердин семирүүсүнүн өтө маанилүү божомолу. Эгерде семирүүнүн ар кандай түрлөрүнүн же формаларынын эпидемиологиясы жөнүндө айта турган болсок, анда эң кеңири тараганы экзогендик – конституциялык (же жөнөкөй) семирүү түрү болуп саналат, анын үлүшү 100 миң калкка 75 – 97% учурду түзөт. Орто курактагы адамдардын арасында семирүүнүн жөнөкөй түрү – 51% учурларда кездешет жана анын башталышы балалык жана өспүрүм кезде байкалат. Семирүү жыштыгынын жаш – куракка көз карандылыгы жалпыга маалым. Ал кичинекей балдарда жана өспүрүмдөрдө минималдуу. Мындан тышкары, эркектерде, аялдарда да семирүү менен бирге түрдүү оорулардын көбөйүшү байкалат бул кырдалдын туу чокусу 45-55 жаштар арасы [79].

Карылыкта жана картаюу мезгилинде семирүү патологиясынын жыштыгы азаят. Бул көрүнүш, көпчүлүк окумуштуулардын пикири боюнча, ойдон чыгарылган жана майдын топтолушунун тескери өнүгүүсү менен эч кандай байланышы жок же дене курамынын өзгөрүшү, кармалып калган майлардын булчуң массасынын төмөндөшү же семирүү патологиясына кабылган адамдарды коштооп жүргөн оорулардан улам эрте өлүмүнүн себеби деп айгинеленет [120,128].

Бир катар изилдөөлөрдүн аныктоосу боюнча, семирүү ыктымалдуулугунун жогору болуусу, төмөнкү билим берүү деңгээли менен байланыштуу [153]. Р. Pietinen ж.б.авторлордун айтымында, эгерде Финляндияда жетилген курактагы адамдарда орточо эсеп менен семирүү жыштыгы эркектер үчүн – 19% жана аялдар үчүн – 18%, билими төмөн адамдардын тобунда бул жыштык 26дан 27%га чейин өзгөрөт. Семирүү жыштыгынын билим деңгээлине көз карандылыгын биринчи караганда парадоксалдуу көрүнөт, өзгөчө билим деңгээли төмөн адамдар көбүрөөк кол эмгеги менен, жана жогорку билимге ээ адамдар – акыл эс менен

байланыштуу болгон же психикалык иштер менен алектенишет [120]. Мындай түшүнүктүн пайда болуусунун бирден – бир себеби – бул билимдүү адамдардын семирүүнүн ден соолукка зыян, кээ бир азыктардын майлуу касиеттерин жакшы билип, тамактануусу жана да ашыкча тамактануудан пассивдүү түрдө өзүн – өзү кармай билүү - бул ашыкча салмактын өсүшүнөн сактануусу боюнча түшүнүктүн болуусу менен байланыштуулугу. Ошондуктан, рационалдуу денгээлде балансталган тамактануу жөнүндө маалымат продукциянын майлуулугун эске алуу менен коомдо семирүүнүн жыштыгын азайтууга, ошондой эле семирүүнүн алдын алуунун эффективдүү программасын түзүүгө, калк арасында бул оорунун ден соолукка зыянын түшүндүрүү жана рационалдуу, майлуу эмес тамактануунун жалпы принциптерин үйрөтүү. Семирүү көрүнүшү келип чыгуусу боюнча бир болгон патологиялар менен байланышкан болушу мүмкүн. Бир катар адабий булактарда "метаболизм синдрому" же "Х синдрому" жөнүндө гипотезаны алдыга койгон жана бардык белгилер ткандардын инсулин каршылыгына (балким генетикалык жактан аныкталган) байланыштуу экенин баса белгиленген. Семирүү көйгөйүн коштоп жүргөн оорулардын пайда болуу коркунучу – май тканынын топтолушу менен аныкталат [3,39,48,122].

Ден соолукка эң жагымсыз – бул абдоминалдык семирүү тиби (түрү) эсептелинет, эреже катары, ал гормоналдык жана метаболизм комплекстеринин бузулуулары менен айкалышкан. Бүгүн дүйнө жүзүндөгү кардиологдор –артериялык гипертензиянын (АГ) метаболикалык вариантынын эпидемиясы жөнүндө айтышат же башкача дагы айтканда –заманбап жашоо синдрому [36]. Фремингемдик изилдөөлөр көрсөткөндөй, гипертония менен ооруган бейтаптардын 70%дан ашыгы ашыкча салмактуулук жана алардын 45% АГ менен жабыркайт, анын үстүнө 70%ы учурунда эркектерде жана аялдарда 60%ы АГ сөзсүз түрдө семирүү менен байланышкан. Ар бир кошумча килограмм үчүн гипертония коркунучу 5%га көбөйөт [154]. Семирүү АГ жана жүрөк – кан тамыр ооруларынын өлүмгө алып келүүчү көз карандысыз тобокелдик фактору болуп саналат жана алардын айкалышы бейтаптардын жашоо узактыгына жана сапатына олуттуу таасирин тийгизет [1-5]. Төмөнкүлөр абдан маанилүү маалыматтар: 50 жаштан жогорку куракта семирүүгө чалдыккандардын – 50% кан басымы жогору, 50% атеросклероз жана коронардык жүрөк оорулары, ошондой

эле – 30% 2 типтеги кант диабетинин белгилери бар [21]. Бир бейтаптын бир убакта жогоруда айтылган эки же үч ооруга чалдыгуусу сейрек эмес. Кээ бир авторлордун белгилегендери боюнча, орто курактагы нормалдуу салмактагы эркектерге салыштырмалуу ошол эле курактагы, бирок ашыкча салмактуулук менен жабыркагандардын, салмагы жалпы дене салмагынан 20% (норма 12 – 15%) ашык болгон учурда миокарддын инфарктына алып келүү тобокелдиги жогору. Жүрөк – кан тамыр ооруларынан улам көз жумган адамдардын көбөйүшүнүн бирден – бир себеби семирүү менен байланыштуу болгондугун да белгилешет [154].

Эпидемиологиялык изилдөөлөрдүн жыйынтыгы семирүүнүн үй – бүлөлүк мүнөзүн ачык көрсөтө алат. Балдардагы семирүүнүн даражасы көбүнчө ата – энелерде байкалган патологиялар менен байланышта. Мындан тышкары, бир канча авторлордун адабий булактарда, өзүнүн эмгектеринде белгилегендей, бул байланыш балдардагы семирүү менен алардын энергия керектөөсүнүн ортосундагы мамилеге караганда күчтүүрөөк. F. Guénard, айтымында, балдардагы семирүү эненин семирүүсү менен байланышкан (80%), атасы аркылуу бул балада семирүүнүн пайда болуу ыктымалдыгы – 50% түзөт. Семирүү менен жабыркаган ата – энелердин тукум куучулук механизмдери, ошондой эле ашыкча дене салмактын өсүшүнө салым кошо турган жашоо образы менен байланышкан үй – бүлөнүн тамактануу адаттары, ушундай үй – бүлөлөрдө балдардын семирп кетүү ыктымалдуулугу жогору деп эсептелет. Бул эки топтун(тукум куучулук жана тарбия берип жаткан процессинде пайда болгон) себептерин ишенимдүү түрдө ажыратуу кыйын [74].

Жогорудагы берилген маалыматтардан улам—семирүү| адамдын эволюциясынын натыйжасында пайда болгон патология же заманбап жашоо образынын патологиясы катары кароого боло тургандыгы далилденди. Пандемиялык факторлорду белгилөө менен (физикалык жүктөмдун аз болушу, майлуу тамак – аштын көп өлчөмү ж.б.факторлор) биз семирүү көйгөйүн – –пандемия| катарына кире тургандыгын айта алабыз [54].

Ошентип, планетанын дээрлик ар бир үчүнчү тургуну семирүү көйгөйү менен жабыркайт. Жыл сайын алардын саны барган сайын көбөйүүдө. Семирүү эпидемиологиясын кылдат изилдөө, мындан ары жүрөк – кан тамыр жана башка

оорулардын өнүгүү коркунучун, оорунун жеңил жүрүшүн камсыз кылуу, алдын алуу ошо менен бирге ашыкча дене салмактуулук менен жабыркаган бейтаптардын жашоо сапатын жакшыртуу үчүн кепилдигин көрсөтөт [7].

Семирүүнүн классификациясы

Семирүү классификациясынын ар кандай варианттары сунуш кылынат, алардын ичинен эң кеңири колдонулганы дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюму сунуш кылган – дене салмак индекси (ДСИ) боюнча жана семирүүнүн жумушчу этиопатогенетикалык классификациясы. Дене салмак индекси – эң маанилүү маалыматтык көрсөткүч, ал адамдын салмагынын боюнун узундугуна болгон катышын эсептелип чыгарылышы (1 – жадыбал) [82].

1 – жадыбал.

Дене массанын – дене салмак индекси боюнча классификацияланышы
(Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюму, 1997 – ж.)

Дене салмак индекси	Дене салмак	Ооруга чалдыгуу коркунучу
< 18,5	Дене салмактын жетишсиздиги	Төмөнкү (башка оорулардын келип чыгуу коркунучу)
18,5 – 24,9	Нормалдуу дене салмак	Популяция үчүн орто
25,0 – 29,9	Ашыкча салмак	Жогорулатылган
30,0 – 34,5	I даражадагы семирүү	Жогорку
35,0 – 39,9	II даражадагы семирүү	Абдан жогорку
> 40,0	III даражадагы семирүү	Эң жогорку

Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун маалыматы боюнча, жашы жеткен адамдарда ашыкча салмак жана семирүү диагнозу төмөнкүдөй учурларда коюлат:

- Дене салмак индекси – 25 көрсөткүчүнөн жогору же барабар – ашыкча салмактуулук;
- Дене салмак индекси – 30 көрсөткүчүнөн жогору же барабар – семирүү.

Дене салмак индекси же болбосо Кетле индекси¹ – адамдын массасы менен боюнун ортосундагы айырмачылык даражасын баалоого мүмкүндүк берүүчү жана

¹ Кетле индекси – дене салмак индексинин көрсөткүчү, Белгиялык социолог жана статистик Адольф Кетле тарабынан иштелип чыккан (1869-ж.) анын урматына ушундай аталып калган.

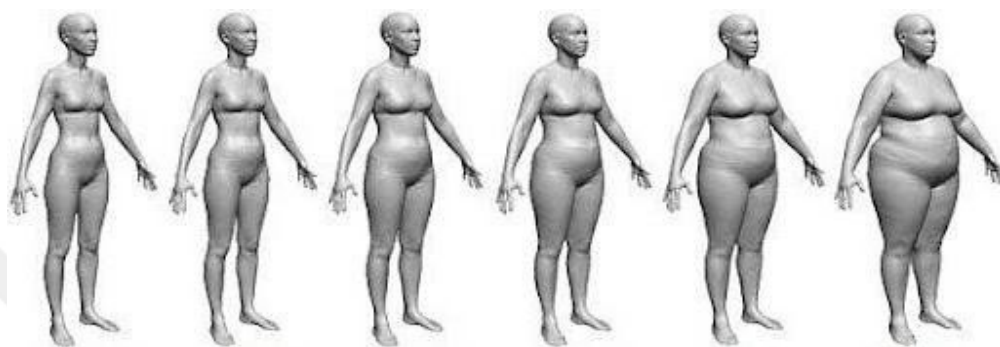
ошону менен кыйыр түрдө массанын жетишсиз, нормалдуу же ашыкча экендигине баа берүүдө кеңири колдонулуучу чоңдук.

Дене салмак индекси төмөндөгүдөй формула менен эсептелип чыгарылат:

$$I = \frac{m}{h^2}$$

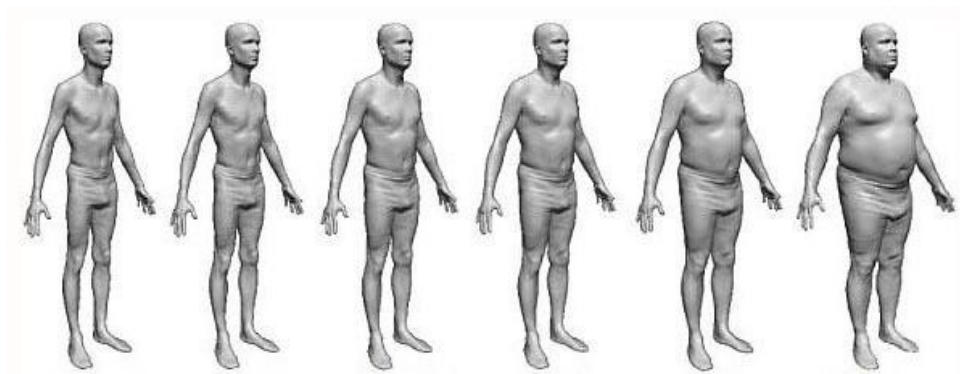
m – дене массасы (килограмм менен);

h – бой узундугу (метр менен кг/ метр өлчөнөт).



ДСИ- 17,5	ДСИ-18,5	ДСИ-22,0	ДСИ-24,9	ДСИ-30	ДСИ-40
Төмөнкү салмак	Нормалдуу салмак			Ашыкча салмак	
Анорексия	Нормалдуу	Орточо нормалдуу	Жогорку	Семирүү	Морбиддик Семирүү

2 – сүрөт. Аялдарда дене салмак индекси жана көрсөткүчтөрү [81].



ДСИ- 17,5	ДСИ-18,5	ДСИ-22,0	ДСИ-24,9	ДСИ-30	ДСИ-40
Төмөнкү салмак	Нормалдуу салмак			Ашыкча салмак	
Анорексия	Нормалдуу	Орточо нормалдуу	Жогорку	Ашыкча салмактуулук	Семирүү

3 – сүрөт. Эркектерде дене салмак индекси жана көрсөткүчтөрү [81].

Дене салмак индекси калктын же популяциянын семирүү жана ашыкча салмактуулуктун деңгээлин аныктоо үчүн эң ыңгайлуу өлчөө болуп саналат, себеби ал жыныстык айырмачылыкка жана бой жеткен адамдарда жаш – курак өзгөчөлүк топторуна бирдей. Бирок дене салмак индекси болжолдуу критерий катары каралышы керек, анткени ар түрдүү адамдарда ар кандай семирүү даражасына туура келип калышы да ыктымал (2-3-сүрөттөр). Ал эми кичинекей балдарда дене салмак индексин аныктоодо жаш – курагын эске алуу зарыл [82].

Ашыкча салмактуулук жана семирүү учурунда – семирүү көйгөйүнүн болуусу жана даражасы гана эмес, май тканынын жайгашуу мүнөзү да принципалдуу чоң мааниге ээ.

Гиноиддик (аялдарга мүнөздүү, алмурут формасында) жана андроид же болбосо висцералдык (эркектерге мүнөздүү, алма формасында) деп семирүүнүн бир катар түрүн ажыратып келишет. Аялдарга мүнөздүү болгон –гиноиддик семирүү майдын негизинен тери астына, көбүнчө сан жана жамбаш бөлүктөрдө топтолушу менен мүнөздөлөт. Ал эми эркектерде көбүрөк байкалган –андроиддик семирүү майдын локалдашуусу курсак бөлүккө мүнөздүү. Дал ушул эркектерде кездешүүчү семирүүнүн андроид түрү көп учурда жүрөк – кан тамыр оорулары жана экинчи типтеги кант диабети менен коштолот.

Май катмарынын түрүнө баа берүү үчүн, белдин айланасын (БА) аныктоо, ошондой эле бел жана жамбаш айланаларынын катышы (БА/ЖА) колдонулат. Адатта аялдарда нормалдуу БА - 80см, эркектерде – 94см ге чейин болот. Абдоминалдык семирүү – БА/ЖА катышы аялдарда 0,85тен, эркектерде – 1,0дон жогору болгондо саналат. БА көрсөткүчүнүн жогору болушу курсак, абдоминалдык аймакта ашыкча майдын бар экендигин көрсөтүп, ар түрдүү патологиялардын татаал формага өтүп кетүү коркунучун аныктоого мүмкүнчүлүк берет (2 – жадыбал).

2 – жадыбал.

Семирүүнүн натыйжасынан улам оорулардын (2 типтеги кант диабети, жүрөк – кан тамыр оорулары) пайда болуу тобокелдигинин белдин айланысына(БА) көз карандылыгы(Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюму).

Жынысы	Оорулардын татаалданышынын тобокелдиги	
	Жогортулган	Жогорку
Эркек	БА $\geq$ 94см	БА $\geq$ 102см
Аял	БА $\geq$ 80см	БА $\geq$ 88см

Семирүү процессинин жүрүшү боюнча:

- Туруктуу;
- Прогрессивдүү;
- Резидуалдык (туруктуу салмак жоготкондон кийинки);

Адамдын булчуңдары өтө өнүккөн учурларда(мисалы: профессионалдуу же кесипкөй спортчуларда) же болбосо атрофирандарда (карыларда), ДСИ организмдеги майдын кармалышын так чагылдырбайт. Эркектердеги май ткандарынын ченемдик курамы дене салмагынын 15 – 20%, аялдарда – 25 – 30% түзөт.

Семирүүнүн этиопатогенетикалык классификацияланышы (Дедов И.И. жана Мельниченко Г.А. боюнча)

1. Экзогендик – конституционалдык семирүү (баштапкы же биринчилик, алиментардык – конституционалдык):
 - 1.1. Гиноиддик (төмөнкү түрү);
 - 1.2. Андрониддик (жогорку түрү, абдоминалдык, висцералдык);
 - 1.2.1. Метаболикалык синдромдун өзүнчө компоненттери менен;
 - 1.2.2. Метаболикалык синдромдун өнүккөн белгилери менен;
 - 1.3. Тамактануу рационунун бузулушу менен;
 - 1.3.1. Стресске гиперфагиялык жооп кайтаруу;
 - 1.3.2. Сезондук аффективдүү өзгөрүүлөр;
 - 1.3.3. Түнкү тамактануу синдрому
 - 1.4. Пиквик синдрому
 - 1.5. Энелик бездердин экинчилик поликистозу менен;
 - 1.6. Уйкунун апноэ синдрому;
2. Симптомдуу же экинчилик семирүү:
 - 2.1. Белгиленген генетикалык кемчиликтер менен;
 - 2.1.1. Көптөгөн органдарды жабыркаткан белгилүү генетикалык синдромдор;
 - 2.1.2. Май тканынын метаболизмдин жөнгө салууга катышкан структуралардын генетикалык кемчиликтери;
 - 2.2. Церебралдык(адипозогениталдык дистрофия, Бабинск – Пехкранц – Фрелих синдрому);
 - 2.2.1. Баш мээнин залалдуу шишиктери;

2.2.2. Тутумдуу жаралардын, жугуштуу оорулардын жайылышы;

2.2.3. Психикалык патологиялык процесстер;

2.3. Эндокриндик:

2.3.1. Гипотиреоиддик;

2.3.2. Гиповариалдык;

2.3.3. Гипоталамо – гипофизардык системаланын патологиялары;

2.3.4. Бөйрөк үстүндөгү бездин оорулары;

2.4. Ятрогендик (бир катар дары – дармектердин алынышына байланыштуу [25]).



Эпидемиология

Семирүү – организмдеги май ткандарынын ашыкча топтолушу менен мүнөздөлгөн өнөкөт, көп факторлуу гетерогендүү оору (эркектерде – кеминде 20%, аялдарда – дене салмагынын 25%, дене салмагынын индекси 25 – 30%дан жогору). Семирүү физиологиялык нормага салыштырмалуу дене салмагынын 10%дан ашыкча өсүшүнө, майдын ашыкча топтолушуна алып келген генетикалык жактан түрткү болуу мүнөзүнө ээ адамдардын метаболизм процессинин бузулушу менен мүнөздөлөт, ошо менен бирге ал ички органдардын – жүрөктүн, боордун, бөйрөктүн, май ткандарынын дистрофиясы менен коштолуусу мүмкүн [23].

Семирүү – жалпы зат алмашуу процессинин бузулуусу жана олуттуу социалдык – экономикалык жактан өнүккөн өлкөлөрдөгү негизги көйгөйлөрдүн бири. Семирүү көйгөйү менен эркектердин – 20-30% жана аялдардын 30-40% жабыркашат. Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюму семирүү көйгөйүн – –эпидемия катары карайт.

Семирүү жана ашыкча салмак кошуу биринчи кезекте табитти контролдоонун жана салмакты сактоонун бузулушу менен байланыштуу. Семирүүнүн өнүгүшүн төмөнкү факторлордон улам аныктоого болот: генетикалык, демографиялык (курагы, жынысы, улуту), социалдык – экономикалык (билими, кесиби, үй бүлөлүк абалы), психологиялык абалы жана жүрүм – туруму (тамактануу рациона, физикалык активдүүлүк, алкоголь, тамеки тартуу, стресс ж.б.) [27].

Семирүү көйгөйүнүн социалдык мааниси жаш бейтаптардын майып болуу коркунучу жана курч, өнөкөт коштолгон ооруулардын тез – тез өнүгүшүнөн улам жалпы жашоо узактыгынын төмөндөшү менен аныкталат. Аларга 2 типтеги кант диабети, артериалдык гипертензия (АГ), дислипидэмия, атеросклероз жана бул оорулар менен байланышта болгон гиперурикемия, подагра, репродуктивдик системанын бузулушу, остеоартрит, варикоз, геморрой ж.б. кирет [6]. Bessesen D. Н. жана Kushner R. аттуу америкалык эксперттер ден – соолукка келтирилген коркунучтарды талдоонуу конкреттүү көрсөткүчтөр менен толукташты. Алардын берген маалыматтарына ылайык ашыкча салмактуулуктун 57%нын:

➤ 17% - 2 типтеги кант диабети, АГ – жана жүрөктүн коронардык оорулары;

- 14% - остеопороз жана остеоартроз;
- 30% – холелитиаз;
- 11% - сүт безинин, жатындын жана жоон ичегинин шишигин түзөт (3-жадыбал) [2,36].

3-жадыбал.

Чоң адамдарда ашыкча салмак кошуудан жана семирүүдөн улам ден – соолукка келтирилген тобокелдик.

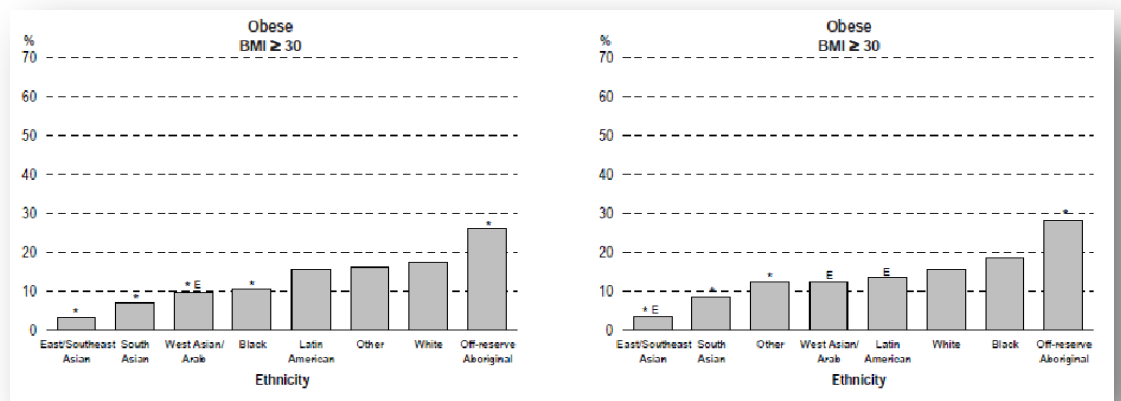
Организмдин органдык системалары	Ден соолукка келтирилген тобокелдик
Жүрөк – кан тамыр	Инсульт Жүрөктүн коронардык оорулары АГ
Эндокриндик	2 типтеги кант диабети Жумуртка безинин поликистоздук синдрому
Тамак сиңирүү	Алкоголсуз боордун май дистрофиясы Өттүн оорулары Уйку бездин оорулары Тамак сиңирүү системасынын кээ бир органдарынын онкологиялык патологиялары
Бөлүп чыгаруу	Бөйрөктүн өнөкөт оорусу – гломерулопатия Терминалдык баскыктагы бөйрөктүн патологиялары Бөйрөктүн туюк жаралары
Дем алуу	Пиквик синдрому Бронхиалдык астма
Таянуу кыймылдаткыч	Артроз Омуртка аралык дисктердин бузулуусу Ткандардын, алардын ичинде кемирчек, тарамыштардын структураларынын бузулушу
Репродуктивдик	Менструалдык циклдин бузулуусу Кош бойлулуктуу токтотуу Тукумсуздук Эндо метрийдин онкологиялык патологиясы
Психикалык ден соолук	Депрессия Тамактануу рационунун бузулуусу Жашоо сапатынын начарлашы

Ал эми башка илимий булактардын берген маалыматтары боюнча, Европада ашыкча салмактуулук жана семирүүнүн - 80% учурларында 2-типтеги кант диабети, 35% - жүрөктүн коронардык оорулары, 55% - АГ байкалат. Бул оорулар – өз кезегинде жыл сайын Европада 1 млн.адамдын өлүмүнө себепкер. Болгону гана Улуу Британияда ар бир 13 өлүмдүн бири - ашыкча дене салмактуулук менен байланышкан. Семирүү кесепетинен улам пайда болгон чыгымдар саламаттык сактоо системасынын экономикалык бир көйгөйү. Семирүүнүн 1 даражасы 2-типтеги кант диабетин өнүктүрүү коркунучун 3 эсе жогорулатат, 2-даражасы – 5эсе, 3-даражасы – 10 эсе [26,42].

1.2. Ар түрдүү этникалык топтордогу семирүү көйгөйү

“Этника” концепциясы көп учурда өзгөрмөлүү жана татаал. Азыркы учурга чейин ден соолук менен байланыштуу болгон адабиятарда "этника" жана "раса" деген терминдердин ортосундагы айырмачылыктар ачык-айкын түшүндүрүлүп берилген эмес. "Этника" же “Этникалык таандуулук” жеке адамдардын ортосундагы маданий окшоштуктарды, ал эми “раса” термини генетикалык окшоштуктардын маанилүү экенин көрсөтүп турган, биологиялык белгилерди билдирет. Практикада бул терминдер көп колдонулат жана алар бири- бирин алмаштырып же "этника/раса" сыяктуу бир бүтүмгө бириктирилип да көрсөтүлөт [50].

Канада өлкөсүндө 2000-2003-жылдар аралыгында ДСИне негизделген ашыкча салмак жана семирүү көйгөйүн улуттар арасында жана иммиграциядан кийин этникалык топтордун ортосундагы байланышын убакыттын таасиринин негизинде “Канада Коомчулуктун Ден соолук Сурамжылоосу” изилдөө жүргүзүлгөн. Бул изилдөөдө 20 жаштан 64 жашка чейинки калк тургундары арасында жыныс жана улуту боюнча ашыкча салмактуулуктун жана семирүү көйгөйүнүн таралышы аныкталган [104].



4-сүрөт. Изилдөөнүн натыйжасында алынган жыйынтыктардан - этникалык өзгөчөлүктөрдүн жана семирүү көйгөйүнүн байланышын чагылдырылуусу[104].

“Канада Коомчулуктун Ден соолук Сурамжылоосу” тарабынан уюштурулган изилдөөгө анализ жүргүзүлүп, натыйжада ашыкча салмактуулук жана семирүү көйгөйүнүн таралышы – этника ортосундагы бекем байланышты көрсөтүп тура тургандыгы маалым болгон (4-сүрөт). Жаш курагы, социалдык-экономикалык абалы, физикалык активдүүлүгү жана туулган жер эске алынганда да бул өзгөчөлүк олуттуу бойдон калган. Ар бир этниканын маданий нормалары, дене тарбия активдүүлүгүнө (жаш, спорт, кабылдоо интенсивдүүлүк ж.б.) жана тамактануу адаттары (салттуу тамак-аштар, алгылыктуу азык-заттар, алардын өлчөмдөрү) менен байланыштуу өзгөчөлүккө ээ жана да ашыкча салмактуулук жана семирүү көйгөйүнүн таралышына салым кошо алат. 2 типтеги кант диабет эпидемиясынын пайда болушун эске алуу менен бул алынган маалыматтар өзгөчө маанилүү, себеби кээ бир этникалык топторго (өзгөчө аборигендерге) таасир этүү ыктымалдуулугу жогору [104].

Европеид популяциясында семирүү көбүнчө кардиометаболикалык коркунуч жана өлүм менен байланыштуу. Семирүү башка тобокелдик факторлору менен да байланыштуу - АГ, 2 типтеги кант диабети, инсулинге болгон резистенттүүлүк [9,20,11,41,86].

ДСИ жана висцералдык семирүүнүн туура аныкталышы (Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюму тарабынан сунушталган) европеид популяциясынын изилдөөлөрүнө негизделген. Азиянын тургундары семирүү менен байланышкан ооруларга европеид популяциясына караганда, ал тургай төмөнкү ДСИ жана БА

көрсөткүчтөрүндө дагы көбүрөөк дуушар болушат [12-18]. Мунун түшүндүрмөлөрүнүн бири антропометриялык көрсөткүчтөрдүн, метаболикалык жана жүрөк – кан тамыр тобокелдиктеринин ар кандай этностук топтордун ортосундагы мамилелердин күчтүүлүгүндөгү айырмачылыктарды болжолдоо болгон. Мисалы, изилдөөлөр көрсөткөндөй, ошол эле ДСИ мааниси менен, азия тургундарынын май ткандарынын массасы европа тургундарындыкына караганда бир кыйла көп. Буга байланыштуу 2000 – жылы Түштүк Чыгыш Азия менен Кытайдын өкүлдөрү үчүн БАнын диагностикалык көрсөткүчтөрү кабыл алынган - эркектер үчүн 90 см, аялдар үчүн 80 см [20]. Японияда кээде - 85 см, бирок жалпысынан эркектер жана аялдар үчүн да - 90 см колдонулат [13].

Курсакты баалоо критерийлеринин айырмасы ар кандай классификациядагы метаболикалык синдромдун критерийлеринин бири катары - семирүү тобокелдикти баалоодо ар түрдүү ыкмаларга байланыштуу жүрөк -кан тамыр жана кант диабетинин өнүгүшү болуп саналат. Бул 2001 - жылы Америка Жүрөк Ассоциациясы тарабынан сунушталган критерийлер (АТР III) CVD коркунучун эске алуу менен иштелип чыккан. Бул ар кандай критерийлерди колдонууга тең салмактуу мамилени мажбурлайт. NCEP үчүн АТР III критерийлерин колдонууда висцералдык семирүү аныктамалары (эркектер үчүн > 102 см, аялдар үчүн > 88 см). Кореяда семирүүнүн таралышы эркектер арасында 1,3% жана аялдар арасында 15,3% экени аныкталган америкалыктар үчүн бул 29,8% эркектер арасында жана 46,3% аялдар арасында болгон [23-24].

Азияда висцералдык семирүү боюнча сунуштар (эркектер үчүн > 90 см, аялдар үчүн > 80 см) деп табылган, Кореяда висцералдык семирүүнүн таралышы эркектер арасында 19,5% жана аялдар арасында 39,0% болгон. Бул жыйынтыктар висцералдык семирүүнү этникалык багытын баалоо үчүн БА көрсөткүчтөрүн колдонуу зарылдыгын аныктады. Корея Коомунун Изилдөө Коомунун сунуштарына таянуу менен [20-27].

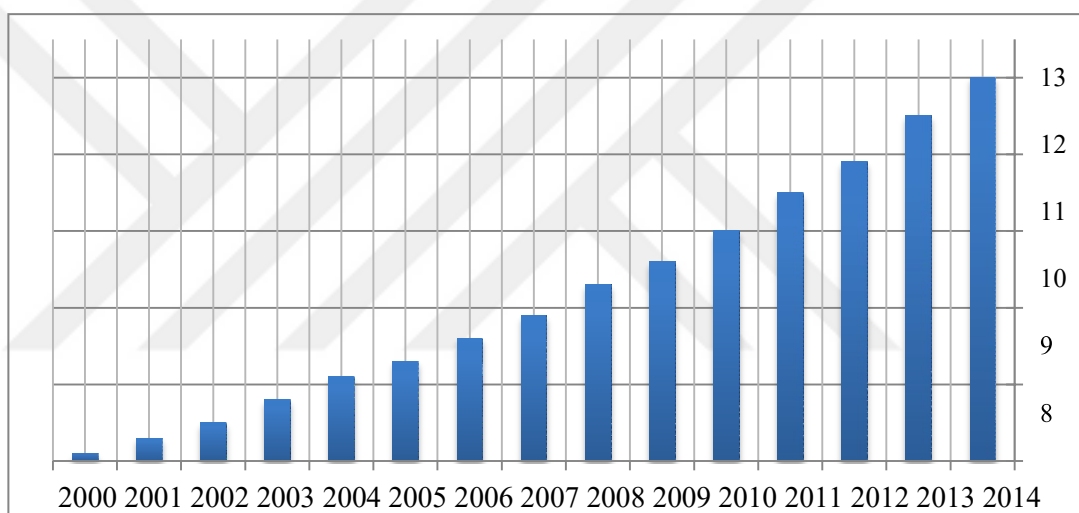
1.3. Кыргыз популяциясындагы ашыкча салмактуулук жана семирүү

Кыргызстанда семирүү менен жабыркаган жарандардын саны көбөйгөнүн Бүткүл дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун маалыматына таянып, азык-түлүк айыл чарба уюмунун (FAO) Кыргызстандагы өкүлчүлүгү билдирди [117].

Дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун маалыматы боюнча 2000-жылы 18 жаштан жогорку 8,1 пайыз кыргызстандын тургундары семирүү көйгөйүнө дуушар болушкан. 2014-жылы бул көрсөткүч 13 пайызга чейин өскөн (1-диаграмма). Анын үстүнө акыркы тогуз жылда өсүү динамикасы өстү [14].

1-диаграмма.

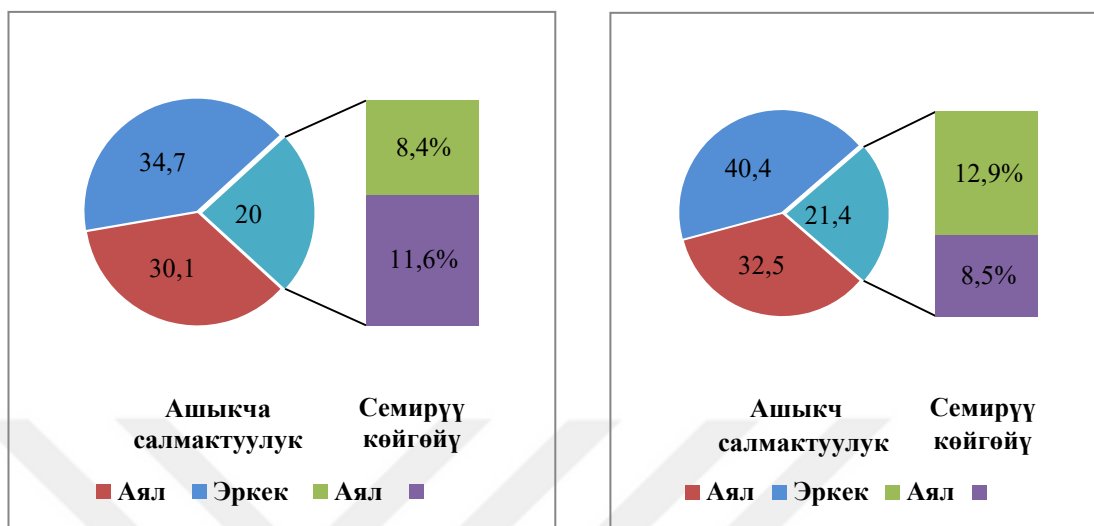
2000 – 2014 - жылдар аралыгында жергиликтүү калктын семирүү көйгөйүнө кабылышынын көрсөткүчү (%).



Кыргыз Республикасынын Улуттук статистикалык комитетинин 2014-жылга берген маалыматы боюнча Кыргызстанда эркектердин – 34,7% жана аялдардын – 30,1% ашыкча салмактуулук менен жана 11,6% аялдар жана эркектердин 8,4% семирүү көйгөйүнө дуушар болушкан. Ал эми 2019-жылы ашыкча салмактагы эркектер - 40,4% жана аялдар - 32,5% түздү. 12,9% аялдар жана 8,5% эркектер семирүү көйгөйү менен жабыр тартып келишет (2 - диаграмма). Ашыкча салмактагы адамдардын эң жогорку үлүшү 30 жаш жана андан жогорку жаштагы эркектер арасында белгиленди [15].

2–диаграмма.

2014 – жыл менен 2019 – жылы топтолгон маалыматтардан ашыкча салмактуулук жана семирүү көйгөйүүнүн пайыз(%) менен көрсөтүлүшү.

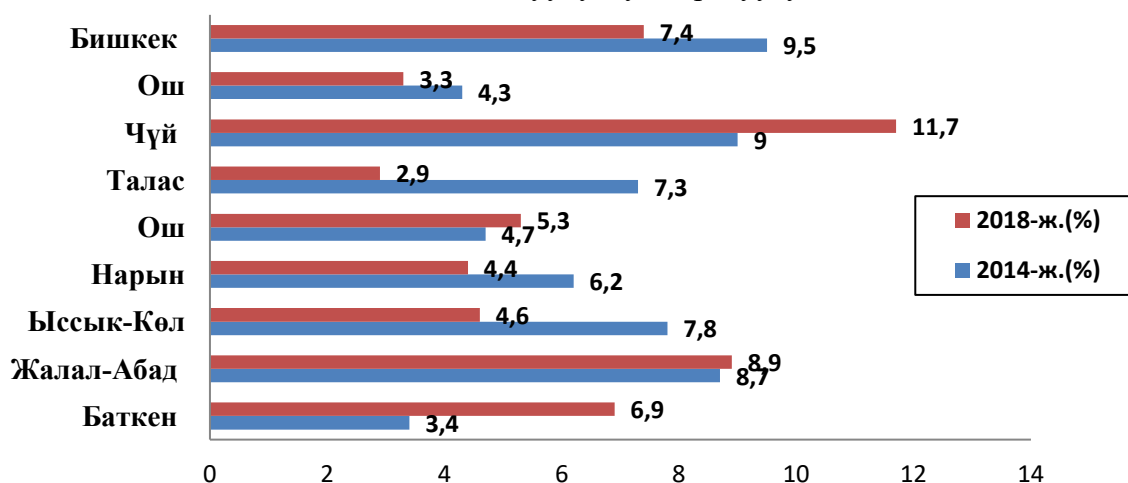


Убакыттын өтүшү менен семирүү улуу муундагы калктын арасында олуттуу көйгөй бойдон калууда. 2020-жылы ашыкча салмак эркектердин 41,3%да жана аялдардын 34,3%да катталган. Аялдардын 13,7%ы, эркектердин 8,7%ы ашыкча салмакка ээ болгон. 30 жана андан жогорку жаштагы эркектердин арасында ашыкча салмактуу адамдардын жогорку үлүшү белгиленди [14].

Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин 2014-2018ж. аралыгында беш жашка чейинки балдардын арасындагы ашыкча салмактуулуктун таралуусун (област жана шаарларда) - көп индикаторлуу кластердик изилдөөнүн жыйынтыгында алынган маалыматтар боюнча жалпы республикада бул көйгөй менен жабыр тарткандардын саны 2014-ж. – 7% түзгөн, бирок төрт жыл аралыгында бул көйгөйдүн аз да болсо төмөндөсү 2018-ж. – 6,9% байкалгандыгы менен кээ бир аймактарда 2014-жылга салыштырмалуу саны көйбөйгөн (3-диаграмма) [80,15].

3-диаграмма.

Кыргыз Республикасында беш жашка чейинки балдардын арасында ашыкча салмактуулуктун таралуусу.



1.4. Семирүүгө түрткү берүүчү же жакындүүлукту аныктоочу генетикалык маркерлер

Генетика – семирүү көйгөйүнүн өнүгүүсүндө фундаменталдык ролду ойнойт. Адамдын семирүүсүнүн генетикалык картасынын 12 – версиясы (Human obesity Gene Map) 600дөн ашык гендерди, генетикалык маркерлерди жана фенотип боюнча кыйыр байланышкан хромосомалык аймактарды камтыйт. 2005 – жылы берилген маалыматтар боюнча, 50 синдромалдык жана семирүүнүн 8 моногендүү формасы аныкталган [18,66].

Медицина илимине генетикалык изилдөөлөр тездик менен киргизилүүдө. GWAS (Genome Wide Association Studies) адам ооруларынын идентификациялоонун бир жолу, генетикалык бузулууларды изилдөөнүн жаңы ыкмасы, геномду жүздөгөн, миңдеген нуклеотиддерге бөлүүгө негизделип, алардын белгилүү ырааттуулугун табууга жардам берет жана конкреттүү спецификалык тукум куума ооруларга мүнөздүү. Көптөгөн конкреттүү эмес гендер бар, аларсемирүүнүн өнүгүшүнө жана анын татаалдашын аныктоодо чоң ролду ойношот. Акыркы технологиялык мүмкүнчүлүктөр бойжеткен адамдарда жана кичинекей балдарда семирүүгө өбөлгө түзө турган ар кандай генетикалык варианттарды аныктоого мүмкүндүк берди. 2010-жылы акыркы жаңыртылып берген маалыматтар боюнча - семирүү менен байланышкан - 996 ген бар. Кээ бир генетикалык өзгөчөлүктөр акылга сыйбаган нерселерге дуушар болгондо өзүн

көрсөтө баштайт мисалы – рационалдуу эмес диета да, физикалык жүктөм аз болгон учурда. Семирүүнүн полигендик варианттары үчүн төмөнкүлөр мүнөздүү: талапкер гендер, ген бирикмелери жана гендик ассоциациялар. Полигендик системаны түзүүчү гендер жекече алсыз эффект берип, май тканынын ашыкча топтолушуна тенденцияны гана алдын ала аныктайт жана сырткы көрүнүштүн даражасы экологиялык, чөйрө факторлорунан көз каранды. Адабияттарда 20дан ашык ген талапкерлер жөнүндө айтылган(ACE, ADIPOQ, ADRB2, ADRB3, DRD2, FTO, GNB3, HTR2C, IL6, INS, LDLR, LEP, LEPR, LIPE, MC4R, NR3C1, PPARG, RETN, TNFA, UCP1,UCP2, UCP3 жана VDR). Биринчи жолу гендик ассоциация жөнүндө бой жеткен адамдарда 2007- ж. Frayling ж.б., эмгегинде айтылган - FTO (Fatmas and obessity associated) бул европеид популяциясында семирүү көйгөйүнүн фактору болуп саналат. Улуу Британияда семирүү жана 2 типтеги кант диабети менен жабыр тарткандарда FTOнун ассоциациясынын жогорку бирикмеси табылган. FTO гени үчүн гомозиготалуу (16q12.2) бой жеткен адамдар көбүнчө семирүү көйгөйүнө кабылышат [24].

Адамдын семирүү жана семирүүнүн фенотиптери менен байланышкан гендердин жана башка маркерлердин санынын өсүүсү уланууда, алар 4-жадыбалда сандар менен көрсөтүлдү [102,141].

4-жадыбал.

Адамдын семирүү ген картасынын (Human Obesity Gene Map) абалынын эволюциясы.

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Жалгыз ген мутациялары				2	6	6	6	6	6	6/7	10	11
Картада жайгашкан менделиялык бузулуулар	8	12	13	16	16	20	24	25	33	41	49	50
Жаныбар локустарынын сандык белгиси	7	9	24	55	67	98	115	165	168	183	221	408
Адам локустарынын сандык белгиси геномдук сканерден				3	8	14	21	33	68	139	204	317
Оң натыйжаны берген кандидат –гендер	9	10	13	21	29	40	48	58	71	90	113	127

* Таблицада берилген сандар мутациялардын саны эмес, гендердин саны.

127 кандидат - гендердин көбү семирүү менен байланышкан, алар ассоциациялык изилдөөлөрдүн негизинде аныкталган. Семирүү ген картасында - семирүү менен байланышкан гендердин сүрөттөлүшү жана локустарынын санын аныктоо милдетинин кыйынчылыгынын жакшы көрсөткүчү болуп саналат [102].

Учурда PPAR ген мутациясынын ролу иликтенүүдө (перокси пролифераторлору тарабынан активдештирилген рецепторлор). PPAR протеиндери ядролук гормоналдык рецепторлордон катарын толукташат, ошондой эле лиганддар тарабынан бир катар гендердин транскрипциясынын жөнгө салынып, активдешүүсүнө катышат. Илимде PPAR белокторунун үч изоформасы белгилүү: PPAR α (PPARA), PPAR γ (PPARG) жана PPAR δ (PPARD). PPAR белоктору ар кандай лиганддарга, анын ичинде май кислоталары, дары – дармектер (фибраттар, тиазолидиндиондор) менен байланыша алат [34,158].

Белгилүү болгондой PPARG активдешүүсү адипогенезди жогорулатат жана адипоциттердин дифференциацияланышы менен коштолот. Макрофагдарда PPARG сезгенүүгө каршы цитокиндердин бөлүнүп чыгуусун басаңдатууга жана ткандардын инсулинге сезгичтигин жогорулатып, боордо жана скелет булчуңдарында - глюкоза жана липиддердин метаболизм процесине катышат. PPARG генинин көбүрөөк таралган мутациясы бир нуклеотиддик цитозиндин гуанинге алмаштырылышы, 12 кодон (экзон B) (rs1801282), мунун негизинде PPARG2 белогунда пролиндин аланинге алмашуусу (Pro12Ala) жүрөт, бул бута клеткалардын гендеринин транскрипциялык активдүүлүгүнүн төмөндөшүнө алып келет, анын ичинде лептиндин да, пептиддик гормон энергетикалык алмашууну жөнгө салуучу, резистин - май ткандарынын гормону, клеткалардын инсулинге болгон сезгичтигин көзөмөлдөгөн жана плазминогендин активдешүүсүнүн ингибитору. PPARG2 генотипинин жана аз салмактуулуктун ортосундагы байланыш боюнча изилдөөлөр жүргүзүлгөн. Ala12 аллелин алып жүрүүчүлөр башка генотиптерди алып жүрүүчүлөргө караганда дене салмагын азайтууда ийгиликтүү болгон [98]. Бирок узак мөөнөттө салмак сактоонун жыйынтыгы PPARG2 генотиптеринин таралышы боюнча бирдей деңгээлде ар кандай жыштыктарды көрсөткөн [148].

Адабияттарда берилген маалыматтар боюнча PPARG генинин Pro12Ala полиморфизминин байланышы семирүү, жүрөк – кан тамыр оорулары жана 2 –

типтеги кант диабетине карама – каршы. Ошентип, бир катар маалыматтарда метаболикалык синдромунун өнүгүү минималдуу коркунучу – Ala аллели үчүн гомозиготаларда көрсөтүлгөн, ал эми Россиянын популяциясын изилдөөсүнүн катыйжасында Pro аллелдин ассоциациясы Pro/Pro генотипинин – метаболикалык синдромунун пайда болуу коркунучу жогору экендиги маалымдалган [3,69].

Бирок Франциянын популяциясын текшергенде Pro12Ala полиморфтук маркердин метаболикалык синдромду алып жүрүүсү жана өнүгүшүүнүн ортосунда болгон өз ара байланышы байкалган жок [107].

Бир нече изилдөөлөр триглицериддердин эң төмөнкү деңгээли жана жалпы холестеринди көрсөткүчтөрү Ala аллелине болгон көз карандылыгын, бирок эң жогорку тыгыздыктагы липопротеиддердин жогорку деңгээлин, ошондой эле эң аз көрсөткүчтөгү кан басымы, ошол эле мезгилде башка изилдөөлөрдө Ala аллели төмөн тыгыздыктагы липопротеиддердин жогорку деңгээли менен, жогорку тыгыздыктагы липопротеиндердин төмөнкү деңгээли менен байланышта болгон жана ашыкча салмактуулуктан жабыр тарткан бейтаптарда диастоликалык кан басымы жогорку көрсөткүчтөрдү көрсөтүп турган [56-62]. Кээ бир изилдөөлөрдө Ala аллелинин алып жүрүү менен миокард инфарктынын өнүгүү коркунучу төмөн экендиги далилденген, бирок 22 изилдөөдөн турган мета-анализдин жыйынтыгы Ala/Ala гомозиготасын алып жүрүүчүлөрдө жүрөктүн коронардык оорусу менен жабыркоосунун жогорку тобокелдигин далилдейт [38,84,121,150].

AdipoQ (Adiponectin)

Адипонектин (ошондой эле GBP-28, apM1, AdipoQ жана Acrp30 деп аталат)-глюкозаны жөнгө салууга, ошондой эле май кислоталарынын ажыроосуна катышкан белок гормону жана адипокин². Адамдарда ADIPOQ гени менен коддолгон жана негизинен май ткандарынан иштелип чыгат, бирок булчуңдарда, ал тургай мээде да синтезделет [103-105].

Структурасы:

Адипонектин - 244 аминокислотадан турган полипептид. Адипонектиндин төрт түрдүү аймагы бар. Биринчиси – гормондун клетканын сырткы бөлүгүнө

² Адипокиндер (же адипоцитокндер - (грек тилинен) май, клетка жана кыймыл) - май ткандарынын гормондору - адипоциттер (май ткандарынын клеткалары) бөлүп чыгарган цитокиндердин (майда пептиддик маалымат молекулалары) бир түрү.

секрецияланышын камсыз кылган кыска сигнал тизмеги; кийинки - түрлөрдүн арасында өзгөрүп турган кыска аймак; үчүнчүсү - коллаген протеиндерине окшош 65 аминокислотадан турган аймак; экинчиси - глобулярдык домен. Жалпысынан, бул белок 1Q факторлорун комплементардык (C1Q³) окшоштуктрын көрсөтөт. Бирок, глобулярдык аймактын 3 өлчөмдүү структурасы аныкталганда, бири – бири менен эч кандай байланышы болбогон белоктук тизмектерге карабастан, TNFα⁴ менен таң калыштуу окшоштуктар табылган. Адипонектин 3q27 хромосомасында жайгашкан (локализацияланган), бул аймак 2-типтеги кант диабетине жана семирүүгө генетикалык жакындауулукту аныктоодо чоң таасирин тийгизет (5 – сүрөт) [129].

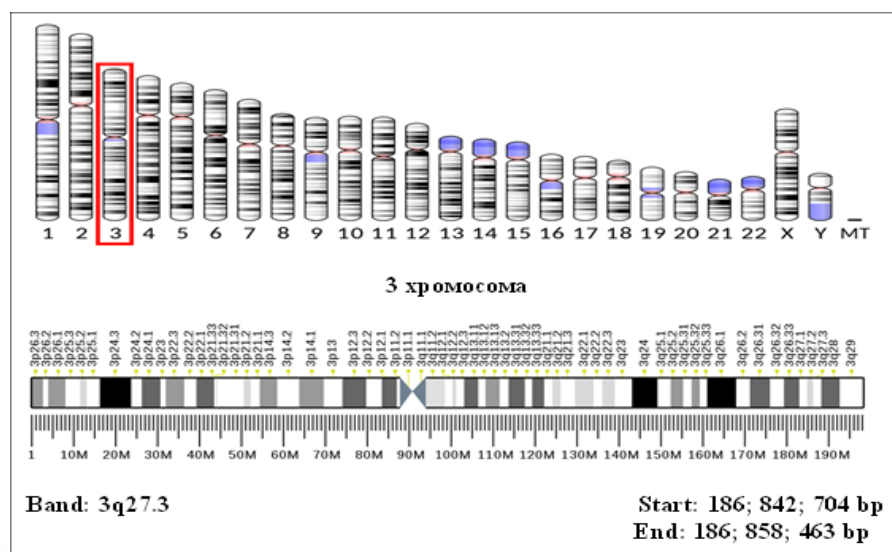
Адипонектин - глюкозанын жөнгө салынышын жана май кислотасынын кычкылдануусун камтыган бир катар метаболизм процесстерин модуляциялаган белок гормону. Адипонектин май ткандарынан (ошондой эле кош бойлуулук учурунда плацентадан) канга секрецияланат жана башка гормондорго салыштырмалуу плазмада көп өлчөмдө кармалат [43,55].

Адипонектиндин циркуляция учурундагы концентрациясы адамдарда жана жаныбарларда, мисалы анорексиялык нерв оорусу менен ооругандарда, калорияны чектөө учурунда көбөйөт. Бул гормон 2 типтеги кант диабетке, семирүүгө, атеросклерозго, алкогольсуз май боор оорусуна (NAFLD⁵) алып келиши мүмкүн болгон метаболикалык ооруларды басаңдатууда чоң роль ойнойт ошондой эле метаболизм синдрому үчүн көз карандысыз коркунуч фактору болуп саналат. Адипонектин инсулиндин сезгичтигин биринчи кезекте май кислотасынын кычкылдануусун жөнгө салуу менен жана боордо глюкозанын синтезделишин басаңдатуу аркылуу жогорулатат [67,143].

³ C1Q (Complement component 1q) - Комплемент компоненти 1q (же жөн эле C1q) — тубаса иммундук системанын бир бөлүгү болгон комплемент системасына катышкан белок комплекси. C1q C1r жана C1s менен бирге C1 комплексин түзөт.

⁴ TNFα (Tumor necrosis factor) - адипокин жана цитокин болуп саналат. TNF гомологдук TNF домени бар ар кандай трансмембраналык белоктордон турган TNF супер катарына кирет.

⁵ NAFLD – (Non-alcoholic fatty liver disease) бул боордо майдын топтолушунан келип чыккан бир катар шарттар үчүн колдонулган термин, көбүнчө ашыкча салмактан же семирүү менен жабыр тарткан адамдарда байкалат. Дени сак адамдарда боордо май болбойт же аябай аз көрсөткүчтө болушу керек.



5 – сүрөт. Адам хромосомасында AdipoQ генинин локусу [40].

Адипонектин канга бөлүнүп чыгат, ал 5-10 мкг/мл (мг/л) концентрациясында жалпы плазма протеининин болжол менен 0,01% ын түзөт. Адипонектиндин плазмадагы концентрациясы эркектерге караганда аялдарда жогору, кант диабети менен ооругандардыкы, оорубагандарга салыштырмалуу төмөн. Арыктоо учурунда концентрациясы бир топ жогорулайт [51].

Адипонектин автоматтык түрдө чоң структураларга биригет. Алгач үч адипонектин молекуласы биригип, гомотримерди түзөт. Тримерлер өзүн өзү бириктирүүнү улантып, гексамерлерди же декодераторлорду түзүүнү улантышат. Плазманын концентрациясы сыяктуу эле, жогорку тартиптеги структуралардын салыштырмалуу деңгээли жыныстык диморфизмге ээ, аялдарда жогорку молекулярдык формадагы пропорциялар көбүрөөк. Акыркы изилдөөлөр көрсөткөндөй, жогорку молекулярдык форма глюкоза гомеостазынын эң биологиялык активдүү түрү болушу мүмкүн экендигин көрсөттүү. Ошондой эле жогорку молекулярдык салмактагы адипонектиндин жалпы адипонектин менен бирдей даражада кант диабетине чалдыгуу коркунучу бар экени аныкталган. Жогорку молекулярдык адипонектин дагы жалпы адипонектинге окшош ассоциацияга ээ болгон кант диабеттин рискинин төмөндүгү менен байланыштуу экени аныкталды. Бирок, жүрөктүн коронардык оорусу жогорку молекулярдык адипонектин менен оң байланышта, бирок төмөнкү молекулалуу салмактагы адипонектин менен бул байланыш аныкталган эмес [48,123,157].

Адипонектин баш мээ аркылуу, ашыкча салмактан арылууда кээ бир эффектилери менен таасирин тийгизет. Бул лептиндин аракетине окшош, адипонектин менен лептин синергетикалык түрдө иштей алат. Адипонектин мээдеги синаптикалык жана эс тутум функциясына салым кошот. Адипонектиндин деңгээли аз адамдарда когнитивдик функциясы төмөн [68,111].

Адипонектин рецепторлору:

Адипонектин бир катар рецепторлор менен байланышат. Бүгүнкү күнгө чейин, G-протеин кошулган рецепторлоруна гомолог болгон эки рецептор жана кадхерин тобун киргендерге окшош бир рецептор аныкталган:

- Адипонектин рецептору 1 (AdipoR1)
- Адипонектин рецептору 2 (AdipoR2)
- T-cadherin - CDH13 [84,151].

Булар денедеги ткандардын өзгөчөлүктөрүнө жана адипонектиндин ар кандай формаларына ар түрдүүчө жакындыкка ээ. AdipoR1 скелет булчуңдары менен, ал эми AdipoR2 боор менен байытылган. Изилдөөдө алты айлык көнүгүү иштеринин натыйжасында келемиштерде AdipoR1 эки эсе көбөйгөндүгү байкалган. Рецептордун экспрессиясы инсулиндин деңгээли менен корреляцияланат, ошондой эле кант диабетинин чычкан моделдеринде, айрыкча скелет булчуңунда жана май ткандарында азаят [105].

2016 -жылы Токио университети AdipoR1 жана AdipoR2дин жасалма жана бурмаланган идентификациялык маалыматтары боюнча анонимдүү айыптоолор боюнча иликтөө башталгандыгын жарыялаган [53].

Адипонектин биринчи жолу 1995-жылы 3T3-L1 адипоциттеринин дифференциациясын мүнөздө учурунда баяндалган (Scherer PE ж.б.) [127].

1996 -жылы ал чычкандарда mRNA транскрипти катары айтылып кеткен, адипоциттерде эң жогорку деңгээлде экспрессияланган [103].

2007-жылы адипонектин транскрипт катары идентификацияланган, жогорку деңгээлде преадипоциттерде (май клеткасынын прекурсорлоруна) экспрессияланган адипоциттерге чейин дифференциациялангандыгы аныкталган [94,106].

Күтүлгөндөн жыйынтыктардан айырмаланып, адипонектин май ткандарында синтезделгенине карабастан, семирүүдө төмөндөй тургандыгы

маалым болгон. Бирок бул маалымат толук, аягына чейин тастыкталган эмес. Адипонектиндин ар кандай формаларынын кошулушу чычкан моделдеринде инсулинди көзөмөлдөөнү, кандагы глюкозаны жана триглицериддин деңгээлин жакшыртууга жардам берди [55,111,143].

Ген 2 типтеги кант диабетине жакындуулукту (сезгичтигин) аныктоо үчүн текшерилген. Курчап турган жана коддоочу аймакта, бир нече жалгыз нуклеотиддик полиморфизмдердин ырааттуулуктарынын ар кандай таралышы, ассоциация даражасы жана 2-типтеги кант диабет үчүн потенциалы менен бир нече түрдүү популяцияларда аныкталган. Берберин⁶, изохинолин алкалоид, адипонектиндин экспрессиясын жогорулатат [35], бул анын зат алмашуу процессинин бузулушуна жарым-жартылай пайдалуу таасир тийгизе тургандыгы белгилүү болгон. Куркумин, капсаицин, гингерол жана катехиндер да адипонектиндин экспрессиясын жогорулатат [94,112].

Адипонектиндин жөнгө салынышы:

- Семирүү адипонектиндин азайышы менен байланыштуу
- Жөнгө салуу механизми так белгисиз, бирок адипонектин клеткалардагы пост-трансляциялык механизмдер менен жөнгө салынышы мүмкүн [101].

Гипоадипонектинемия

Адипонектиндин төмөнкү деңгээлде болушу төмөнкү өнүгүүлөрдүн көз карандысыз тобокел фактору болуп саналат:

- Метаболикалык синдром [122]
- Кант диабети [68,94,147].

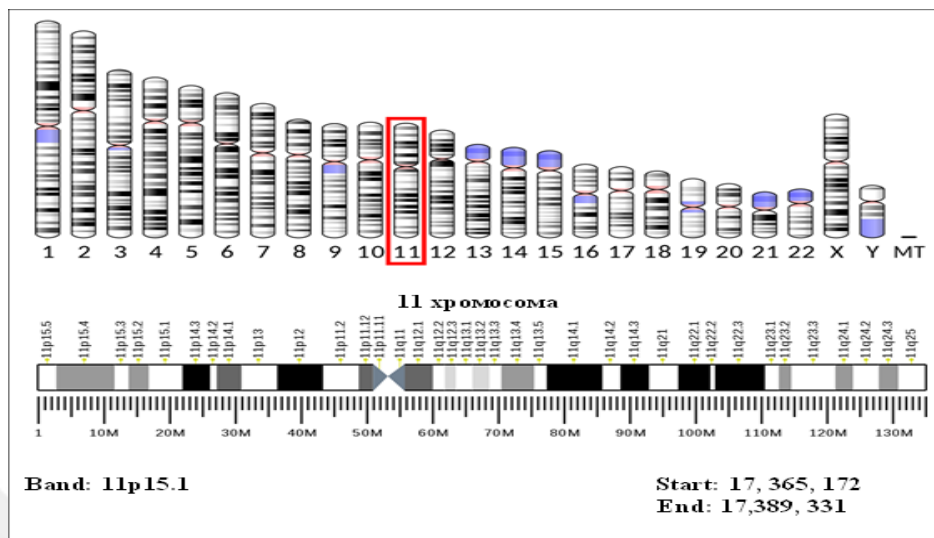
KCNJ11

KCNJ11 ген клеткалык трансмембраналык потенциалды кармап турган жана уйку безинин β -клеткаларында инсулин секрециясын көзөмөлдөгөн АТФге көз каранды калий каналынын бир бөлүгүн коддойт (Kir6.2). β -клеткаларынан инсулиндин секрецияланышы үчүн каналды жабуу керек, каналдын ачылышы секрецияга тоскоол болот [61,131].

Структурасы: Бул интегралдык мембраналык белок болуп саналат. Калийдин клеткадан эмес, клетканын ичине агып чыгышына көбүрөөк тенденциясы бар белок.

⁶ Берберин - курамындагы алкалоид, ар түрдүү көптөгөн өсүмдүктөрдүн ар кайсы бөлүктөрүндө кездешет, ошондуктан бул жагынан аны өсүмдүктөр дүйнөсүндө кеңири таралгандардын бири катары кароого болот. Берберин геропротектордук касиетке ээ [1], ал денени жүрөк-кан тамыр ооруларынан [9], кант диабетинен [10] коргойт.

G-белоктору тарабынан башкарылат жана АТФ сезгич K^+ каналын түзүү үчүн сульфонилмочевина рецептору (SUR) менен байланышкан. KCNJ11 гени 11p15.1 жайгашкан жана эч кандай интронду жок (6-сүрөт)[61,91].

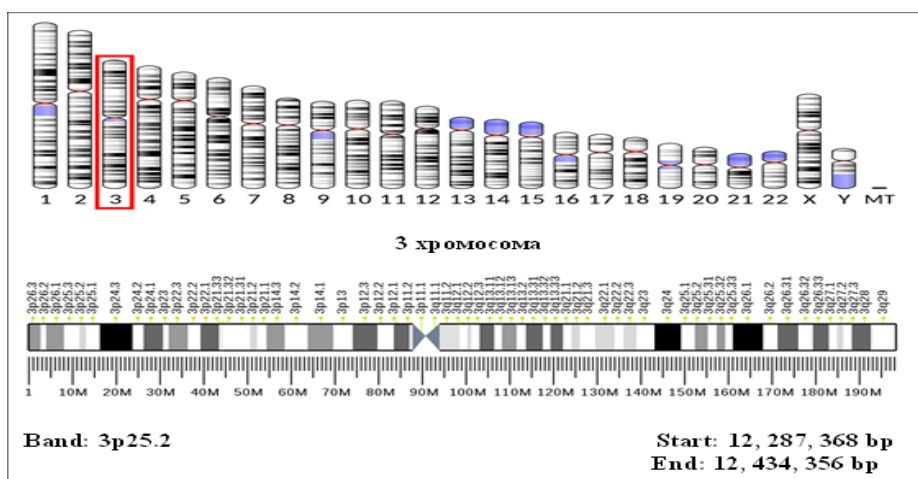


6 – сүрөт. Адам хромосомасында KCNJ11 генинин жайгашуусу [40].

PPARG (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma)

Пероксисома пролифератору активдештирилген рецептордук гамма – глитазондун тескери инсулин каршылык рецептору катары да белгилүү, же NR1C3 (өзөктүк рецептордун 1 субфамилиясы, C тобу, мүчө 3) адамдарда PPARG гени тарабынан коддолгон II типтеги ядролук рецептор (белокту жөнгө салуучу гендер) болуп саналат [72,108].

Структурасы: PPARG гени 9 экзондон жана 8 интрондон турат, 3p25 хромосомасында жайгашкан(7-сүрөт). PPARG протеинин 2 изоформасы: PPARG1 жана PPARG2, алар 28 аминокислотадан турат. PPARG1 жана PPARG2 бири – бири менен N – аягы менен гана айырмаланат. PPARG1 организмдин дээрлик бардык ткандарында экспрессияланат, ал эми PPARG2 көп өлчөмдө май ткандарында [98,148].



7 – сүрөт. Адам хромосомасында PPARG генинин орун алган аймагынын көрсөтүлүшү [40].

PPARG негизинен май тканында, жоон ичегиде жана макрофагдарда болот. PPARGдин эки изоформасы адамда жана чычканда аныкталган: PPAR- γ 1 (булчундан башка дээрлик бардык ткандарда кездешет) жана PPAR- γ 2 (негизинен май тканында жана ичегиде табылган) [65,118].

Гендин экспрессиясы:

Бул ген ядролук рецепторлордун пероксисома пролифератору менен активдештирилген рецептордун (PPAR) субфамилиясынын мүчөсүн кодойт. PPARs ретиноид X рецепторлору (RXRs) менен гетеродимерлерди түзөт жана бул гетеродимерлер ар кандай гендердин транскрипциясын жөнгө салат. PPARдын үч түрү белгилүү: PPAR-альфа, PPAR-дельта жана PPAR-гамма. Бул ген тарабынан коддолгон протеин PPAR-гамма болуп саналат жана адипоциттердин дифференциациясынын жөнгө салуучусу болуп саналат. Ар кандай изоформаларды коддогон альтернативалуу транскрипт варианттары сүрөттөлгөн [62].

PPARG активдүүлүгү MEK/ERK жолу аркылуу фосфорлануу аркылуу жөнгө салынышы мүмкүн. Бул модификация PPARGдин транскрипциялык активдүүлүгүн төмөндөтөт жана диабетик гендин өзгөрүшүнө алып келет, натыйжада инсулин сезгичтиги пайда болот. Мисалы, 112 сериндин фосфорлануусу PPARG функциясын токтотуп, фибробласттардын адипогендик потенциалын күчөтөт [135].

Функциясы:

PPARG май кислоталарынын топтолушун жана глюкозанын зат алмашуу процессин жөнгө салат. PPARG тарабынан активдештирилген гендер май клеткалары тарабынан липиддердин кабыл алынышын жана адипогенезди стимулдайт. PPARG нокаут чычкандарында май ткандары жок, бул PPARGди адипоциттердин дифференциациясынын башкы жөнгө салуучусу катары белгилейт [29].

PPARG май клеткаларындагы май кислоталарынын сакталышын күчөтүү (липотоксиктүүлүгүн азайтуу), май клеткаларынан адипонектиндин бөлүнүп чыгышын күчөтүү, FGF21 жана никотин кислотасынын адениндинуклеотид фосфатынын өндүрүшүн CD38 энзимин жөнгө салуу аркылуу жогорулатуу аркылуу инсулин сезгичтигин жогорулатат [29,132].

PPARG чычкандарда сезгенүүгө каршы M2 макрофагдын активдешине өбөлгө түзөт [119].

Адипонектин PPAR-γ жана LXRα/β активдештирүү аркылуу ABCA1 ортомчулугу менен тескери холестерол ташуу түрткү берет [75].

Көптөгөн табигый агенттер PPAR гамма менен түздөн-түз байланышат жана активдештирет. Бул агенттерге арахидон кислотасы сыяктуу ар кандай көп тойбогон май кислоталары жана арахидон кислотасынын метаболиттери, мисалы, 5-гидроксикосатетраэнойкаид жана 5-оксо-эйкосаттраэной кислотасынын тобунун айрым мүчөлөрү, мисалы 5-оксо-15(S)-HETE жана 5-оксо-EETE же 15-гидроксикосатетраэной кислотасы, анын ичинде 15(S)-HETE, 15(R)-HETE жана 15(S)-HpETE, фитоканнабиноид тетрагидроканнабинол (THC), анын метаболити THC-COOH жана анын синтетикалык аналогдук ажулемик кислотасы (AJA). Бул жана башка лиганддардын PPAR гамма рецепторунун активдешүүсү адамдын көкүрөгү, ашказан, өпкө, простата жана башка рак клеткаларынын линияларынын өсүшүнүнгибитуру катары жооптуу болушу мүмкүн [58].

Эмбриогенез учурунда алгач PPARG аз санда күрөң май катмарында экспрессияланат [32].

PPARG азайышы E10.5 денгээлинде эмбриондун өлүмүнө алып келет, бул плацентадагы кан тамыр аномалияларынан улам болот, түйүлдүктүн кан тамырларынын өтпөстөн, эненин кан тамырларынын кеңейишине жана

жарылуусуна алып келет [126]. PPARG экспрессиясы плацентада E8.5де эрте жана кош бойлуулуктун калган айларында аныкталышы мүмкүн, негизинен адамдын плацентасындагы негизги, биринчилик трофобласт клеткасында жайгашкан [32].

PPARG трофобласт тканынын эпителиалдык дифференциациясы үчүн талап кылынат, бул плацентанын туура васкуляризациясы үчүн өтө маанилүү. PPARG агонисттери цитотрофобласттын инвазиясын басаңдатат. PPARG да плацента тарабынан липиддик тамчылардын топтолушу үчүн талап кылынат [135].

PPAR-гамма семирүү, кант диабети, атеросклероз жана рак сыяктуу көптөгөн оорулардын патологиясына катышы бар. PPAR-гамма агонисттери гиперлипидемия жана гипергликемияны дарылоодо колдонулган. PPAR-гамма көптөгөн жүрөк-кан тамыр ооруларынын, айрыкча эндотелий клеткаларынын сезгенүү реакциясын азайтат. PPAR-гамма PON1 генин активдештирип, боордон параоксоназа Iдин синтезин жана бөлүнүп чыгарылышын күчөтүп, атеросклерозду азайтат [63,89].

Төмөн PPAR-гамма май ткандарынын майды сактоо мүмкүнчүлүгүн азайтат, натыйжада майдын майлуу эмес ткандарда топтолушун көбөйтөт (липотоксикалуулук) [93].

Диабетти дарылоодо колдонулган көптөгөн инсулинди сезгичтөөчү дарылар (атап айтканда, тиазолидиндиондор) панкреатикалык инсулин секрециясын жогорулатпастан, кандагы глюкозаны төмөндөтүүчү каражат катары PPARGди активдештирет. PPARG активдештирүү боордун инсулин каршылыгына караганда скелет булчуңдарынын инсулинге каршылык көрсөтүүсү үчүн натыйжалуураак. Тиазолидиндиондорго караганда ("PPARgamma'нын жарым-жартылай агонисттери" деп аталган) PPARGди активдештирүүчү кошулмалардын ар кандай класстары азыркы учурда мындай кошулмалар дагы эле эффективдүү гипогликемиялык агенттер болот, бирок терс таасирлери азыраак болот деген үмүт менен изилденүүдө [28,45].

TCF7L2

TCF7L2 же TCF4 катары да белгилүү, адамдардагы TCF7L2 гени менен коддолгон транскрипция фактору белок. TCF7L2 ген 10q25.2–q25.3 хромосомасында жайгашкан, 19 экзонду камтыйт [115,138].

TCF курамынын же тобунун мүчөсү катары, TCF7L2 эки тараптуу транскрипция факторун түзө алат жана бир нече биологиялык жолдорго, анын ичинде Wnt сигналдык жолго таасир эте алат. Бул гендеги бир нуклеотиддик полиморфизмдер (SNPs) өзгөчө 2-типтеги кант диабеттин, гестациялык диабеттин жана башка көптөгөн оорулардын пайда болуу коркунучу менен байланыштуу экени белгилүү [87-88]. TCF7L2 генинин ичиндеги SNP rs7903146, бүгүнкү күнгө чейин 2-типтеги кант диабет коркунучу менен байланышкан эң маанилүү генетикалык маркер [145].

Функциясы:

TCF7L2 бир нече гендердин транскрипциясына таасир этүүчү транскрипция фактору, ошону менен клетканын ичинде көп түрдүү функцияларды аткарат. Бул β -катенин менен бирге эки тараптуу транскрипция факторун (β -катенин/TCF) түзө алган TCF тобунун мүчөсү. Эки тараптуу транскрипция факторлору Wnt сигнал жолуна чоң таасирин тийгизиши мүмкүн [88]. Wnt сигналдык жолунун стимуляциясы β -катениндин BCL9 менен байланышына, ядрого транслокацияга жана TCF7L2 менен ассоциацияга алып келет, бул өз кезегинде Wnt максаттуу гендердин активдешүүсүнө алып келет [95]. Wnt максаттуу гендердин активдештирүү өзгөчө энтероэндокриндик клеткалардагы проглюкагон синтезин репрессиялайт. HMG-куту репрессорунун (HBP1) жардамы менен TCF7L2 репрессиясы Wnt сигнализациясын токтотот [88,115]. Ошондуктан, TCF7L2 Wnt сигнал жолунда эффектор болуп саналат. TCF7L2нин глюкозанын метаболизминдеги ролу ичеги, мээ, боор жана скелет булчуңдары сыяктуу көптөгөн ткандарда чагылдырылат. Бирок, TCF7L2 түздөн-түз β -клеткаларда глюкозанын зат алмашуусун жөнгө салбайт, бирок уйку беzi жана боор ткандарында глюкозанын зат алмашуусу жөнгө салынат [64].

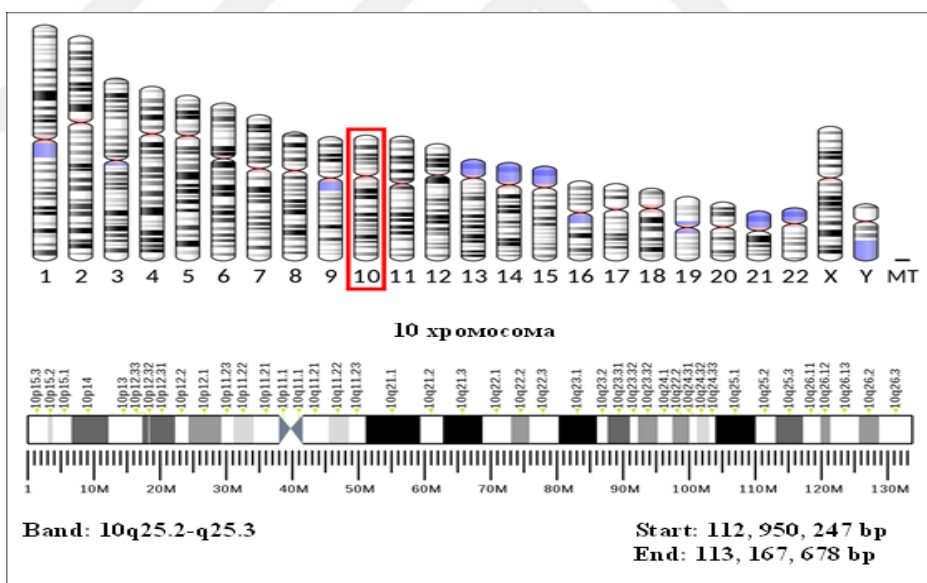
TCF7L2 транскрипция факторун кодоочу TCF7L2 ген өзүнүн полиморфизмдери аркылуу бир нече функцияларды көрсөтөт, ошондуктан плейотропдук ген катары белгилүү. 2-типтеги кант диабети T2DM ийкемдүүлүк

TCF7L2 rs7903146C>T жана rs290481T>C полиморфизмдердин алып жүрүүчүлөр менен көрсөтүлөт. TCF7L2 rs290481T>C полиморфизми, бирок кытайлык хань популяциясында гестациялык кант диабетине (GDM) жакындуулугун эч кандай олуттуу корреляция көрсөткөн эмес, ал эми rs7903146 жана rs1799884 T-аллелдери кытайлардын GDMге сезгичтигин жогорулатат. Гендин ар кандай полиморфизмдеринин эффекттериндеги айырмачылык гендин чындап эле плейотроптук экенин көрсөтүп турат [44,155,156].

Структурасы:

TCF7L2 протеинди коддоочу TCF7L2 ген 10q25.2-q25.3 хромосомасында жайгашкан. Ген 19 экзонду камтыйт. 19 экзондун 5и альтернативалуу (8 – сүрөт) [115,138].

TCF7L2 протеинде 619 аминокислота бар жана анын молекулалык массасы 67919 Da. TCF7L2нин экинчилик структурасы спирал-буру-спираль структурасы [52,137].



8 – сүрөт. Адам хромосомасында TCF7L2 генинин жайгашкан аймагы [40].

TCF7L2 негизинен мээ, боор, ичеги жана май клеткаларында экспрессияланат. Ал биринчи кезекте уйку безинин β -клеткаларында аракетке келе албайт. TCF7L2 уйку безиндеги аралчанын β -клеткасынын функциясын модуляциялайт, бул анын GDM коркунучу менен олуттуу байланышына катуу

таасир этет. rs7903146 жана rs1799884 TCF7L2 полиморфизмдеринин T аллелдери кытай Хань калкынын GDMге сезгичтигин жогорулатат [155,156].

TCF7L2 гениндеги бир нече жалгыз нуклеотиддик полиморфизмдер 2-типтеги кант диабети менен байланышкан. Сан-Антониодогу Техас университетинин Ден соолук илим борборунда Равиндранат Дуггирала жана Майкл Стерн тарабынан жүргүзүлгөн изилдөөлөр мексикалык америкалыктарда 10-хромосомадагы аймакта 2-типтеги кант диабети менен күчтүү байланышты аныктаган биринчи изилдөөлөр болду [59]. Бул сигнал кийинчерээк Струан Грант жана DeCODE генетикасынын кесиптештери тарабынан такталган жана TCF7L2 генине бөлүнгөн [71]. TCF7L2нин 2-типтеги кант диабет менен байланышынын негизинде жаткан молекулярдык жана физиологиялык механизмдер активдүү иликтөөнүдө, бирок TCF7L2 бир нече зат алмашуу ткандарында, анын ичинде уйку беши, боор жана май ткандарында маанилүү биологиялык ролго ээ болушу ыктымал [113,87]. TCF7L2 полиморфизмдери глюкагон сымал пептид-1 (GLP-1) өндүрүшүн азайтуу аркылуу 2-типтеги кант диабетине туруштук бере алат [88].

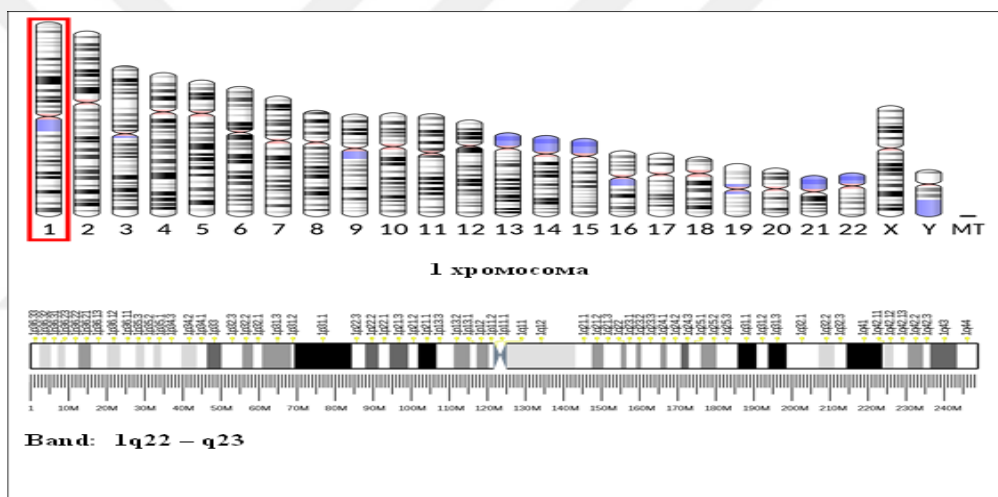
TCF7L2 гениндеги бир нуклеотиддик полиморфизмдер (SNPs) араб, европалык жана кытайлык хань популяцияларында шизофренияга ийкемдүүлүктүн жогорулашын көрсөткөн. Бул маркер шизофрения үчүн алдын ала диагностикалык маркер катары колдонулат [145].

TCF7L2 функциясын изилдөөдө моделдик организмдер колдонулган. Wellcome Trust Sanger институтунда Tcf7l2tm1a(EUCOMM)Wtsi деп аталган шарттуу нокаут чычкан арасындагы линияларда түзүлгөн. Эркек жана ургаачы жаныбарлар делеция эффектисин аныктоо үчүн стандартташтырылган фенотиптик скринингден өтүшкөн. Кошумча көзөмөлдөр да аткарылган. Терең иммунологиялык фенотиптөө. Протеинди коддоочу гендин вариациялары келемиштерде, данио балыктарында, дрозофилаларда жана бүчүр ачыткыларда табылган. Демек, ошол организмдердин баары TCF7L2 функциясын изилдөөдө моделдик организмдер катары колдонулушу мүмкүн [70,149].

Omentin (ITLN1)

Интеллектин деген да аталышы менен белгилүү болгон адипоцитокин – оментин биринчи жолу 2003-жылы идентификацияланган (аныкталган) [124].

Оментин - 313 аминокислотадан турган, молекулалык салмагы 38 Кд түзгөн секретордук белок. Оментиндин аминокислота ырааттуулугун коддоочу ген 1q22-q23 локусунда 1-хромосомада жайгашкан, 8 экзон жана 7 интрондон турат (9-сүрөт). Оментиндин эки изоформасы белгилүү: оментин-1 (ОМ-1) жана оментин-2 (ОМ-2). ОМ-2 ОМ-1дин гомологу жана аминокислоталык курамы боюнча ОМ-1ге окшоштугу 83%ды түзөт. Оментин – бул эки ген (ОМ-1 жана ОМ-2) менен коддолот жана алар хромосомалык аймакта 1q22-q23 бири-бирине жакын жайгашкан [125].



9 – сүрөт. Оментин генин адам хромосомасындагы локусу [40].

II БӨЛҮМ

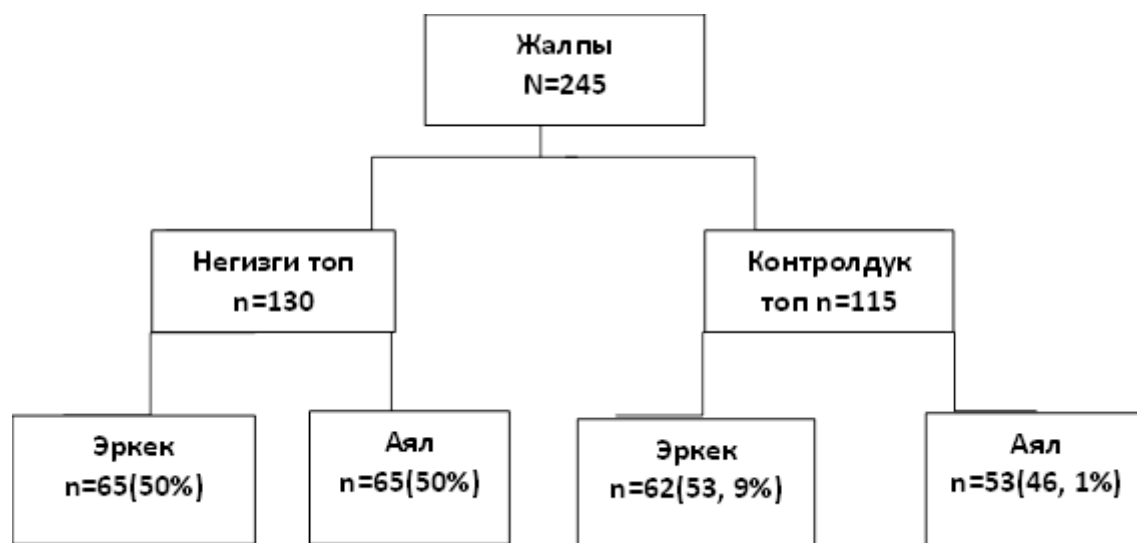
ИЗИЛДӨӨ МАТЕРИАЛЫ ЖАНА МЕТОДДОРУ

2.1. Изилдөө жүргүзүлгөн мекеме

Изилдөөлөр академик М. Миррахимов атындагы улуттук кардиология жана терапия борборунун алдындагы молекулалык биология жана медицина илимий – изилдөө институтуна таандык болгон молекулалык диагностика лабораторияларында жүргүзүлдү.

2.2. Изилдөө объектиси

Изилдөө объектиси – семирүү көйгөйү менен жабыр тарткан жана контролдук топтун курамына кирген адамдардын канынан бөлүнүп алынган ДНК үлгүлөрү. Изилдөөгө кыргыз улутундагы 245 адам катышты, алардын бири-бири менен туугандык байланышы жок, анын ичинен 130у (65 эркек жана 65 аял) семирүү менен жабыркайт (9-сүрөт). Эркектердин орточо жаш медианасы – 51,5 жашты түздү (25% - 47 жаш, 75 % - 57,8 жаш, жаш аралыгы - 36-70). Ал эми аялдардын орточо жаш медианасы – 52 жашты түздү (25% – 48 жаш, 75% – 58 жаш, жаш аралыгы – 37-67 жаш). Контролдук группа же салыштыруу тобу жашы жана улуту боюнча семирүү көйгөйү менен ооругандардын үлгүсүнө туура келген 115 адамды камтыды. Алардын ичинен эркектер – 62, аялдар – 53 (10-сүрөт). Контролдук топтун курамындагы эркектердин орточо жаш медианасы - 50 жашты түздү (25% - 45 жаш, 75% - 56,3 жаш, жаш аралыгы - 36-73 жаш). Аялдардын орточо жаш медианасы - 45,5 жашты түздү (25% – 40,8 жаш, 75% – 51 жаш, жаш аралыгы – 36-60 жаш).



10 – сүрөт. Бейтаптардын топ боюнча бөлүштүрүлүшү.

Негизги топту түзгөн бейтаптар төмөнкүлөр: 1-3 даражадагы семирүү көйгөйүү менен жабыркаланган (Дүйнөлүк саламаттыкто сактоо уюмунун сунуштаган диагностикалык критерийлер боюнча, ДСИ ≥ 30); семирүү абалында болуу мөөнөтү 1 жылдан кем эмес. Семирүү менен ооругандардын жана контролдук топтун (семирүү жана ага байланыштуу болгон оорулары болбогон) мүчөлөрү бири-бири менен эч кандай байланышы жок кыргыз улутундагы адамдар.

Негизги жана контролдук топтордун бардык катышуучулары молекулярдык-генетикалык изилдөөлөрдү жүргүзүүгө маалымдалган макулдукка кол коюшту. Протокол Бишкек шаарындагы молекулярдык биология жана медицина илимий – изилдөө институтунун жергиликтүү этика комитети тарабынан бекитилген. ЛЭК протоколу / № 04-13 / 987.

2.3 Изилдөө методдору

Изилдөөнүн жүрүшүндө молекулярдык – генетикалык методдор колдонулуп, контролдук жана эксперименталдык топтун (оорууну алып жүрүүчүлөр) катышуусунда ишке ашырылды.

Изилдөөгө кирген адамдардын бардыгы комплекстүү - клиникалык - инструменталдык текшерүүдөн өтүштү: систоликалык жана диастоликалык кан басымы (СКБ жана ДКБ) өлчөнүп, бою, дене салмагы, белдин айланасы (БА),

жамбаш айланасы (ЖА) аныкталып, андан кийин статистикалык эсептөөлөр жүргүзүлдү. Ал – дене массасынын индекси башкача айтканда БА/ЖА катышы. ДНКны стандарттуу фенол-хлороформдук ыкманы колдонуу менен перифериялык кандан бөлүнүп алынды. Полиморфтук гендердин локустарын генотиптөө ПЧР-РФПУ (Полимераз Чынжыр Реакциясы-Рестрикциялык Фрагменттердин Полиморфизм Узундугу) ыкмасынын жардамы менен анализденди. Амплификация жана рестрикциялоодон кийин 3% агароздук гелде электрофорез менен жана гел документтештирүү системасында (GelDoc-IT, UVP) аткарылды.

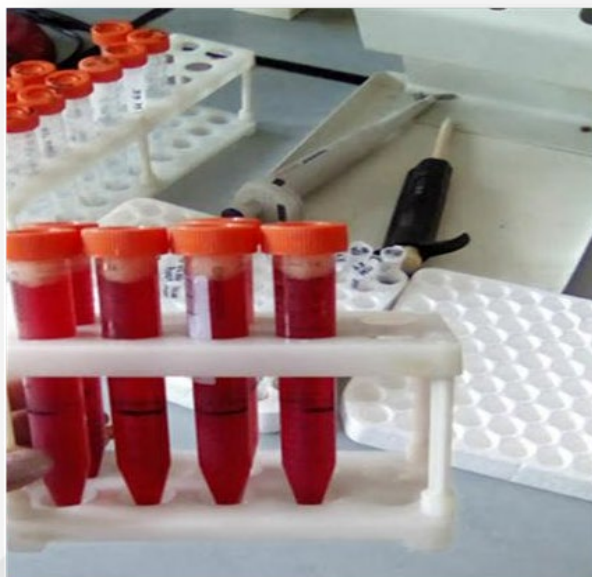
2.3.1 Кандан ДНКны бөлүп алуу ыкмасы

Муздаткычта тондурулган кандан геномдук ДНКны бөлүп алуу стандарттуу фенол-хлороформдук ыкма менен жүргүзүлдү. Бул ыкма курамында сахарозаны, (5мМ), тритон Х-100 (1 %), трис HCl (10мМ) камтыган буфердин таасири астында кандын ядролук эмес клеткаларынын (эритроциттер) лизисине негизделген. Кандын ядролук эмес клеткалары алынып салынгандан кийин ак кан клеткалары (лейкоциттер) натрийдин додецил сульфаты (SDS) менен ал эми белоктун деградациясы протеинкиназа К тарабынан иштетилет. Белок фазасын алып салуу үчүн лейкоциттердин лизаты органикалык реагенттерди (фенол, фенол/хлороформ аралашмасы, хлороформ) колдонуу менен жүрөт. ДНКны муздак 96% этанол жана 4М NaCl тузун колдонуу менен тундуруп, андан кийин деионизацияланган суу куюлат.

Биринчи күн:

1. Муздаткычта сакталган пробиркалардагы кан бөлмө температурасында эритилип, жакшылап аралаштырып, андан кийин 2,6-3 мл өлчөмүндө 50 мл башка таза пробиркаларга куюлуп, алынат.
2. Кан куюлуп алынган пробиркаларга муздатылган сахароза буфери дозатордун жардамы менен $V = 15$ мл өлчөмүндө кошуп, бекем жаап, жакшылап аралаштырып, муздаткычка (-20°) 40 мүнөткө коюлат.
3. Андан соң пробиркаларды муздаткычтан алып чыгып, бөлмө температурасында эритүү керек. Эрүү процесси байкалганда 3500-4000 айл/мин ылдамдыкта 25 мүнөт центрифугирлөө жүргүзүлөт.

4. Центрифугадан кийин супернатант⁷ кылдаттык менен пайда болгон чөкмөгө зыян тийгизбестен алынып салынат (11-сүрөт).



11-сүрөт. Кандан ДНКнын бөлүнүп алынышы.

5. Чөкмөгө 0,27-3 мл SE буферин кошуп, ичиндегилерди кайра алдын ала даярдалган жана номерленген микропробиркаларга жайгаштырылат.
6. Ар бир микропробиркага 17 мкл 20% SDS жана 7,5 мкл протеиназа К(20 мг/мл) кошулуп, аралаштыргандан кийин термостатка (37°C) түнү менен инкубацияланат (12-сүрөт).

⁷ Супернатант[англ. supernatant] – эрибеген материалды же затты чөктүргөндөн кийин (мисалы, центрифугалоо жолу менен) калган суюк фазасы.



12-сүрөт. Микропробиркалардын термостатка (37°C) жайгаштырылышы(Термостат STUART SCIENTIFIC).

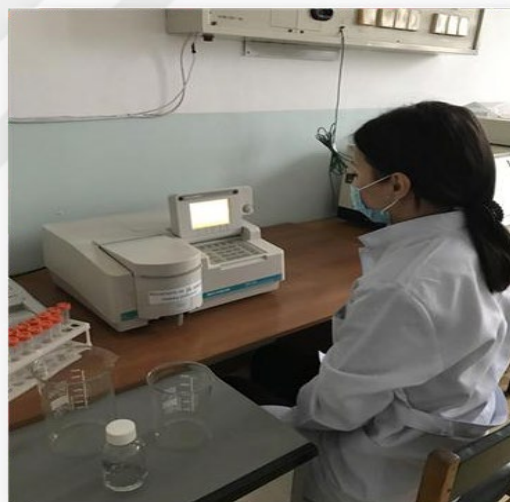
Экинчи күн:

1. Экинчи күнү термостаттан бардык микропробиркаларды чыгарып, ар бирине бирдей көлөмдөгү фенолду 500 мкл кошулуп, вортексте 30 секунда аралаштырылат.
2. 1000 айл/мин ылдамдыкта 15 мүнөт центрифугага коюлат. Дозаторду колдонуу менен пробиркадан ДНКны камтыган жогорку фазаны стерилдүү микроцентрифугалык пробиркаларга өткөрүлөт. Белгилей кетчү нерсе, жогорку фазаны алып жатканда, бизге керектүү фазаны гана алуу керек, бирок денатурацияланган белоктордун катмарына эч кандай тийбөө зарыл.
3. Алынган фазага бирдей көлөмдөгү фенол/хлороформ/изоамил спиртинин аралашмасынан кошулуп, 30 секунда вортексте аралаштырылат.
4. Экинчи жана үчүнчү кадамдар кайра кайталанат.
5. Кийин бул фазага бирдей көлөмдөгү хлороформ кошулат. 30 секунда вортексте аралаштыруу керек. Микропробиркаларды 1000 айл/мин ылдамдыкта 15 мүнөт центрифугага жайгаштырылат.
6. Бешинчи кадам кайра кайталанат.
7. ДНКны камтыган жогорку тазаланган фазаны таза пробиркага куюп, (200мМ) 4М NaCl жана 2,5 көлөмдөгү муздак 96% этанолду кошулат.

8. ДНК чөкмөсүн түзүү үчүн, пробирканы тескери буруп акырындан аралаштырып, көзгө көрүнгөн "медуза" пайда болгондугу байкалат.
9. 13000 айл/мин ылдамдыкта 5 мүнөт центрифугирлөө, андан кийин үстүнкү затты алып салынат. Пробирка 500 мкл муздак 70% этанол менен жууп салынат.
10. Кайра 5 мүнөт центрифугирлөө, үстүнкү затты алып салынат (башкача айтканда 70% этанол), чөкмөнү аба термостатында 1,5-2 саат кургатылат(толук кургаганга чейин).
11. ДНКны эритүү үчүн микропробиркаларга 200мл ddH₂O (деионизацияланган суу) кошулуп, ал дагы 1 күн муздаткычта калтырылат.
12. Бөлүнүп алынган ДНКнын концентрациясы спектрофотометрдин жардамы менен өлчөнөт (13-14-сүрөт).



13 – сүрөт. Спектрофотометр
Beckman DU 530.



14-сүрөт. ДНКнын концентрациясын
аныктоо учурунда.

2.3.2 ПЧР (Полимераздык чынжыр реакциясы) жана РФПУ ыкмасы

AdipoQ, KCNJ11, PPAR γ , ITLN1 жана TCF7L2 гендеринин локустарынын генотиптеринин жана аллелдеринин полиморфтук варианттарын идентификациялоо РФПУ ыкмасын колдонуу менен жүргүзүлдү.

Керектүү праймерлер AdipoQ генинин G276T, KCNJ11 генинин Glu23Lys, PPARg генинин Pro12Ala, TCF7L2 генинин IVS3C/T жана ITLN1 генинин Val109Asp полиморфтук локустарын күчөтүү үчүн амплификациялоо учурунда колдонулду (5-жадыбал).

5-жадыбал.

Изилдөөдө беш гендин полиморфтук аймагын аныктоо үчүн колдонулган праймерлердин ырааттуулугу.

Праймер	Олигонуклеотиддик Ырааттуулук	Амплификация стадиясында кызытуу температурасы
AdipoQ генинин G276T полиморфтук локусу		
Түз(алдыга карай)	5'-GGCCTCTTTCATCACAGACC-3'	60°C
Тескери (артты карай)	5'-AGATGCAGCAAAGCCAAAAGT-3'	
KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфтук локусу		
Түз(алдыга карай)	5-GACTCTGCAGTGAGGCCTA-3'	61°C
Тескери (артты карай)	5-ACGTTGCAGTTGCCTTTCTT-3'	
PPARg генинин Pro12Ala полиморфтук локусу		
Түз(алдыга карай)	5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3'	57°C
Тескери (артты карай)	5'GATATGTTTGCAGACAGTATCAGTGAA GGAATCGCTTTCCG-3'	
TCF7L2 генинин IVS3C/T полиморфтук локусу		
Түз(алдыга карай)	5'- ACAATTAGAGCTAAGCACTTTTAAATA- 3'	60°C
Тескери (артты карай)	5'- CTAACCTTTTCCTAGTTATCTGACATTG-3'	
ITLN1 генинин Val109Asp полиморфтук локусу		
Түз(алдыга карай)	5'-GAGCCTTTAGGCCATGTCTCT-3'	67°C
Тескери (артты карай)	5'-CTCTCCTTCTTCTCCAGCCCAT-3'	

Жогоруда көрсөтүлгөн праймерлерди колдонуу менен ПЧР жүргүзүү үчүн биз төмөнкү компоненттерди колдондук, 20 мкл реакция аралашмасынын көлөмүн эсептөө менен (15-сүрөт):

- ✓ 7,2 мкл деиондоштурулган (деионизацияланган) суу;
- ✓ 4 мкл 5хбуфер;
- ✓ 0,4 мкл 10хdNTP аралашмасы;
- ✓ 1,2 µl 25 mM MgCl₂;
- ✓ 2 мкл 0,5 µM түз праймер;
- ✓ 2 мкл 0,5 µM тескери праймер;
- ✓ 0,2 мкл Таq ДНК полимераза;
- ✓ 3 мкл ДНК 40 мкл.

Изилдөөдөгө кирген гендердин полиморфтук локустарын күчөтүү төмөнкү температуралык режимдерге ылайык ишке ашырылды (6-жадыбал):

6-жадыбал.

Полиморфтук локустардын фрагменттерин күчөтүү үчүн колдонулган температуралык режим.

Амплификациянын стадиялары	Температура	Убакыт	Циклдердин саны
Алгачкы денатурация	94°C	5 мүн	1
Денатурация	94°C	1 мүн	3 5
Кызытуу	(5-жадыбалда берилген)	1 мүн	
Элонгация	72°C	1 мүн	
Акыркы баскычтагы элонгация	72°C	10 мүн	1

Амплификация продуктуларынын бар же жок экендигин этидий бромид менен 2,5% агароз гелинде электрофорез аркылуу текшерилди.

Амплификация ПЧР термикалык циклдеринде (PCR Thermal Cycler, Px2 модели) жүргүзүлдү (16-сүрөт).



15-сүрөт. Амплификация ыкмасын колдонуу менен ПЧР жүргүзүү.



16-сүрөт. Амплификатор Px2 Thermal Cycler.

Алынган ПЧР продуктуларын чектөө өндүрүүчүнүн көрсөтмөлөрүнө ылайык рестрикциялык ферменттердин жардамы менен ишке ашырылды.

Даярдалган рестрикциялык аралашманы кошкондон кийин, алынган ПЧР продуктулары термостатта 37°C температурада 16-17 саат бою кармалды.

2.3.2 ДНКнын электрофорез ыкмасы

Электрофорез – бул ДНК фрагменттерин өлчөмү (узундугу) жана формасы (эгер ДНК экинчилик структураларды түзсө) боюнча бөлүү үчүн колдонулган аналитикалык ыкма. Үлгүлөргө колдонулган электр талаасынын күчү ДНК фрагменттеринин гелден өтүшүнө себеп болот. ДНК молекуласы терс заряддуу, ошондуктан ДНК терс заряддуу катоддон оң заряддалган анодго өтөт. ДНКнын узун болгон молекулалары гелдин ичинде жайыраак миграцияланат, ал эми кыскараак молекулалар ылдамыраак кыймылдайт. Процесстеги электрофорездин жүрүшүн визуалдаштыруу үчүн үлгүлөргө көбүнчө төмөнкү молекулалуу кычкыл боёк (мисалы, динитрофенол, бромфенол көк) кошулат. Боёк процессти качан токтотууну аныктоо үчүн да керектелет.

Электрофорез буфердик эритме менен толтурулган камерада жүргүзүлөт. Эң көп колдонулган ЭДТА, Трис жана бор кислотасын камтыган буферлер: ТАЕ жана ТВЕ. Буфер эритменин иондук күчүн жогорулатуу үчүн зарыл, анда ДНК

молекулаларынын бөлүнүшүндө колдонулган электр талаасынын таасири астында жүрөт. Бул изилдөөдө электрофорез Mupid-9plus (manufacturer ADVANCE) аткарылды (17-сүрөт).



17-сүрөт. Электрофорез ыкмасында колдонулган жабдык Mupid-9plus (manufacturer ADVANCE).

Бөлүнүп алынгандан кийин (кээде боёк эриген агарозага кошулат), ар кандай узундуктагы ДНК фрагменттери, ДНК менен өзгөчө өз ара аракеттенген флуоресценттик боёктордун жардамы менен визуализацияланат, анткени спецификалык түрдө бири-бирине аракет этишет. Мисалы, агароздук гелдер адатта этидий бромиди (EtBr) менен боёлот (гельди даярдоо учурунда кошулат), ал дуплекстин азоттуу негиздер менен ультра - кызгылт жарыгында флуоресценциянын ортосунда интеркаляцияланат, б.а. этидий бромид көбүнчө гел электрофорезинде колдонулган флуоресценттик боёк. Гелдин курамына этидий бромидин эритмеси кошулат жана андан кийин бөлүү тилкелерин көрүү үчүн UV-трансиллюминаторго коюлат. Бирок этидий бромид менен иштөө өтө кылдаттыкты талап кылат, себеби ал күчтүү мутаген, ошондой эле канцероген жана тератоген катары эсептелет.

Өлчөмдөрүн, узундуктарын аныктоодо коммерциялык жактан жеткиликтүү болгон ДНКнын белгилүү фрагменттерин (DNA ladder, «сызгыч») салыштыруу жолу менен аныкталат.

ДНКны электрофорез ыкмасы аркылуу анализдөөдө агароза (салыштырмалуу узун ДНК молекулалары үчүн) жана полиакриламид (кыска ДНК молекулаларынан жогорку көрсөткүчтөрдү алуу үчүн, мисалы, секвенирлөө учурунда) гелдери колдонулат. Биздин учурда алынган ДНК фрагменттерин аныктоо үчүн этидий бромиди менен 1xTAE буфериндеги 3% агароз гели колдонулду.

Натыйжада, бул ыкманын жардамы менен алынган жыйынтыктар GelDoc IF (UVP UK) гел-документтөө системасында жазылып, сүрөткө тартылып анализ жүргүзүлдү (18-19-сүрөт).



18-сүрөт. Алынган жыйынтыктарга анализ жүргүзүү учуру.



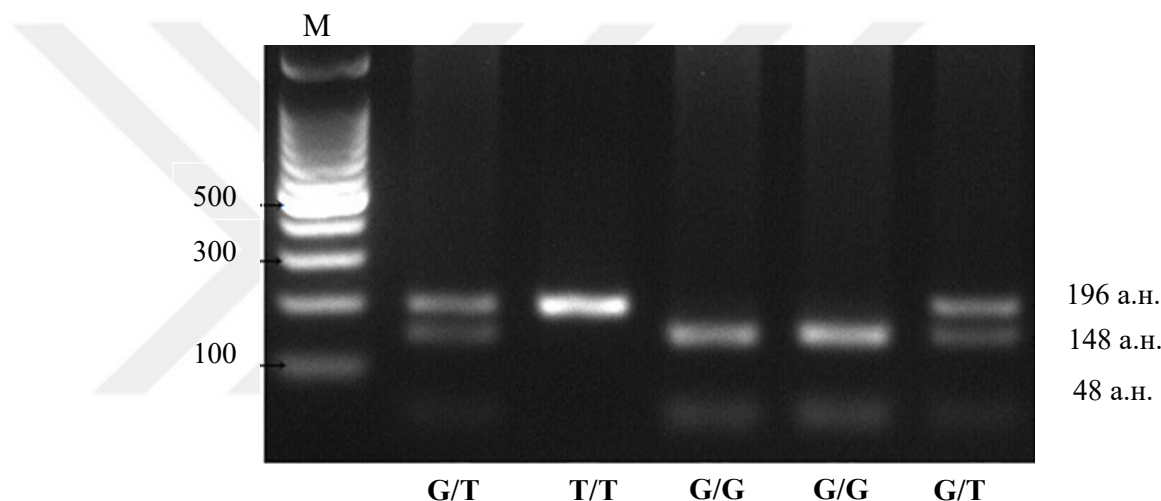
19-сүрөт. UVP Имидженситометр (Benchtop - UV Transilluminator).

2.3.3 Бейтаптардан алынган натыйжаларды интерпретациялоо жана жумуштун жалпы мүнөздөмөсү

ADIPOQ генинин G276T полиморфтук локусун амплификациялоо үчүн 5'-GGCCTCTTTCATCACAGACC-3' жана 5'-AGATGCAGCAAAGCCAAAAGT-3' праймерлери жана BsmI рестриктаза колдонулду. ADIPOQ генинин

амплификацияланган аймагы BsmI эндонуклеазанын жардамы менен фрагменттерге бөлүндү. ПЧР жана рестрикция ыкмасынын натыйжалары 3% агароз гелинде аныкталып, UVP гел-документештирүү системасында (Улуу Британия) сүрөткө тартылды.

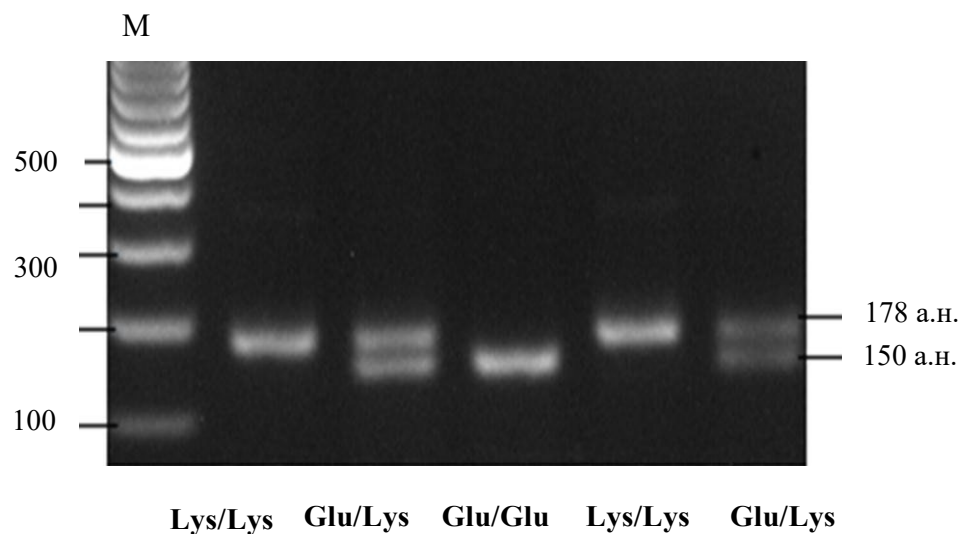
Гомозиготалуу генотип - G/G аллели үчүн - узундугу 48 жана 148 а.н. камтыган ДНК фрагменти, гетерозиготалуу - G/T генотиби – 148 жана 196 а.н., гомозиготалуу генотип - T/T аллели үчүн - 196 а.н. М - 100 а.н. молекулалык салмактагы ДНК маркери (20-сүрөт) .



20-сүрөт. 3% агароз гелинде адипонектин генинин G276T полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү.

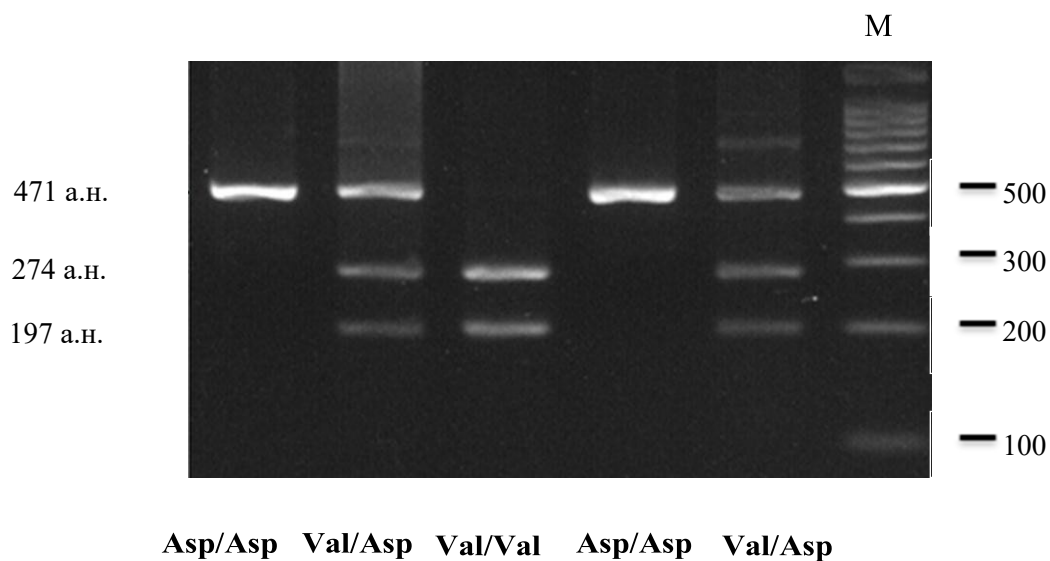
KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфтук локусун амплификациялоо үчүн төмөнкү праймерлер колдонулду: 5-GACTCTGCAGTGAGGCCTA-3' жана 5-ACGTTGCAGTTGCSTTTCTT-3'. Полимераздык чынжыр реакциясынын амплификация продуктулары Ban II эндонуклеаза менен иштетилди.

Гомозиготалуу генотип - Lys/Lys аллели үчүн - узундугу 178 а.н. камтыган ДНК фрагменти, гетерозиготалуу - Glu/Lys генотиби – 150 жана 178 а.н., гомозиготалуу генотип - Glu/Glu аллели үчүн - 150 а.н. М - 100 а.н. молекулалык салмактагы ДНК маркери (21-сүрөт).



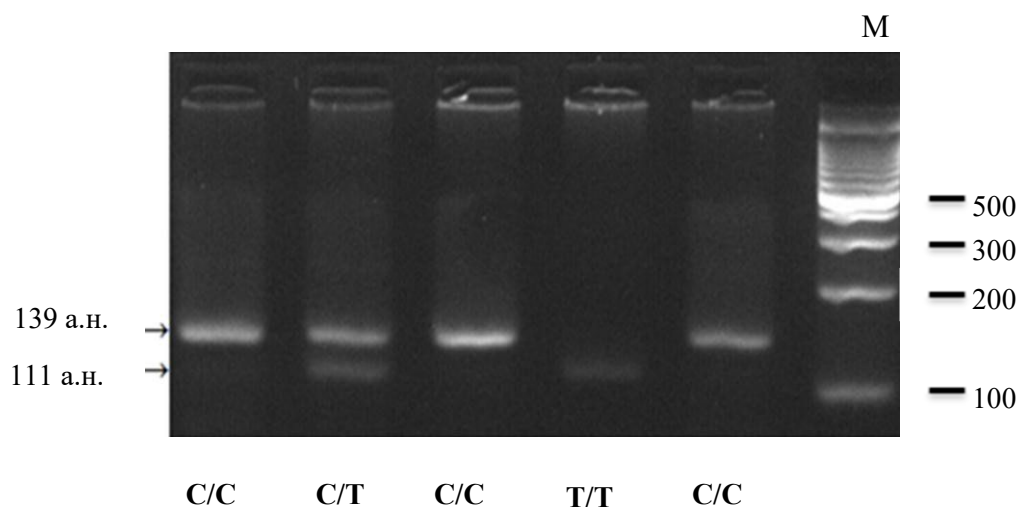
21-сүрөт. 3% агароз гелинде KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү.

Оментин генинин Val109Asp полиморфтук локусунун генотиптерин аныктоо праймерлерди колдонуу менен ишке ашырылды: алдыны карай 5'-GAGCCTTTAGGCCATGTCTCT-3' жана тескери 5'-CTCTCCTTCTTCTCCAGCCAT-3'. Генотиптерди идентификациялоодо полимераздык чынжыр реакциясынын амплификациялоо продуктулары AccI эндонуклеаза менен ишке ашырылды.



22-сүрөт. 3% агароз гелинде оментин генинин Val109Asp полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү.

TCF7L2 генинин IVS3C/T полиморфтук локусунун генотиптери: алдыга 5'-ACAATTAGAGCTAAGCACTTTTAAATA-3' жана тескери 5'-СТААССТТТТССТАGTTATCTGACATTG-3' праймерлердин жардамы менен аныкталды. ПЧР амплификация продуктулары SspI эндонуклеаза менен ишке ашты. Гомозиготалуу генотип - C/C аллели үчүн - узундугу 139 а.н. камтыган ДНК фрагменти, гетерозиготалуу - C/T генотиби – 111 жана 139 а.н., гомозиготалуу генотип - T/T аллели үчүн – 111 а.н. М - 100 а.н. молекулалык салмактагы ДНК маркери (23-сүрөт).

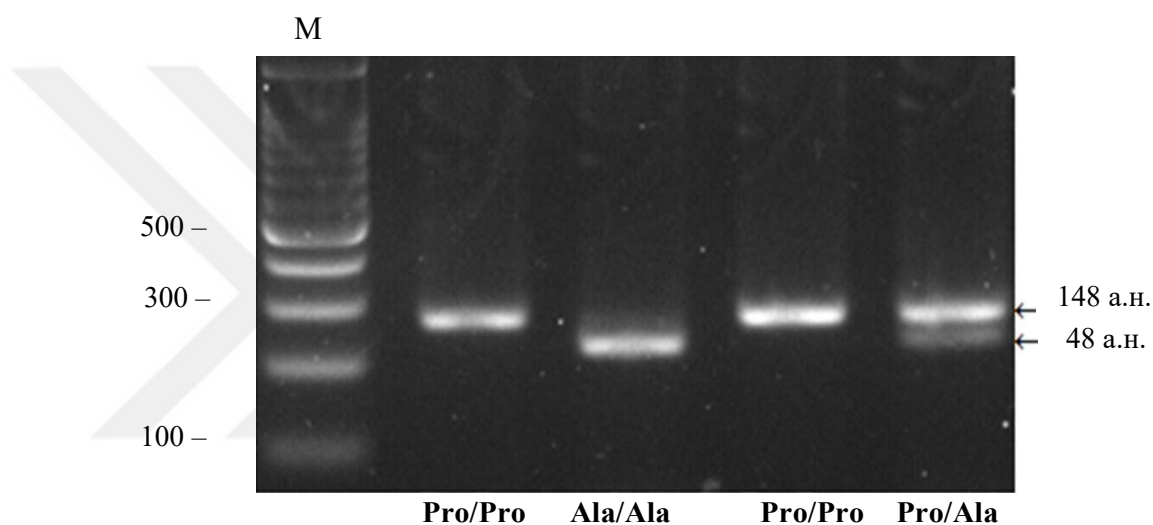


23-сүрөт. 3% агароз гелинде TCF7L2 генинин IVS3C/T полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү.

PPAR γ генинин Pro12Ala полиморфтук локусун амплификациялоо үчүн төмөнкү праймерлер колдонулган: алдыга 5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3' жана тескери 5'-GATATGTTTGCAGACAGTATCAGTGAAGGAATCGCTTTCCG-3'.

ПЧРнан кийин, амплификация продуктулары эндонуклеаза BstUI менен аткарылды.

Гомозиготалуу генотип – Pro/Pro аллели үчүн – узундугу 148 а.н. камтыган ДНК фрагменти, гетерозиготалуу – Pro/Ala генотиби – 48 жана 148 а.н., гомозиготалуу генотип – Ala/Ala аллели үчүн – 48 а.н. М – 100 а.н. молекулалык салмактагы ДНК маркери (24-сүрөт).



24-сүрөт. 3% агароз гелинде PPAR γ генинин Pro12Ala полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү.

2.3.4 Статистикалык анализ

Изилдөөнүн статистикалык талданышы жана натыйжалар GraphPad Prism v 5.04 программалык камсыздоосунун жардамы менен иштетилди. Маалыматтар ушул генотипке чалдыккан бейтаптардын абсолюттук жана алардын топтогу саны пайыз катары берилген. Генотиптердин байкалган жыштык бөлүштүрүлүшү менен Харди-Вайнберг мыйзамына шайкештигин χ^2 тестинин жардамы менен тастыкталды. Негизги топ менен контролдук топтун ортосундагы аллелдердин жана генотиптердин жыштыгын салыштыруу үчүн χ^2 тести Йейтестин үзгүлтүксүздүгүн оңдоосу менен колдонулган. 95% ишеним интервалы(95% CI-Confidence Interval) да эсептелди. Аллелдердин же генотиптердин семирүүгө жакындүүлугу менен байланышы ыктымалдык катышынын (OR) чоңдугу менен каралып, анализдин бардык түрлөрү үчүн $p < 0,05$ статистикалык жактан маанилүү деп эсептелди.

III БӨЛҮМ

ИЗИЛДӨӨНҮН НАТЫЙЖАЛАРЫ

3. Кыргыз популяциясындагы семирүүгө жакындүүлукту аныктоочу генетикалык маркерлерди издөө

3.1. Эксперименталдык (бейтаптар) же негизги топтон алынган маалыматтардын жалпы мүнөздөмөсү жана статистикалык талданылышы

Жалпысынан бул изилдөөгө кыргыз улутундагы 245 адам катышты, алардын бири-бири менен туугандык байланышы жок, анын ичинен 130у (50% эркек жана 50% аял) негизги же эксперименталдык топту түзгөн, семирүү менен жабыркаган бейтаптар болду.

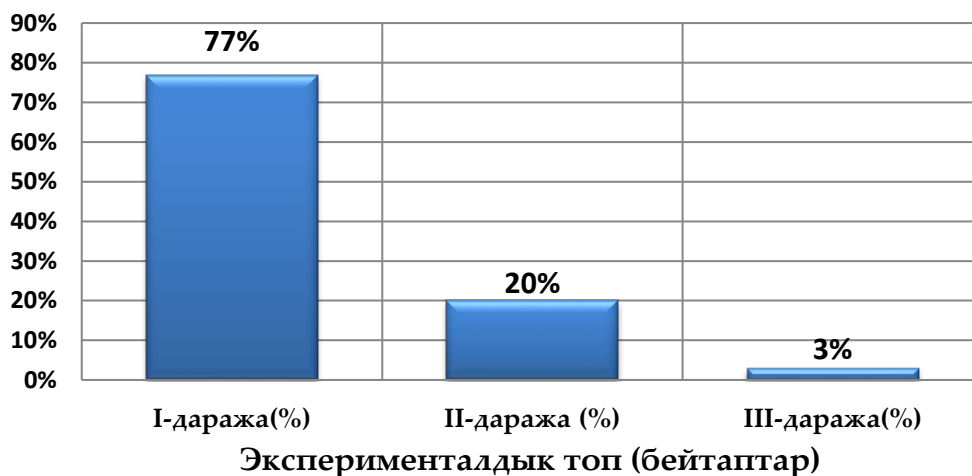
Эркектердин орточо жаш медианасы – 51,5 жашты түздү (25% - 47 жаш, 75 % - 57,8 жаш, жаш аралыгы - 36-70). Ал эми аялдардын орточо жаш медианасы – 52 жаш (25% – 48 жаш, 75% – 58 жаш, жаш аралыгы – 37-67 жаш).

Негизги топтун 130 бейтаптын Дү йнөлүк Саламаттык сактоо уюму тарабынан кабыл алынган классификация боюнча ДСИ аныкталып, семирүү даражалы белгилүү болду.

Статистикалык эсептөөлөрдүн жыйынтыгында негизги топтун (130 бейтап) 100ү (77%) – семирүүнүн I-даражасы менен, 26сы (20%) – II-даража жана 4ү (3%) – III-даража менен жабыр тартышат (4 – диаграмма).

4-диаграмма.

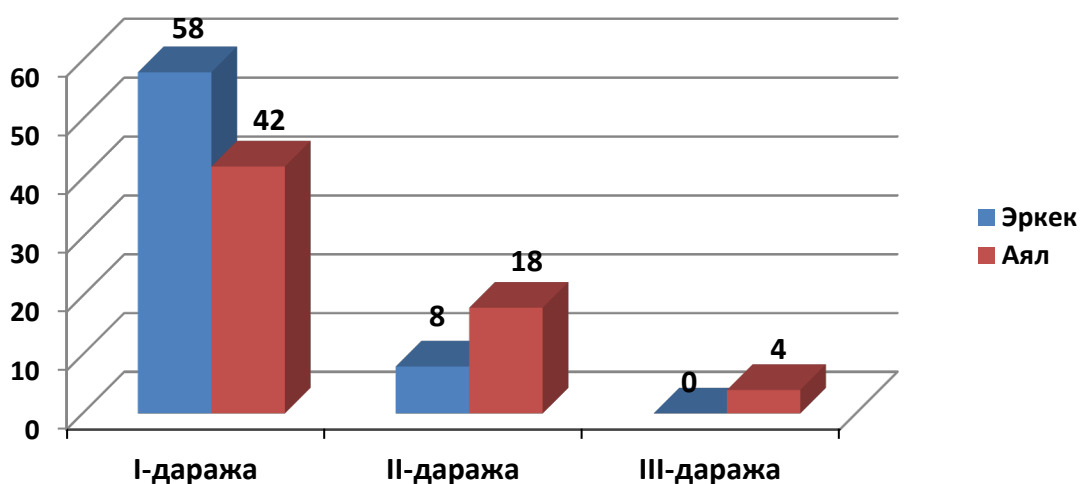
Эксперименталдык топтун семирүү даражасынын пайыз менен көрсөтүлүшү.



Семирүү даражасын аныктоо менен биз анын жыныстык өзгөчөлүгүнө да анализ жүргүздүк. Семирүү патологиясынын даражасын жыныстык өзгөчөлүккө жараша бөлүштүрүүдө, эркек жана аялдар арасында төмөндөгүдөй жыйынтыктар алынды: семирүүнүн I-даражасы менен 58– эркек, 42– аял, II-даража менен 8– эркек, 18– аял жана III-даража менен 4 – аял (5 – диаграмма).

5-диаграмма.

Эксперименталдык топто эркек жана аялдар арасында семирүү даражасынын таралышы.



Алынган жыйынтыктардан улам бейтаптардын ичинен эркектерде семирүүнүн I-даражасы менен жабыркагандардын көрсөткүчү жогору (44,62%), II-даражанын көрсөткүчү салыштырмалуу орто (6,15%), бирок семирүүнүн III-даражасы менен жабыркаганы жок (0%). Бул көрсөткүчтөр аялдарда тескерисинче – семирүүнүн I-даражасы менен жабыркагандардын көрсөткүчү эркектерге караганда төмөн (32,30%), II-даражанын көрсөткүчү жогору (13,85%) жана семирүүнүн III-даражасы менен жабыркагандардын саны -4 (3,08%).

Эркек жана аялдар ортосунда көрсөткүчтөрдүн салыштырмалуу жогору жана төмөн болушунун бир канча себептери бар. Семирүү жыштыгынын жыныска болгон көз карандылыгы жана анын дээрлик бардык жерде байкалып, аялдар эркектерге караганда көбүрөөк жапа чеге тургандыгы жөнүндө бир канча адабий булактарда да эскерилет.

Бирден – бир себеби жана баса белгилеп кетүүчү нерсе, аялдардын семирүү жыштыгы жана даражасы алардын жарыкка алып келген балдарынын саны менен түздөн – түз байланышы бар [31,41].

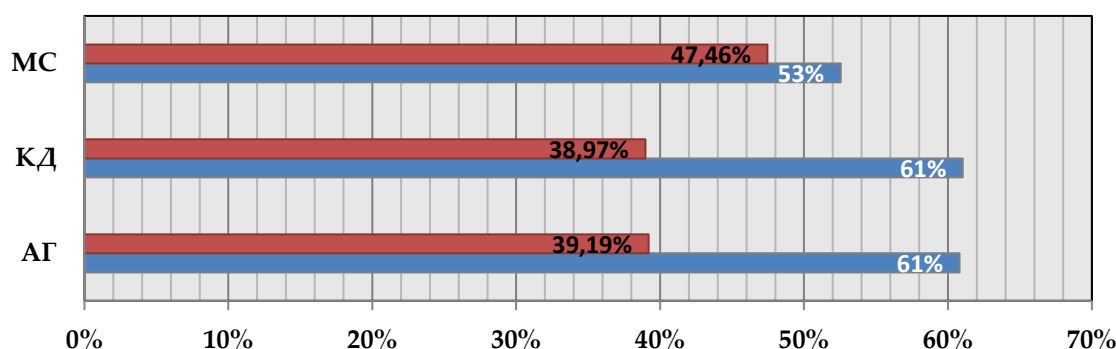
Изилдөө иштин жүрүшүндө негизги топтун – 130 бейтаптын семирүү көйгөйүнөн улам же тескерисинче семирүү көйгөйүнө чалдыктырган бир канча паталогиялар коштолгондугу белгилүү болгон. Алардын ичинен көп кездешкен паталогиялардан МС, КД жана АГнын көрсөткүчтөрү алынып, анализ жүргүзүлдү.

Жалпы 130 бейтаптын ичинен 12 бейтапта МС байкалган жок, бирок 118 бейтапта – МС байкалып, анын көбүрөөк бөлүгүн эркек бейтаптар түздү – 62 (52,54%), 56сы (47,46%) – аял бейтаптар. КД менен жабыркагандардын жалпы саны – 77 (59,23%), бул паталогия – 53 (40,76%) бейтапта байкалган жок. Жыныстык өзгөчөлүк боюнча КД аялдарга салыштырмалуу эркектерде көбүрөөк – 47 (61,03%) бейтапты түздү, аялдарда бул көрсөткүч бир аз төмөн – 30 (38,97%) бейтап (6-диаграмма).

Бүтүндөй Дүйнө жүзү боюнча акыркы он жыл арасында жүрөк – кан тамыр оорулары жана ал менен байланышта болгон паталогиялар күчөөдө. Бул себептен улам өлүмдүн да саны жогорулап, жылдан – жылга АГ менен жапа чеккен бейтаптардын көбөйүүсү байкалууда. Изилдөөнүн жүрүшүндө АГ менен жабыркагандардын басымдуу бөлүгү эркек бейтаптарда – 74дө (56,9%) байкалды, 56 бейтапта байкалган жок. АГ менен жабыр тарткан жалпы – 74 бейтаптын ичинен: басымдуу бөлүгүн – 45 (60,81%) эркек бейтаптар, 29 (39,19%) – аял бейтаптар түздү (6-диаграмма).

6-диаграмма.

Эксперименталдык топто АГ, МС жана СД патологиялары менен жабыр тарткандардын көрсөткүчү.



3.2. Полиморфтук варианттар үчүн генотиптердин жана аллелдердин жыштык бөлүштүрүлүшүнө анализ

Генотиптөөнүн негизинде 130 бейтаптан төмөндөгүдөй натыйжалар алынган:

G/G – генотиби – 67, G/T – генотиби – 57, T/T – генотиби – 6 түзгөн.

Аллелдердин жана генотиптердин бөлүштүрүлүшү Харди – Вайнберг мыйзамы боюнча аныкталды (7-жадыбал).

7 – жадыбал.

ADIPOQ генинин G276T полиморфтук маркеринин Харди – Вайнберг мыйзамы аркылуу текшерүү.

Аллель	Аллелдердин жыштыгы		
G	0,143		
T			
Генотип	Генотиптердин таралуусу		P
	каралуучу	Күтүлүүчү	
G/G	67	69	0,199
G/T	57	44	
T/T	6	2	

Генотиптөөнүн негизинде генотиптердин таралуу жыштыгы:

C/C – 108, C/T – 19, T/T – 3.

Генотиптердин жана аллелдердин бөлүштүрүлүшү Харди – Вайнберг мыйзамы боюнча аныкталды (8-жадыбал).

8 – жадыбал.

TCF7L2 генинин IV3C/T полиморфтук маркеринин Харди – Вайнберг мыйзамы аркылуу текшерүү.

Аллель	Аллелдердин жыштыгы		
C	0,647		
T			
Генотип	Генотиптердин таралуусу		P
	каралуучу	Күтүлүүчү	

C/C	108	94	0,867
C/T	19	17	
T/T	3	4	

Генотиптөөнүн негизинде генотиптердин таралуу жыштыгы:

P/P – 98, P/A – 29, A/A – 3.

Генотиптердин жана аллелдердин бөлүштүрүлүшү Харди – Вайнберг мыйзамы боюнча аныкталды (9-жадыбал).

9 – жадыбал.

PPARG генинин Pro12Ala полиморфтук маркеринин Харди – Вайнберг мыйзамы аркылуу текшерүү.

Аллель	Аллелдердин жыштыгы		
P	0,885		
A			
Генотип	Генотиптердин таралуусу		P
	каралуучу	күтүлүүчү	
P/P	98	86	1,0
P/A	29	26	
A/A	3	3	

Генотиптөөнүн негизинде генотиптердин таралуу жыштыгы:

V/V – 11, V/D – 57, D/D – 62.

Генотиптердин жана аллелдердин бөлүштүрүлүшү Харди – Вайнберг мыйзамы боюнча аныкталды (10-жадыбал).

10 – жадыбал.

ITLN1 генинин Val109Asp полиморфтук маркеринин Харди – Вайнберг мыйзамы аркылуу текшерүү.

Аллель	Аллелдердин жыштыгы	
V	0,403	
D		
Генотип	Генотиптердин таралуусу	P

	каралуучу	Күтүлүүчү	
V/V	11	3	0,136
V/D	57	56	
D/D	62	56	

Генотиптердин таралуу жыштыгы: E/E – 40;

E/K – 64;

K/K – 26.

Генотиптердин жана аллелдердин бөлүштүрүлүшү Харди – Вайнберг мыйзамы боюнча аныкталды (11-жадыбал).

11 – жадыбал.

KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфтук маркеринин Харди – Вайнберг мыйзамы аркылуу текшерүү.

Аллель	Аллелдердин жыштыгы		
E	<0,001		
K			
Генотип	Генотиптердин таралуусу		P
	каралуучу	күтүлүүчү	
E/E	40	68	< 0,001
E/K	64	36	
K/K	26	11	

3.3. Аныкталып жаткан гендердин полиморфизмдерине карата Кыргыз популяциясында семирүүнүн өнүгүү ыктымалдуулугуна баа берүү

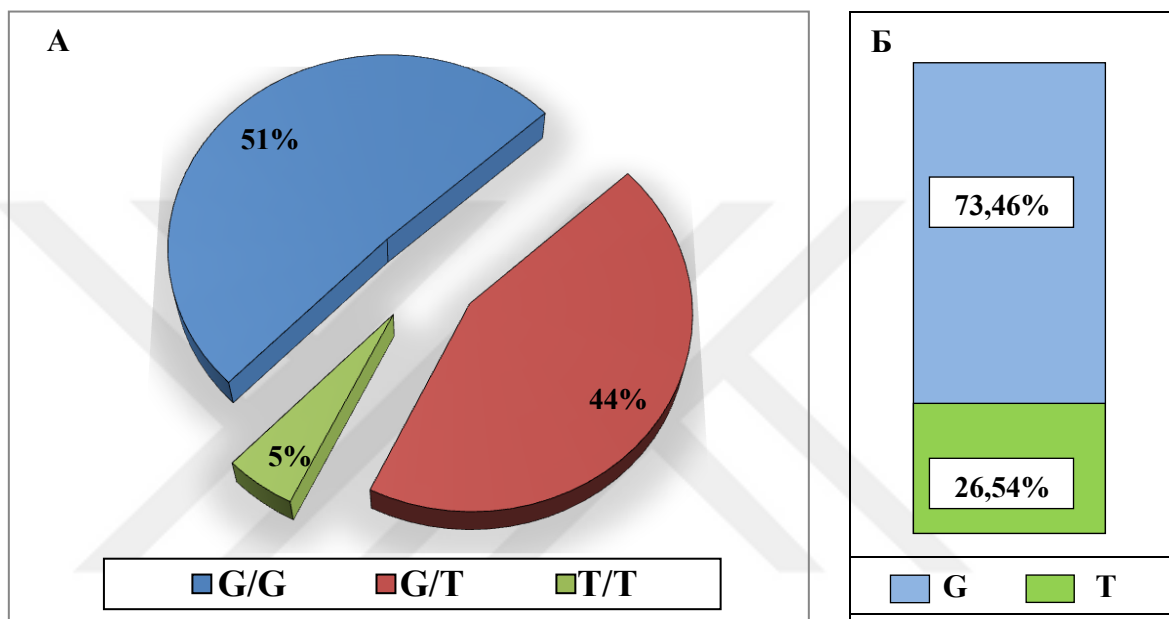
Бул изилдөө иштин жүрүшүндө биз ADIPOQ генинин G276T, TCF7L2 генинин IV3C/T, PPARG генинин Pro12Ala, ITLN1 генинин Val109Asp жана KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфтук маркерлеринин кыргыз популяциясында семирүү көйгөйүүнүн өнүгүү ыктымалдуулугуна болгон көз карандылыгын бааладык.

ADIPOQ гени:

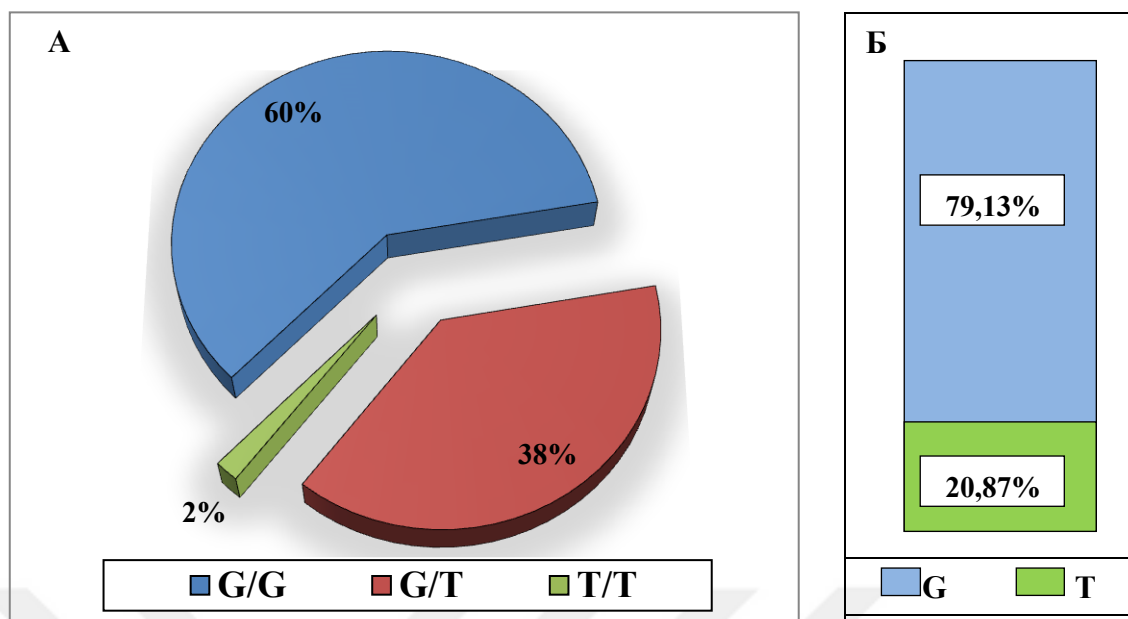
Негизги топтун – 130 бейтаптын генотиптеринин пайыздык (%) катышынын көрсөткүчтөрү төмөндөгүдөй жыйынтыктарды берген G/G – 51%,

G/T – генотиби – 44%, T/T – генотиби – 5% түзгөн (7А – диаграмма). Ал эми контролдук топтун – 115 адамдын көрсөткүчтөрү G/G – 60%, G/T – генотиби – 38,26%, T/T – генотиби – 1,74% (8А – диаграмма).

Негизги топто G аллели – 73,46%, T аллели – 26,54% түздү (7Б – диаграмма). Контролдук топтун аллелдеринин көрсөткүчү боюнча G аллели – 79,13%, T аллели – 20,87% (8Б – диаграмма).



7 – диаграмма. Семирүү көйгөйүү менен жабыр тарткан бейтаптардын ADIPOQ генинин G276T полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.

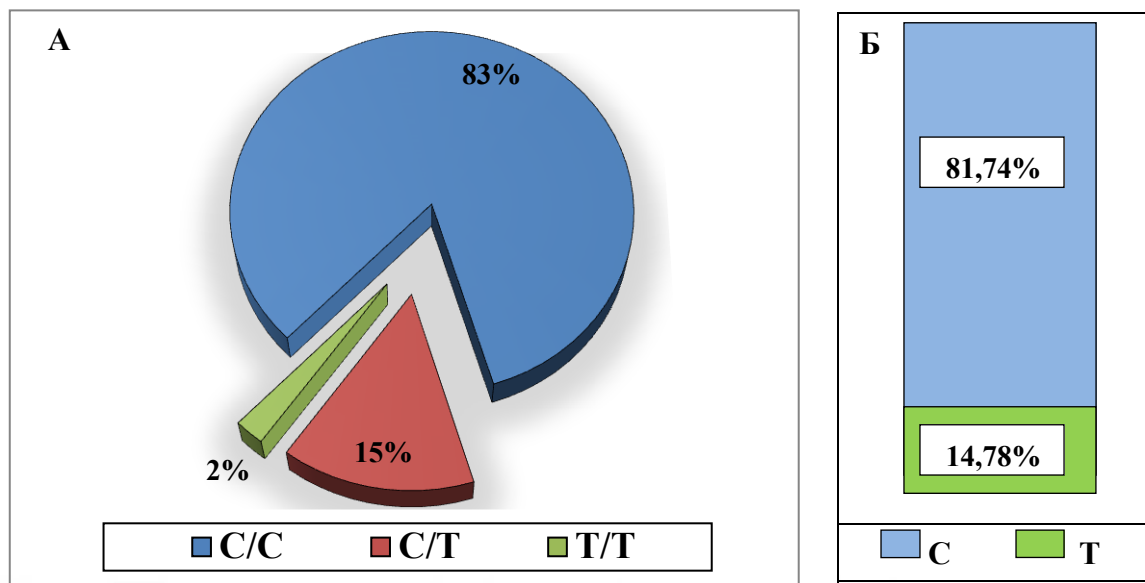


8 – диаграмма. Контролдук топто ADIPOQ генинин G276T полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.

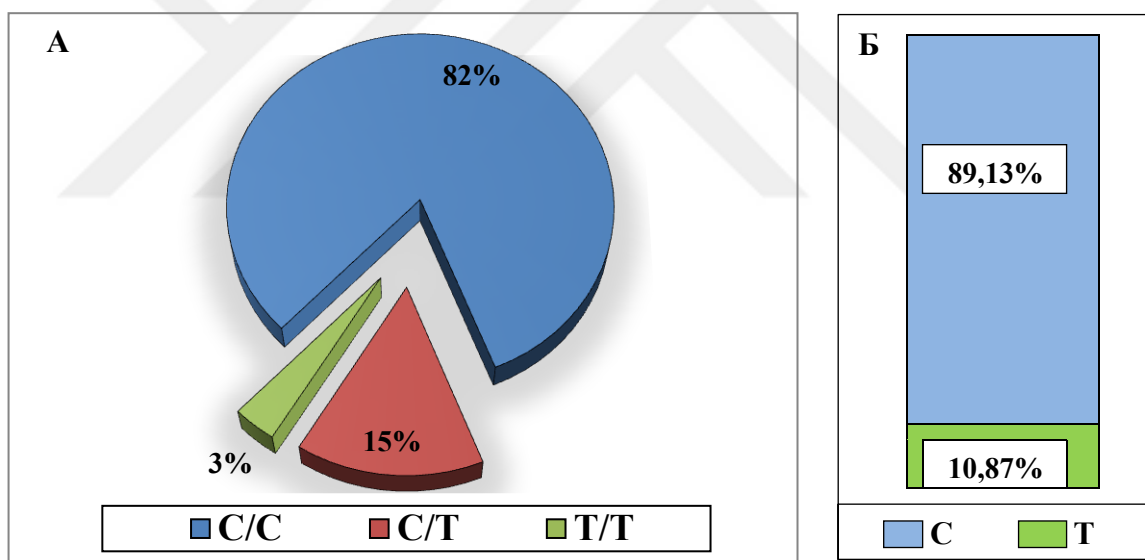
TCF7L2 гени:

Негизги топтун – 130 бейтаптын генотиптеринин пайыздык (%) катышынын көрсөткүчтөрү төмөндөгүдөй жыйынтыктарды берген С/С – 83,07%, С/Т – генотиби – 14,62%, Т/Т – генотиби – 2,31% түзгөн (9А – диаграмма). Ал эми контролдук топтун – 115 адамдын көрсөткүчтөрү С/С – 81,74%, С/Т – генотиби – 14,78%, Т/Т – генотиби – 3,48% (10А – диаграмма).

Негизги топто С аллели – 90,38%, Т аллели – 9,62% түздү (9Б – диаграмма). Контролдук топтун аллелдеринин көрсөткүчү боюнча С аллели – 89,13%, Т аллели – 10,87% (10Б – диаграмма).



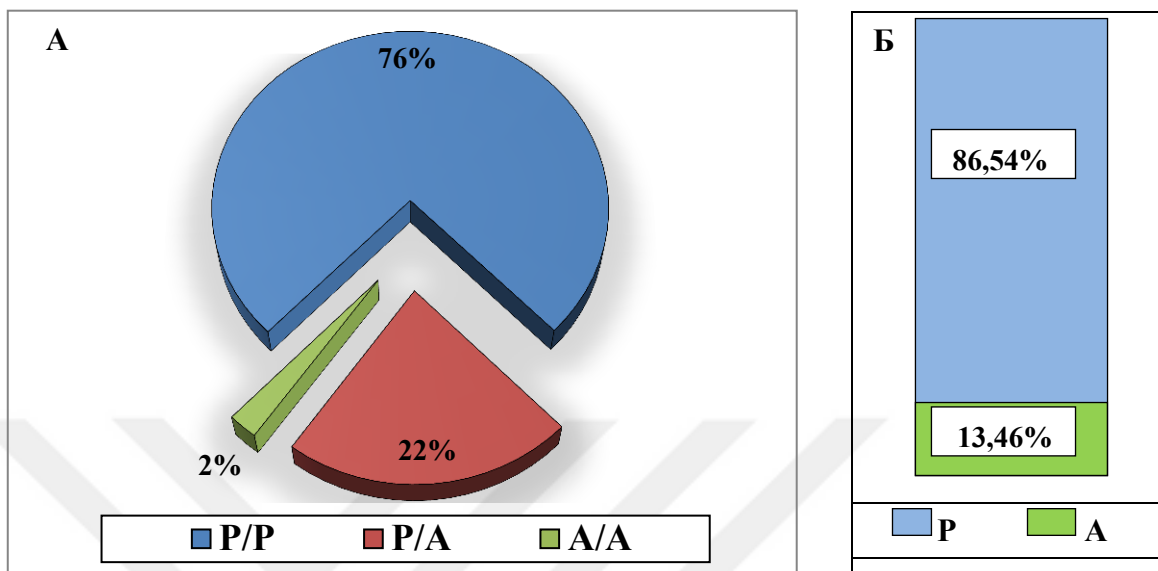
9 – диаграмма. Семирүү көйгөйүү менен жабыр тарткан бейтаптардын TCF7L2 генинин IV3C/T полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.



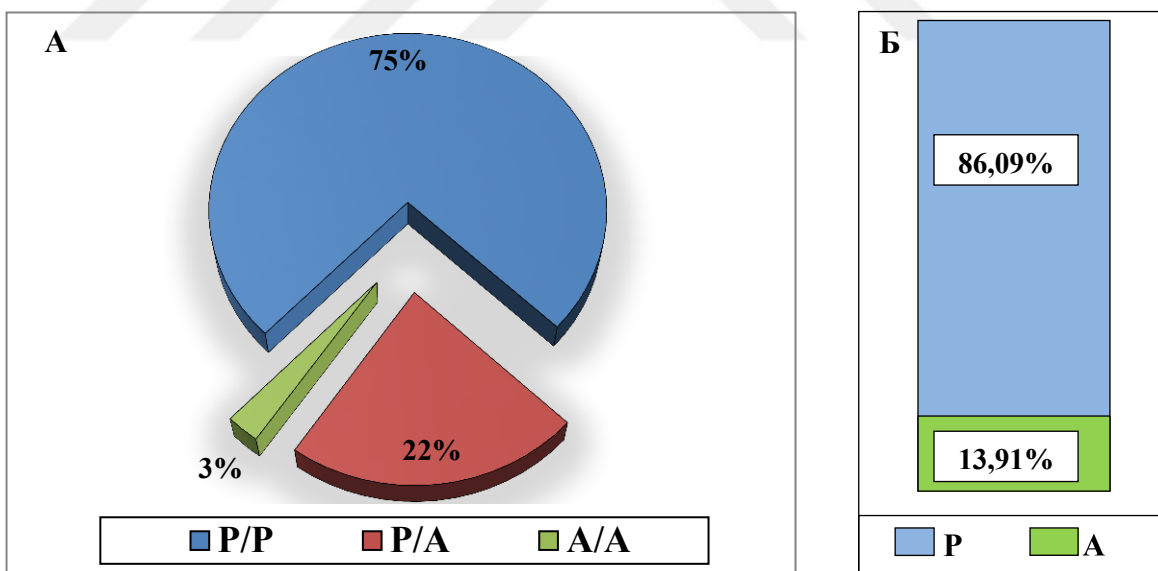
10 – диаграмма. Контролдук топто TCF7L2 генинин IV3C/T полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.

Негизги топтун – 130 бейтаптын генотиптеринин пайыздык (%) катышынын көрсөткүчтөрү төмөндөгүдөй жыйынтыктарды берген Р/Р – 75,38%, Р/А – генотиби – 22,31%, А/А – генотиби – 2,31% түзгөн (11А – диаграмма). Ал эми контролдук топтун – 115 адамдын көрсөткүчтөрү Р/Р – 74,78%, Р/А – генотиби – 22,61%, А/А – генотиби – 2,61% (12А – диаграмма).

Негизги топто Р аллели – 86,54%, А аллели – 13,46% түздү (11Б – диаграмма). Контролдук топтун аллелдеринин көрсөткүчү боюнча Р аллели – 86,09%, А аллели – 13,91% (12Б – диаграмма).



11 – диаграмма. Семирүү көйгөйүү менен жабыр тарткан бейтаптардын PPARG генинин Pro12Ala полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.

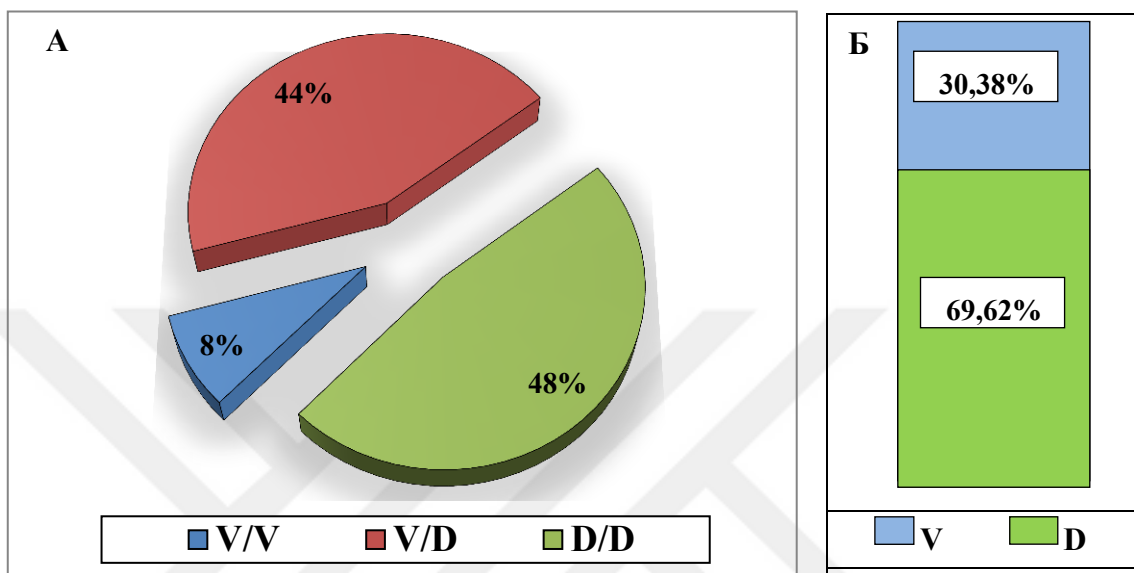


12 – диаграмма. Контролдук топто PPARG генинин Pro12Ala полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.

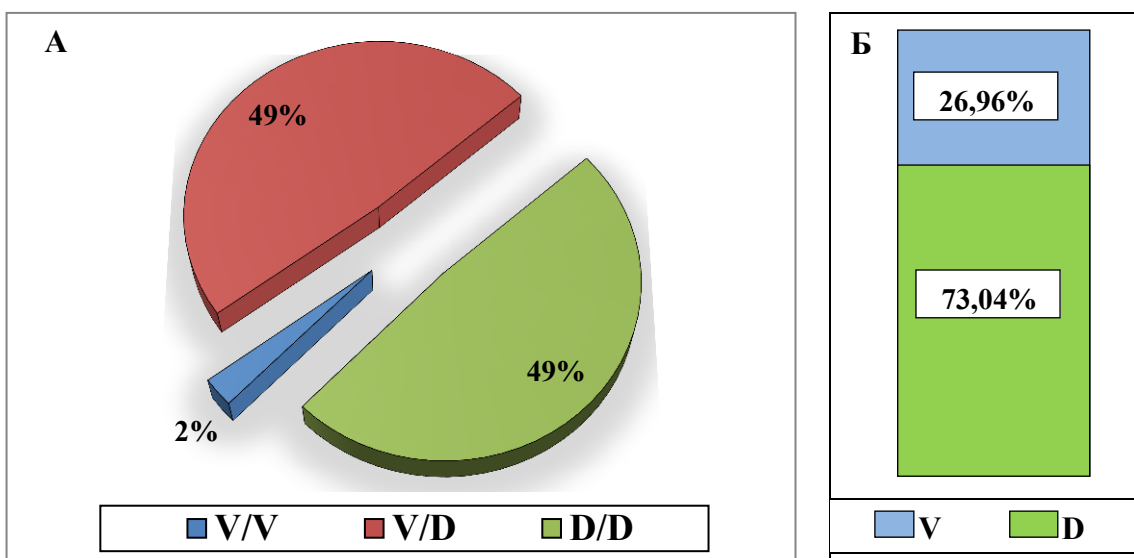
Негизги топтун – 130 бейтаптын генотиптеринин пайыздык (%) катышынын көрсөткүчтөрү төмөндөгүдөй жыйынтыктарды берген V/V – 8,46%, V/D – генотипи – 43,85%, D/D – генотипи – 47,69% түзгөн (13А – диаграмма). Ал

эми контролдук топтун – 115 адамдын көрсөткүчтөрү V/V – 2,60%, V/D – генотиби – 48,70%, D/D – генотиби – 48,70% (14А – диаграмма).

Негизги топто V аллели – 30,38%, D аллели – 69,62% түздү (13Б – диаграмма). Контролдук топтун аллелдеринин көрсөткүчү боюнча V аллели – 26,96%, D аллели – 73,04% (14Б – диаграмма).



13 – диаграмма. Семирүү көйгөйүү менен жабыр тарткан бейтаптардын ITLN1 генинин Val109Asp полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.

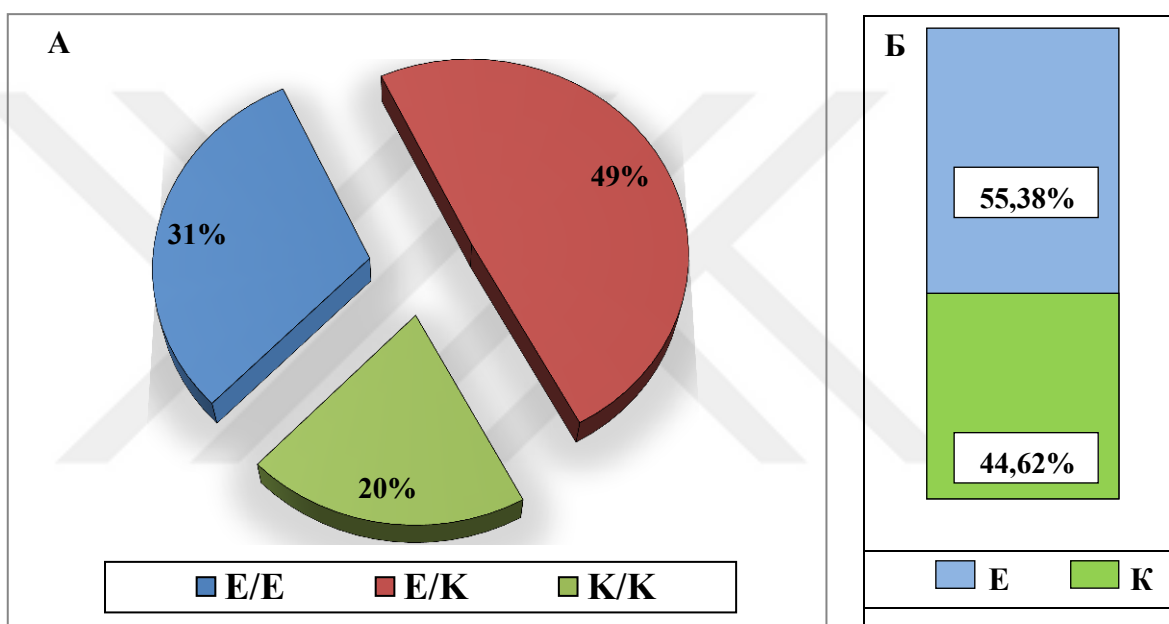


14 – диаграмма. Контролдук топто ITLN1 генинин Val109Asp полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.

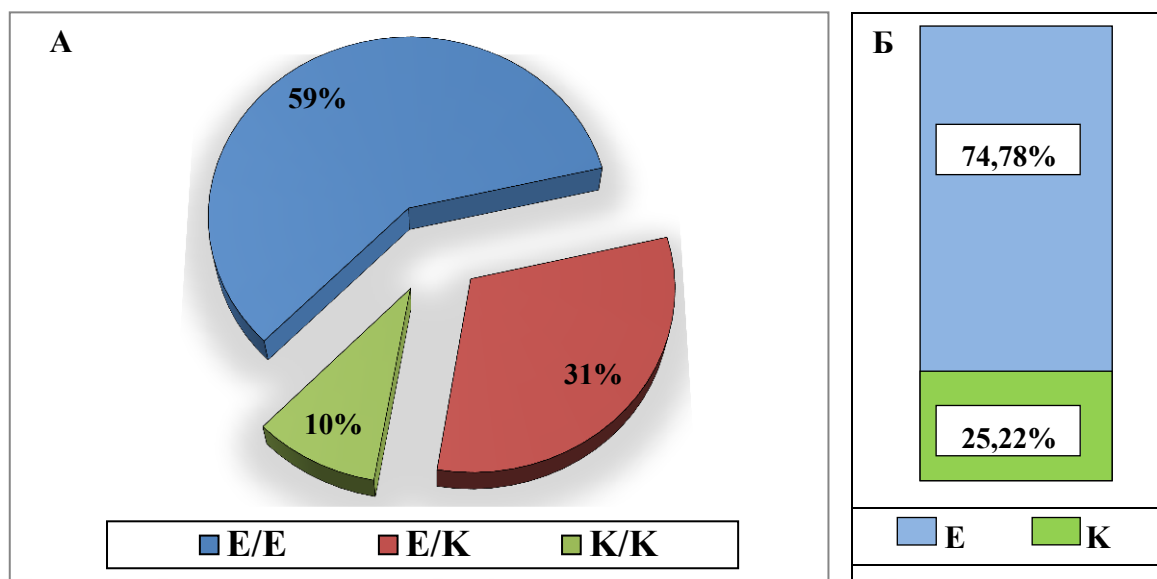
KCNJ11 гени:

Негизги топтун – 130 бейтаптын генотиптеринин пайыздык (%) катышынын көрсөткүчтөрү төмөндөгүдөй жыйынтыктарды берген E/E – 30,77%, E/K – генотиби – 49,23%, K/K – генотиби – 20% түзгөн (15А – диаграмма). Ал эми контролдук топтун – 115 адамдын көрсөткүчтөрү E/E – 59,13%, E/K – генотиби – 31,30%, K/K – генотиби – 9,57% (16А – диаграмма).

Негизги топто E аллели – 55,38%, K аллели – 44,62% түздү (15Б – диаграмма). Контролдук топтун аллелдеринин көрсөткүчү боюнча E аллели – 74,78%, K аллели – 25,22% (16Б – диаграмма).



15 – диаграмма. Семирүү көйгөйүү менен жабыр тарткан бейтаптардын KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.



16 – диаграмма. Контролдук топто KCNJ11 генинин Glu23Lys полиморфизми боюнча генотиптердин (А) жана аллелдердин (Б) таралышынын жыштыгы.

IV БӨЛҮМ

ӨЗДҮК ИЗИЛДӨӨЛӨРДҮН ЖЫЙЫНТЫКТАРЫ ЖАНА АЛАРДЫ ТАЛКУУЛООЛОР

Пандемиялык факторлорду белгилөө менен (физикалык жүктөмдүн аз болушу, майлуу тамак–аштын көп өлчөмү ж.б.факторлор) “семирүү” көйгөйүн – “пандемия” катарына кире тургандыгын айта алабыз. Анткени, планетанын дээрлик ар бир үчүнчү тургуну семирүү көйгөйү менен жабыркайт. Жыл сайын алардын саны барган сайын көбөйүүдө. Бул кырдаал Кыргызстанда да жергиликтүү калк арасында байкалып, бир катар патологиялардын көбөйүшү менен өрчүүсүнүн себеби болууда. Мындай абалды алдын алуу иш – чаралары жүргүзүлүп калк арасында атайын түшүндүрүү, бул тармакта керектүү маалыматтарды жайылтуу иштери аткарылып келет. Ошо менен бирге мамлекет, тагыраак айтканда саламаттык сактоо министрлиги тарабынан жана бир канча илимий изилдөө институттарында, медицина тармагында алдын – алуу багытында профилактикалык, реабилитациялык иштер иш жүзүнө ашырылып келүүдө.

“Семирүү” патологиясынын өрчүүсүнө бир катар факторлор таасирин тийгизе тургандыгы маалым. Себеби бул патология илимий булактарда жашоо образынын патологиясы деп да белгиленет. Ал факторлор төмөнкүлөр: экология, физикалык жүктөм, тамактануу-жашоо образы жана ошондой эле генетикалык жакындүүлук. Генетикалык жакындүүлук факторуна эң маанилүү фактор катары, көбүрөөк көңүл бурулат.

F.Guénard дын айтымында, балдардагы семирүү эненин семирүүсү менен байланышкан (80%), атасы аркылуу бул балада семирүүнүн пайда болуу ыктымалдыгы – 50% түзөт. Семирүү менен жабыркаган ата – энелердин тукум куучулук механизмдери, ошондой эле ашыкча дене салмактын өсүшүнө салым кошо турган жашоо образы менен байланышкан үй – бүлөнүн тамактануу адаттары, ушундай үй – бүлөлөрдө балдардын семирп кетүү ыктымалдуулугу жогору деп эсептелет [74].

Семирүү эпидемиологиясын кылдат изилдөөнүн дагы бир маанилүү себептеринин бири, аны жандаган тобокелдикти туудурган патологияларды болтурбого аракет кылуу. Жүрөк – кан тамыр жана башка оорулардын өнүгүү коркунучун, оорунун жеңил жүрүшүн камсыз кылуу, алдын алуу, ашыкча дене

салмактуулук менен жабыркаган бейтаптардын жашоо сапатын жакшыртуу үчүн кепилдик берүү.

Өздүк изилдөөнүн жыйынтыктарынан улам төмөндөгүдөй натыйжаларды алдык:

ADIPOQ (G276T) гени

ADIPOQ (G276T) генинин G аллели үчүн $BIK = 0,73$, ал эми $III = 0,48-1,11$ жана T аллели үчүн $BIK = 1,37$, $III = 0,90-2,09$ көрсөткүчүнө барабар болду. Өз алдынча жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжалары көрсөткөндөй, полиморфтуу locus G276T (ADIPOQ гени) кыргыз этностук тобунда семирүүгө жакындуулукту аныктоодо көрсөткүч катары каралбай тургандыгы белгилүү болду. Демек, Кыргызстандын жергиликтүү калкынын же бейтаптарда семирүүгө жакындуулукту аныктаган генетикалык маркер болуп эсептелбейт.

TCF7L2 (IV3C/T) гени

TCF7L2 (IV3C/T) генинин C аллели үчүн $BIK = 1,15$, ал эми $III = 0,64-2,06$ жана T аллели үчүн $BIK = 0,87$, $III = 0,49-1,57$ көрсөткүчүнө барабар болду. Бул алынган натыйжалар көрсөткөндөй, полиморфтуу locus IV3C/T (TCF7L2 гени) кыргыз этностук тобунда семирүүгө жакындуулукту аныктоодо көрсөткүч же полиморфтук маркер катары каралбайт.

PPARG (Pro12Ala) гени

PPARG (Pro12Ala) генинин P аллели үчүн $BIK = 1,04$, ал эми $III = 0,62-1,74$ жана A аллели үчүн $BIK = 0,96$, $III = 0,57-1,61$ көрсөткүчүнө барабар болду. PPARG генинин полиморфтук локусу Pro12Ala Кыргызстандын жергиликтүү калкы үчүн семирүүнүн өнүгүшүнүн генетикалык божомолунун аныктагычы катары каралбайт.

ITLN1 (Val109Asp) гени

ITLN1 (Val109Asp) генинин V аллели үчүн $BIK = 1,18$, ал эми $III = 0,80-1,75$ жана D аллели үчүн $BIK = 0,85$, $III = 0,57-1,25$ көрсөткүчүнө барабар болду. жыйынтыгында ITLN1 генинин полиморфтук локусу Val109Asp да Кыргызстандын жергиликтүү калкы же кыргыз этностук топ үчүн семирүүнүн өнүгүшүнүн генетикалык жакындуулукту аныктоодо маркер же көрсөткүч катары каралбайт.

Жогоруда жыйынтыктардан – ADIPOQ (G276T); TCF7L2 (IV3C/T); PPARG (Pro12Ala) жана ITLN1 (Val109Asp) гендеринин полиморфтук локустарын изилдөөдө алынган көрсөткүчтөрү статистикалык жактан маанилүү

айырмачылыктарды көрсөткөн жок. Алынган жыйынтыктарга таянуу менен кыргыз этностук тобунда же Кыргызстандын жергиликтүү калкында – ADIPOQ (G276T); TCF7L2 (IV3C/T); PPARG (Pro12Ala) жана ITLN1 (Val109Asp) гендери семирүүгө жакындуулукту аныктоодо көрсөткүч же полиморфтук маркер катары каралбайт.

KCNJ11 (Glu23Lys) гени

Изилдөөдө беш полиморфтук варианттардын ичинен семирүү көйгөйүнүн өнүгүүсүндө – полиморфтук локус p.K23E (ген KCNJ11) олуттуу мааниге ээ экендиги белгилүү болду.

Жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжасында кыргызстандык бейтаптардын семирүүгө жакындуулукту аныктаган генетикалык маркери табылды. Жергиликтүү кыргыз калкы үчүн семирүү тобокелдигинин жогорулашынын белгилерин аныктоодо төмөнкү маркер – KCNJ11 генинин p.K23E локусунда жайгашкан КК генотиби жана К аллели экендиги аныкталды.

KCNJ11 гени Kir6.2 белокту коддойт, ал АТФ көз каранды болгон, панкреатиттик бета-клеткалардын K⁺каналынын курамына кирип, инсулиндин секрециясында негизги ролду ойнойт. KCNJ11 генинде бир нече полиморфтуу аймактар аныкталган.

Кыргыз этностук тобунда KCNJ11 генинин p.K23E полиморфизминде К аллелинин кезигүү жыштыгы семирүү менен жабыр тарткан бейтаптардын арасында жогору ($\chi^2 = 2.39$, $p < 0,001$), б. а. ушул патологиянын өнүгүү коркунучу К аллелдин болушу менен популяциянын орточо көрсөткүчүнө салыштырмалуу 2 эсе коркунуч туудурат.

Ошентип, илимий адабияттарда берилген маалыматтарга таянуу менен ошондой эле, өз алдынча жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжалары көрсөткөндөй, полиморфтуу локус p.K23E (KCNJ11 гени) К аллели Азия (Кыргыз Республикасы) региондорунда семирүүнүн өнүгүшүнүн генетикалык божомолун аныктоочу көрсөткүчү болуп саналат.

Семирүү менен p.K23E полиморфтук варианттын ассоциациясы Kir6.2 белокто глутамин кислотасынын лизинге алмашуусу (Glu23Lys) менен байланыштуу, ал АТФ-көз каранды ион каналынын активдүүлүгүнүн жогорулашы, мембраналык потенциалдын өзгөрүшү жана инсулиндин канга бөлүнүп чыгышын демилгелеген клетка ичиндеги кальцийдин концентрациясынын төмөндөшүнө алып келет. Буга чейин жүргүзүлгөн илимий бир канча изилдөөлөрдө p.K23E (KCNJ11)

полиморфизминин К аллели Кыргызстанда 2 типтеги кант диабети менен байланышы жогору экендиги маалымдалган [85]. 2 типтеги кант диабети менен жабыр тарткан бейтаптарда эреже катары $ДСИ \geq 30$ барабар, натыйжада бул изилдөөдө алынган жыйынтыктар менен байланыш абдан так аныкталгандыгын далилдейт.



КОРУТУНДУ

1. Изилдөөнүн натыйжаларына ылайык, молекулярдык анализ жүргүзүлгөн адамдардын генотибиндеги AdipoQ (Adiponectin), KCNJ11, PPAR γ , Omentin (ITLN1) жана TCF7L2 гендеринин локустарынын жана семирүү көйгөйүнүн ортолорунда ассоциация аныкталган жок. Демек, кыргыз популяциясында – ADIPOQ (G276T); TCF7L2 (IV3C/T); PPARG (Pro12Ala) жана ITLN1 (Val109Asp) гендери семирүүгө жакындуулукту аныктоодо көрсөткүч же полиморфтук маркер катары каралбайт.
2. Кыргыз популяциясында семирүүгө жакындуулукту аныктаган генетикалык маркер катары KCNJ11 генинин p.K23E локусунда жайгашкан КК генотиби жана К аллели экендиги аныкталды, бул аллелдин кезигүү жыштыгы семирүү менен жабыр тарткан бейтаптардын арасында жогору ($OR=2.39$, $p<0,001$) жана анык.
3. Калктын жигердүү жашоосунун узактыгын, коомдун туруктуу өнүгүшүн жана бүтүндөй республиканын экономикалык потенциалынын өсүшүнө шарт түзүү үчүн, атайын профилактикалык жана реабилитациялык программалардын түзүлүшү менен “семирүү” көйгөйүн алдын алуу иш – чаралары жүргүзүлүшү зарыл.

СУНУШТАР

Семирүү көйгөйүн шарттаган белгилүү генетикалык жакындуулук факторлорун аныктоо учурдун талабы болуп саналат.. Ошол эле учурда, семирүүнүн симптомдору анын ар кандай мезгилдеринде жана даражасына карата байкалышы мүмкүн, бир гана генетикага байланыштуу болбостон, этникалык үрп-адатка, жыныска, экологиялык шарттарга, тамактануу жана жашоо образына да көз каранды. Ар бир бейтапга персоналдуу түрдө профилактикалык жана реабилитациялык программа түзүлүшү керектелет. Бул изилдөөдө алынган маалыматтарды кийинки изилдөөлөрдө же атайын молекулярдык – генетикалык база түзүп, анда кыргыз популяциясында семирүү жакындуулугун аныктоо мүмкүнчүлүгүн түзсө болот.

Семирүү көйгөйүн алдын алууда негизги көрсөткүчү болгон генетикалык маркерлерди аныктоо төмөнкүлөргө мүмкүндүк берет:

1. Жашоонун алгачкы этаптарында (жада калса балалык курактан тарта) семирүү өнүгүшү жогорку коркунучтуу болгон адамдардын топторун аныктоо жана алар үчүн атайын программа түзүү;
2. Чылым чегүү, туура эмес тамактануу, алкогольдук ичимдиктерди ашыкча ичүү ж.б.у. сыяктуу ден-соолукка зыян келтирген жашоо образдары боюнча бейтаптардын биомедициналык сабаттуулугун жогорулатуу жана алардын жеке жашоо образын көзөмөлдөө жөндөмдүүлүгүнө ээ болуусун арттыруу.

Бул чаралардын комплекси калктын жигердүү жашоосунун узактыгынын, коомдун туруктуу өнүгүшүнө жана бүтүндөй республиканын экономикалык потенциалынын өсүшүнө шарт түзөт.

КОЛДОНУЛГАН АДАБИЯТТАРДЫН ТИЗМЕСИ

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // Тер. архив. — 2001. — № 8. — С. 66–69.
2. Ачкасов Е. Е., Рапопорт С. И., Руненко С. Д., Разина А. О., Ожирение: современный взгляд на проблему. Журнал. – Клиническая медицина. 2016. 94(5) г. Москва.
3. Бирюкова Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома: Дисс. док. мед. наук. Москва. – 2009.
4. Брезина М. В., Михалева О. Г., Бардымова Т. П., Ожирение: механизмы развития. – Сибирский медицинский журнал, 2012, №7.
5. Бритов А.Н. Артериальная гипертензия у больных с ожирением: роль лептина // Кардиология. — 2002. — № 9. — С. 69–71.
6. Вербовая Н. Е., Булгакова С. В., Ожирение и соматотропный гормон: причинно – следственные отношения, Проблемы эндокринологии. – М.: Медиа Сфера, 2001. - №3.
7. Дробышевская В.А., –Эпидемиология ожирения, Проблемы здоровья и экологии, Гомельский государственный медицинский университет, 2006., 69 -73.
8. Ефимов А.С., Карабун П.М., Эпштейн Е.В. Ожирение и сахарный диабет. Киев: Здоровья, 1987. — 141 с.
9. Кадырова Р.Х., Салханов Б.А. Питание при ожирении. — Алма-Ата, 1990. — 125 с.
10. Кобалова Ж.Д. Артериальная гипертензия и ожирение: случайная ассоциация или причинно - следственная связь // Клин. фармакол. — 2000. —№ 3. — С. 35–39/
11. Крюков Н.Н., Крачковский М.А. Тонизированные антигипертензионные препараты: преимущество и недостатки // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 92–96.
12. Миняйлова Н.Н. Социально-генетические аспекты ожирения // Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 83–86.
13. Мостовая Л.А., Петраш С.П. Ожирение у детей и подростков. — Киев.: Здоровья, 1982. — 160 с.

14. На пути к улучшению здоровья в Кыргызской Республике. Доклад о ходе достижения целей в области здравоохранения и устойчивого развития в 2020 году. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020 [Towards a healthier Kyrgyz Republic. Progress report 2020 on health and sustainable development. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020].
15. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. Здоровье населения и здравоохранение в Кыргызской Республике Статистический сборник. Бишкек, 2020г. www.stat.kg
16. Новикова Е.А., Баирова Т.А., –Питание и кишечная микробиота при ожирении: региональные и этнические аспекты. Acta biomedical scientifica, 2019;4(1): 19-25.
17. Оганова А.Г., Ермолин С.Н., Вукколова З.П., Суханова М.В. Иглорефлексотерапия и разгрузочно-диетическая терапия при алиментарном и гипотиреоидном ожирении // Военно-медицинский журнал. — 1998. — № 10. — С. 81–82.
18. Романцева Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины// Ожирение и метаболизм.—2011. — № 1. — С. 5–19.
19. Савельева Л.В. Современные подходы к лечению ожирения // Врач. — 2003. — № 12. — С. 12–14.
20. Старостина Е.Г., Древаль А.В. Проблема ожирения глазами врача и потенциального пациента. Тер. архив. — 2001. — № 10. — С. 14–20.
21. Татонь Я. Ожирение. Патофизиология, диагностика, лечение. — Варшава — 1981. — 355 с.
22. Терещенко И.В. Патогенетическое обоснование лечения ожирения // Проблемы эндокрин. —1993. — Т. 39, № 4. — С. 18–21.
23. Турченко Н. М., Турченко С. Ю., Ожирение: современный взгляд на проблему. Проблемы здоровья и экологии. 2014.
24. Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В., ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». –Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте., том IV № 2 2013 ISSN2079-7850.
25. Хамнуев Л.Ю., Андреева Л.С., Кошикова И. Н., –Ожирение, классификация, этиология,патогенез, клиника, диагностика, лечение. Учебное пособие. Иркутск, 2007.

26. Шурыгин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А. Ожирение. — Ленинград.: Медицина, 1980. — 244 с.
27. Шутова В. И., Данилова Л. И., Ожирение, или синдром избыточной массы тела., Медицинские новости. — Минск, 2004. №7.
28. Abdul-Ghani M.A., Tripathy D., DeFronzo R.A., (May 2006). "Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose". Review. Diabetes Care. 29 (5): 1130–9. doi:10.2337/dc05-2179. PMID 16644654.
29. Ahmadian M., Suh J.M., Hah N., Liddle C., Atkins A.R., Downes M., Evans R.M., (May 2013). "PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future". Nature Medicine. 19 (5): 557–66. doi:10.1038/nm.3159. PMC 3870016. PMID 23652116.
30. Ardizzi A., Grugni G., Moro D., Guazzaioni G., Foselli E., Morabito F., Gutierrez-Fisac J., Redidor E.,Rodriguez C. Friends in obesity differents by educational level in Spain // J Clin Epidemiol. — 1996. — Vol. 49, № 3. — P.351–354.
31. Astrup A., –The American paradox: the role of energy – dens fat – reduced food in the increasing prevalence of obesity. Curr Opin Clin Nurt Metab Care. — 1998. — Vol. 1, № 6. — P. 573–537.
32. Barak Y., Nelson M.C., Ong E.S., Jones Y.Z., Ruiz-Lozano P, Chien K.R., et al. (October 1999). "PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development". Molecular Cell. 4 (4): 585–95. doi:10.1016/s1097-2765(00)80209-9. PMID 10549290.
33. Bauche I.B., Mkadem S.A., Pottier A.M., Senou M., Many M.C., Rezsosazy R., Penicaud L., Maeda N., Funahashi T., Brichard S.M., (April 2007). "Overexpression of adiponectin targeted to adipose tissue in transgenic mice: impaired adipocyte differentiation". Endocrinology. 148 (4): 1539–49. doi:10.1210/en.2006-0838. PMID 17204560.
34. Benoit G., Malewicz M., Perlmann T., –Digging deep into the pockets of orphan nuclear receptors: insights from structural studies. Trends in Cell Biology. 2004; 14(7):369-76. doi:10.1016/j.tcb.2004.05.007.

35. Berkenstam A., Gustafsson J.A., –Nuclear receptors and their relevance to diseases related to lipid metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005; 5(2):171-176. doi:10.1016/j.coph.2005.01.003
36. Bessesen D., Kushner R., Evaluation & Management of Obesity. Center for Obesity Research and Education. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002.
37. Bhanushali A.A., Das B.R., –Influence of genetic variants in the apolipoprotein A5 and C3 gene on lipids, lipoproteins, and its association with coronary artery disease in Indians. *Journal of Community Genetics*. 2010; 1(3):139-48. doi:10.1007/s12687-010-0025-x.
38. Braissant O., Foulfelle F., Scotto C., et al. –Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*. 1996; 137(1):354-66. doi:10.1210/endo.137.1.8536636
39. Bray J., Popkin B. Dietary fat intake does affect obesity // *Am J Clin Nutr*. — 1998. — Vol. 68, № 6. — P.1157–1173.
40. By National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine - NCBI's Genome Decoration Page., Public Domain.
41. Calle E., Thin M., Pertelli Jr. –Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl. Med*. — 1999. — Vol. 341, № 15. — P. 1097–1105.
42. Caro J.F.,—Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(4):691–695. doi:10.1210/jcem-73-4-691.
43. Chen J., Tan B., Karteris E., Zervou S., Digby J., Hillhouse E.W., Vatish M., Randeve H.S., (June 2006). "Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines". *Diabetologia*. 49 (6): 1292–302. doi:10.1007/s00125-006-0194-7. PMID 16570162.
44. Chen Y., Zhao Y., Li Y.B., Wang Y.J., Zhang G.Z., (January 2018). "Detection of SNPs of T2DM susceptibility genes by a ligase detection reaction-fluorescent nanosphere technique". *Analytical Biochemistry*. 540–541 (Supplement C): 38–44. doi:10.1016/j.ab.2017.11.003. PMID 29128291.
45. Chigurupati S., Dhanaraj S.A., Balakumar P., (May 2015). "A step ahead of PPAR γ full agonists to PPAR γ partial agonists: therapeutic perspectives in the management of

- diabetic insulin resistance". Review. *European Journal of Pharmacology*. 755: 50–7. doi:10.1016/j.ejphar.2015.02.043. PMID 25748601.
46. Choi B.H., Kim Y.H., Ahn I.S., Ha J.H., Byun J.M., Do M.S., (2009). "The inhibition of inflammatory molecule expression on 3T3-L1 adipocytes by berberine is not mediated by leptin signaling". *Nutrition Research and Practice*. 3 (2): 84–8. doi:10.4162/nrp.2009.3.2.84. PMC 2788178. PMID 20016706.
 47. Chow W., Mc Laughlin J., Mandel J., Wacholder S., Niwa S., Fraumeni J. Jr Obesity and risk of renal cell cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996. — Vol. 5, № 1. — P. 17–21.
 48. Ciaraldi T., Henry R.R., (May 2007). "Adiponectin in health and disease". *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 9 (3): 282–9. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00610.x. PMID 17391153. S2CID 23270116.
 49. Collins F.S., Rossant J., Wurst W., (January 2007). "A mouse for all reasons". *Cell*. 128 (1): 9–13. doi:10.1016/j.cell.2006.12.018. PMID 17218247. S2CID 18872015.
 50. Comstock R.D., Castillo E.M., Lindsay P., Four-year review of the use of race and ethnicity in epidemiologic and public health research. *American Journal of Epidemiology* 2004; 159: 611-9.
 51. Coppola A., Marfella R., Coppola L., Tagliamonte E., Fontana D., Liguori E., Cirillo T., Cafiero M., Natale S., Astarita C., (May 2009). "Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women". *International Journal of Cardiology*. 134 (3): 414–6. doi:10.1016/j.ijcard.2007.12.087. PMID 18378021.
 52. Database, GeneCards Human Gene. "TCF7L2 Gene - GeneCards | TF7L2 Protein | TF7L2 Antibody". www.genecards.org. Retrieved 2017-11-30.
 53. Dennis Normile, University of Tokyo to investigate data manipulation charges against six prominent research groups, *Science Insider*, Sep 20, 2016.
 54. Dick A., Suskin N. Fitness, fatness and mortality in men // *Clin J Sport Med*. — 1999. — Vol. 9, № 3. — 187 p.
 55. Díez J.J., Iglesias P., (March 2003). "The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease". *European Journal of Endocrinology*. 148 (3): 293–300. doi:10.1530/eje.0.1480293. PMID 12611609.

56. Dirlwanger M., Schneiter P., Jéquier E., Tappy L. -Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. 2000; 279(4):E907-E11. Disord. — 1996. — Vol. 20, № 2. — P. 114–120
57. Dolgin E., (June 2011). "Mouse library set to be knockout". *Nature*. 474 (7351): 262–3. doi:10.1038/474262a. PMID 21677718.
58. Dreyer C., Keller H., Mahfoudi A., Laudet V., Krey G., Wahli W., (1993). "Positive regulation of the peroxisomal beta-oxidation pathway by fatty acids through activation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)". *Biology of the Cell*. 77 (1): 67–76. doi:10.1016/s0248-4900(05)80176-5. PMID 8390886. S2CID 10746292.
59. Duggirala R., Blangero J., Almasy L., Dyer T.D., Williams K.L., Leach R.J., O'Connell P., Stern M.P., (April 1999). "Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans". *American Journal of Human Genetics*. 64 (4): 1127–40. doi:10.1086/302316. PMC 1377837. PMID 10090898.
60. Elbrecht A., Chen Y., Cullinan C.A., Hayes N., Leibowitz M.D., Moller D.E., Berger J., (July 1996). "Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors gamma 1 and gamma 2". *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 224 (2): 431–7. doi:10.1006/bbrc.1996.1044. PMID 8702406.
61. Entrez Gene: KCNJ11 potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11.
62. Entrez Gene: PPARG peroxisome proliferator-activated receptor gamma.
63. Ezzeddini R., Taghikhani M., Salek Farrokhi A., Somi M.H., Samadi N., Esfahani A., Rasae M.J., (May 2021). "Downregulation of fatty acid oxidation by involvement of HIF-1 α and PPAR γ in human gastric adenocarcinoma and its related clinical significance". *Journal of Physiology and Biochemistry*. 77 (2): 249–260. doi:10.1007/s13105-021-00791-3. PMID 33730333. S2CID 232300877.
64. Facchinello N., Tarifeño-Saldivia E., Grisan E., Schiavone M., Peron M., Mongera A., Ek O., Schmitner N., Meyer D., Peers B., Tiso N., Argenton F., (August 2017). "Tcf7l2 plays pleiotropic roles in the control of glucose homeostasis, pancreas morphology, vascularization and regeneration". *Scientific Reports*. 7 (1): 9605. Bibcode:2017 NatSR 7.9605F. doi:10.1038/s41598-017-09867-x. PMC 5575064. PMID 28851992.

65. Fajas L., Auboeuf D., Raspé E., Schoonjans K., Lefebvre A.M., Saladin R., et al. (July 1997). "The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene". *The Journal of Biological Chemistry*. 272 (30): 18779–89. doi:10.1074/jbc.272.30.18779. PMID 9228052.
66. Farooq S., ORahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocrine. — Reviews.* — 2006. — 27(7). — P. 710–718.
67. Fisman E.Z., Tenenbaum A., (June 2014). "Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease?". *Cardiovascular Diabetology*. 13 (1): 103. doi:10.1186/1475-2840-13-103. PMC 4230016. PMID 24957699.
68. Forny-Germano L., De Felice F.G., Vieira M., (2019). "The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease". *Frontiers in Neuroscience*. 12: 1027. doi:10.3389/fnins.2018.01027. PMC 6340072. PMID 30692905.
69. Frederiksen L., Brodbæk K., Fenger M., et al. –Studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndromell. *JCEM*. 2002; 87(8):3989-92. doi:10.1210/jcem.87.8.8732.
70. Gerdin A.K., (2010). "The Sanger Mouse Genetics Programme: high throughput characterisation of knockout mice". *Acta Ophthalmologica*. 88: 925–7. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.4142.x. S2CID 85911512.
71. Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir I., Benediktsson R., Manolescu A., Sainz J., Helgason A., Stefansson H., Emilsson V., Helgadóttir A., Styrkarsdóttir U., Magnusson K.P., Walters G.B., Palsdóttir E., Jonsdóttir T., Gudmundsdóttir T., Gylfason A., Saemundsdóttir J., Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C., Gudnason V, Sigurdsson G., Thorsteinsdóttir U., Gulcher J.R., Kong A., Stefansson K., (March 2006). "Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes". *Nature Genetics*. 38 (3): 320–3. doi:10.1038/ng1732. PMID 16415884. S2CID 28825825.
72. Greene M.E., Blumberg B., McBride O.W., Yi H.F., Kronquist K., Kwan K., et al. (1995). "Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping". *Gene Expression*. 4 (4–5): 281–99. PMC 6134382. PMID 7787419.

73. Grimshaw C.E., Matthews D.A., Varughese K.I., Skinner M., Xuong N.H., Bray T., Hoch J., Whiteley J.M., (August 1992). "Characterization and nucleotide binding properties of a mutant dihydropteridine reductase containing an aspartate 37-isoleucine replacement". *The Journal of Biological Chemistry*. 267 (22): 15334–9. doi:10.1016/S0021-9258(19)49538-0. PMID 1639779.
74. Guénard F., Association of LIPA Gene polymorphisms with obesity-related metabolic complications among severely obese patients / F. Guénard, A. Houde, L. Ford [et al.] // *Obesity*. – 2012. –N 20 (10). – P. 2075–2082.
75. Hafiane A., Gasbarrino K., Daskalopoulou S.S., (November 2019). "The role of adiponectin in cholesterol efflux and HDL biogenesis and metabolism". *Metabolism*. 100: 153953. doi:10.1016/j.metabol.2019.153953. PMID 31377319. S2CID 203413137.
76. Hamada T., Kotani K., Tsuzaki K., et al. –Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator–activated receptor γ 2 gene with small dense low density lipoprotein in the general population. *Metabolism*. 2007; 56(10):1345-9. doi:10.1016/j.metabol.2007.05.017
77. Hamblin M., Chang L., Fan Y., Zhang J., Chen Y.E., (June 2009). "PPARs and the cardiovascular system". Review. *Antioxidants & Redox Signaling*. 11 (6): 1415–52. doi:10.1089/ARS.2008.2280. PMC 2737093. PMID 19061437.
78. Hara K., Yamauchi T., Kadowaki T., (April 2005). "Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans". *Current Diabetes Reports*. 5 (2): 136–40. doi:10.1007/s11892-005-0041-0. PMID 15794918. S2CID 23664493.
79. Hernandez B., Peterson K., Sobol A., Rivera J., Sepulveda J., Zezana M. Over-weight in 12–49 year old women and children under 5 years of age in Mexico *Salud Republica Mex.* — 1996. — Vol. 38, № 3. P. 178–188.
80. <http://www.stat.kg/ru/statistics/naselenie/>
81. <https://diet-clinica.ru/articles/typy-i-stepeni-ozhireniya/>
82. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
83. Hug C., Lodish H.F., (April 2005). "The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease". *Current Opinion in Pharmacology*. 5 (2): 129–34. doi:10.1016/j.coph.2005.01.001. PMID 15780820.
84. Hug C., Wang J., Ahmad N. S., Bogan J.S., Tsao T.S, Lodish H.F. (July 2004). "T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of

Acrap30/adiponectin". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 101 (28): 10308–13. Bibcode:2004PNAS..10110308H. doi:10.1073/pnas.0403382101. PMC 478568. PMID 15210937.

85. 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 sakharnogo diabeta 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.) <https://doi.org/10.29296/24999490-2019-04-06>.
86. Iwata E., Yamamoto I., Motomura T., et al. –The association of Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 with lower carotid artery IMT in Japanese. Diabetes Research and Clinical Practice. 2003; 62(1):55-9. doi:10.1016/s0168-8227(03)00161-x.
87. Jin T., (June 2016). "Current Understanding on Role of the Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 in Glucose Homeostasis". Endocrine Reviews. 37 (3): 254–77. doi:10.1210/er.2015-1146. PMID 27159876.
88. Jin T., Liu L., (November 2008). "The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus". Molecular Endocrinology. 22 (11): 2383–92. doi:10.1210/me.2008-0135. PMID 18599616.
89. Khateeb J., Gantman A., Kreitenberg A.J., Aviram M., Fuhrman B., (January 2010). "Paraoxonase 1 (PON1) expression in hepatocytes is upregulated by pomegranate polyphenols: a role for PPAR-gamma pathway". Primary. Atherosclerosis. 208 (1): 119–25. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.051. PMID 19783251.
90. Kim J.H., Song J., Park K.W., (March 2015). "The multifaceted factor peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in metabolism, immunity, and cancer". Review Archives of Pharmacal Research. 38 (3): 302–12. doi:10.1007/s12272-015-0559-x. PMID 25579849. S2CID 12296573.
91. Koo B.K., Cho Y.M., Park B.L., Cheong H.S., Shin H.D., Jang H.C., Kim S.Y., Lee H.K., Park K.S., (2007). "Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population". Diabet. Med. 24 (2): 178–86. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x. PMID 17257281. S2CID 22127350.

92. Krishnan A., Nair S.A., Pillai M.R., (September 2007). "Biology of PPAR gamma in cancer: a critical review on existing lacunae". *Current Molecular Medicine*. 7 (6): 532–40. doi:10.2174/156652407781695765. PMID 17896990.
93. Kumar J., Rani K., Datt C., (2020). "Molecular link between dietary fibre, gut microbiota and health". *Molecular Biology Reports*. 47 (8): 6229–6237. doi:10.1007/s11033-020-05611-3. PMID 32623619. S2CID 220337072.
94. Lara-Castro C., Fu Y., Chung B.H., Garvey W.T., (June 2007). "Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease". *Current Opinion in Lipidology*. 18 (3): 263–70. doi:10.1097/MOL.0b013e32814a645f. PMID 17495599. S2CID 20799218.
95. Lee J.M., Dedhar S., Kalluri R., Thompson E.W., (March 2006). "The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease". *The Journal of Cell Biology*. 172 (7): 973–81. doi:10.1083/jcb.200601018. PMC 2063755. PMID 16567498.
96. Lee K. –Transactivation of peroxisome proliferator-activated receptor α by green tea extracts. *J. Vet. Sci.* (2004);5(4), 325–330.
97. Lehrke M., Lazar M.A., (December 2005). "The many faces of PPARgamma". review. *Cell*. 123 (6): 993–9. doi:10.1016/j.cell.2005.11.026. PMID 16360030. S2CID 18526710.
98. Lindi V., Sivenius K., Niskanen L., Laakso M., Uusitupa M.I. –Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on long-term weight change in Finnish non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 2001; 44(7):925-6. PMID: 11508283.
99. Liu J., Li H., Burstein S.H., Zurier R.B., Chen J.D., (May 2003). "Activation and binding of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by synthetic cannabinoid ajulemic acid". *Molecular Pharmacology*. 63 (5): 983–92. doi:10.1124/mol.63.5.983. PMID 12695526.
100. Liu L., Li J., Yan M., Li J., Chen J., Zhang Y., Zhu X., Wang L., Kang L., Yuan D., Jin T., (April 2017). "TCF7L2 polymorphisms and the risk of schizophrenia in the Chinese Han population". *Oncotarget*. 8 (17): 28614–28620. doi:10.18632/oncotarget.15603. PMC 5438676. PMID 28404897.

101. Liu M., Liu F., (October 2012). "Up- and down-regulation of adiponectin expression and multimerization: mechanisms and therapeutic implication". *Biochimie*. 94 (10): 2126–30. doi:10.1016/j.biochi.2012.01.008. PMC 3542391. PMID 22342903.
102. Lohmueller K.E., Pearce C.L., Pike M., Lander E.S., Hirschhorn J.N., Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*. 2003;33:177– 82.
103. Maeda K., Okubo K., Shimomura I., Funahashi T., Matsuzawa Y., Matsubara K., (April 1996). "cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1)". *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 221 (2): 286–9. doi:10.1006/bbrc.1996.0587. PMID 8619847.
104. Mark S. Tremblay, Claudio E. Pérez, Chris I. Ardern, Shirley N. Bryan and Peter T. Katzmarzyk., –Obesity, overweight and ethnicity], *Health Reports*, Vol. 16, No. 4, June 2005. Statistics Canada, Catalogue 82-003.
105. Martinez-Huenschullan S.F., Tam C.S., Ban L.A., Ehrenfeld-Slater P., McLennan S.V., Twigg S.M., (2020). "Skeletal muscle adiponectin induction in obesity and exercise". *Metabolism: Clinical and Experimental*. 102: 154008. doi:10.1016/j.metabol.2019.154008. PMID 31706980.
106. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I., (January 2004). "Adiponectin and metabolic syndrome". *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 24 (1): 29–33. doi:10.1161/01.ATV.0000099786.99623.EF. PMID 14551151.
107. Meirhaeghe A., Cottel D., Amouyel P., Dallongeville J. –Association Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Haplotypes and the Metabolic Syndrome in French Men and Women]. *Diabetes*. 2005;54(10):3043-8. doi:10.2337/diabetes.54.10.3043
108. Michalik L., Auwerx J., Berger J.P., Chatterjee V.K., Glass C.K., Gonzalez F.J., et al. (December 2006). "International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors". *Pharmacological Reviews*. 58 (4): 726–41. doi:10.1124/pr.58.4.5. PMID 17132851. S2CID 2240461.
109. Milburn M.V., Nolte R.T., Wisely G.B., Westin S., Cobb J.E., Lambert M.H., et al. –Obesity]. *Nature*. 1998; 395(6698):137-43. doi:10.1038/25931

110. Naruhn S., Meissner W., Adhikary T., Kaddatz K., Klein T., Watzer B., et al. (February 2010). "15-hydroxyeicosatetraenoic acid is a preferential peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta agonist". *Molecular Pharmacology*. 77 (2): 171–84. doi:10.1124/mol.109.060541. PMID 19903832. S2CID 30996954.
111. Nedvídková J., Smitka K., Kopský V., Hainer V. (2005). "Adiponectin, an adipocyte-derived protein" (PDF). *Physiological Research*. 54 (2): 133–40. PMID 15544426.
112. Nigro E., Scudiero O., Monaco M.L., Palmieri A., Mazzarella G., Costagliola C., Bianco A., Daniele A., (2014). "New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases". *BioMed Research International*. 2014: 1–14. doi:10.1155/2014/658913. PMC 4109424. PMID 25110685.
113. Nobrega M.A., (March 2013). "TCF7L2 and glucose metabolism: time to look beyond the pancreas". *Diabetes*. 62 (3): 706–8. doi:10.2337/db12-1418. PMC 3581232. PMID 23431017.
114. O'Flaherty J.T., Rogers L.C., Paumi C.M., Hantgan R.R., Thomas L.R., Clay C.E., et al. (October 2005). "5-Oxo-ETE analogs and the proliferation of cancer cells". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1736 (3): 228–36. doi:10.1016/j.bbalip.2005.08.009. PMID 16154383.
115. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): TRANSCRIPTION FACTOR 7-LIKE 2; TCF7L2 – 602228.
116. O'Sullivan S.E., Tarling E.J., Bennett A.J., Kendall D.A., Randall M.D., (November 2005). "Novel time-dependent vascular actions of Delta9-tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma". *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 337 (3): 824–31. doi:10.1016/j.bbrc.2005.09.121. PMID 16213464.
117. Otunchieva A., Borbodoev J., Ploeger A., –The Transformation of Food Culture on the Case of Kyrgyz Nomads—A Historical Overview. *Sustainability* 2021, 13, 8371.
118. Park Y.K., Wang L., Giampietro A., Lai B, Lee J.E., Ge K., (January 2017). "Distinct Roles of Transcription Factors KLF4, Krox20, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in Adipogenesis". *Molecular and Cellular Biology*. 37 (2): 18779–89. doi:10.1128/MCB.00554-16. PMC 5214852. PMID 27777310.
119. Peluso I., Morabito G., Urban L., Ioannone F., Serafini M., (December 2012). "Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative

- burst". *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. 12 (4): 351–60. doi:10.2174/187153012803832602. PMID 23061409.
120. Pietinen P., Vartiainen E., Mannisto S. Trends in body mass index and obesity among adults in Finland from 1972 to 1992 // *Int J Obes Relat Metab*
 121. Pischon T., Pai J.K., Manson J.E., et al. –Peroxisome Proliferator-Activated Receptor2 P12A Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease in US Men and Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005; 25(8):1654-8. doi:10.1161/01.ATV.0000171993.78135.7e
 122. Renaldi O., Pramono B., Sinorita H., Purnomo L.B., Asdie R.H., Asdie A.H., (January 2009). "Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome". *Acta Medica Indonesiana*. 41 (1): 20–4. PMID 19258676.
 123. Rizza S., Gigli F., Galli A., Miccheli B., Lauro D., Lauro R., Federici M., (April 2010). "Adiponectin isoforms in elderly patients with or without coronary artery disease". *Journal of the American Geriatrics Society*. 58 (4): 702–6. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02773.x. PMID 20398150. S2CID 30291450.
 124. Schaffler A., Neumeier M., Herfarth H., et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1732(1-3):96-102. doi: 10.1016/j.bbaexp.2005.11.005
 125. 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 cause Asian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol*. 2007; 6:3. doi: 10.1186/1475-2840-6-3
 126. Schaiff W.T., Barak Y., Sadovsky Y., (April 2006). "The pleiotropic function of PPAR gamma in the placenta". *Molecular and Cellular Endocrinology*. 249 (1–2): 10–5. doi:10.1016/j.mce.2006.02.009. PMID 16574314. S2CID 54322301.
 127. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F., (November 1995). "A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes". *The Journal of Biological Chemistry*. 270 (45): 26746–9. doi:10.1074/jbc.270.45.26746. PMID 7592907.
 128. Seidell J., Flegal K. Assessing obesity: classification and epidemiology // *Br Med Bull*. — 1997. — Vol. 53. — P. 238–252.

129. Shapiro L, Scherer PE (March 1998). "The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor". *Current Biology*. 8 (6): 335–8. doi:10.1016/S0960-9822(98)70133-2. PMID 9512423. S2CID 14287212
130. Skarnes W.C., Rosen B., West A.P., Koutsourakis M., Bushell W., Iyer V., Mujica A.O., Thomas M., Harrow J., Cox T., Jackson D., Severin J., Biggs P., Fu J., Nefedov M., de Jong P.J., Stewart A.F., Bradley A., (June 2011). "A conditional knockout resource for the genome-wide study of mouse gene function". *Nature*. 474 (7351): 337–42. doi:10.1038/nature10163. PMC 3572410. PMID 21677750.
131. Smith A.J., Taneja T.K., Mankouri J., Sivaprasadarao A., (2007). "Molecular cell biology of KATP channels: implications for neonatal diabetes". *Expert Rev Mol Med*. 9 (21): 1–17. doi:10.1017/S1462399407000403. PMID 17666135. S2CID 24280714.
132. Song E.K., Lee Y.R., Kim Y.R., Yeom J.H., Yoo C.H., Kim H.K., et al. (December 2012). "NAADP mediates insulin-stimulated glucose uptake and insulin sensitization by PPAR γ in adipocytes". *Cell Reports*. 2 (6): 1607–19. doi:10.1016/j.celrep.2012.10.018. PMID 23177620.
133. Stefański A., Majkowska L., Ciechanowicz A., et al. –Association between the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene and increased 24-h diastolic blood pressure in obese patients with type II diabetes. *Journal of Human Hypertension*. 2006; 20(9):684-92. doi:10.1038/sj.jhh.1002040.
134. Stern M. –Epidemiology of obesity and its link to heart disease. *Metabolism*. — 1995. — Vol. 44, № 9. — P. 1–3.
135. Suwaki N., Masuyama H., Masumoto A., Takamoto N., Hiramatsu Y., (April 2007). "Expression and potential role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the placenta of diabetic pregnancy". *Placenta*. 28 (4): 315–23. doi:10.1016/j.placenta.2006.04.002. PMID 16753211.
136. Tai E.S., Corella D., Deurenberg-Yap M., et al. –Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPAR gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *The Journal of Lipid Research*. 2004;45(4):674-85. doi:10.1194/jlr.M300363-JLR200
137. TCF7L2 - Transcription factor 7-like 2 - Homo sapiens (Human) - TCF7L2 gene & protein". www.uniprot.org. Retrieved 2017-11-30.

138. TCF7L2 transcription factor 7 like 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. www.ncbi.nlm.nih.gov. Retrieved 2017-11-30.
139. Torres S., García-Palmero I., Marín-Vicente C., Bartolomé R.A., Calviño E., Fernández-Aceñero M.J., Casal J.I., (November 2017). "Proteomic Characterization of Transcription and Splicing Factors Associated with a Metastatic Phenotype in Colorectal Cancer" (PDF). *Journal of Proteome Research*. 17 (1): 252–264. doi:10.1021/acs.jproteome.7b00548. HDL:10261/160082. PMID 29131639.
140. Tovar A.R., Torres N., (March 2010). "The role of dietary protein on lipotoxicity". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1801 (3): 367–71. doi:10.1016/j.bbalip.2009.09.007. PMID 19800415.
141. Tuomo Rankinen, Aamir Zuberi, Yvon C. Chagnon, S. John Weisnagel, George Argyropoulos, Brandon Walts, Louis Pe´russe, Claude Bouchard., –The Human Obesity Gene Map. 2005.
142. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. -2014. MeGrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12. Kızılay 06420, Ankara.
143. Ukkola O., Santaniemi M., (November 2002). "Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities?". *Journal of Molecular Medicine*. 80 (11): 696–702. doi:10.1007/s00109-002-0378-7. PMID 12436346. S2CID 23209903.
144. Vallée A., Vallée J.N., Guillevin R., Lecarpentier Y., (September 2017). "Interactions between the Canonical WNT/Beta-Catenin Pathway and PPAR Gamma on Neuroinflammation, Demyelination, and Remyelination in Multiple Sclerosis". *Cellular and Molecular Neurobiology*. 38 (4): 783–795. doi:10.1007/s10571-017-0550-9. PMID 28905149. S2CID 4620853.
145. Vaquero A.R., Ferreira N.E., Omae S.V., Rodrigues M.V., Teixeira S.K., Krieger J.E., Pereira A.C., (October 2012). "Using gene-network landscape to dissect genotype effects of TCF7L2 genetic variant on diabetes and cardiovascular risk". *Physiological Genomics*. 44 (19): 903–14. doi:10.1152/physiolgenomics.00030.2012. PMID 22872755.
146. Vasseur F., Leprêtre F., Lacquemant C., Froguel P., (April 2003). "The genetics of adiponectin". *Current Diabetes Reports*. 3 (2): 151–8. doi:10.1007/s11892-003-0039-4. PMID 12728641. S2CID 21611611.

147. Vasseur F., Meyre D., Froguel P., (November 2006). "Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies". *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 8 (27): 1–12. doi:10.1017/S1462399406000147. PMID 17112391. S2CID 20732833.
148. Vogels N., Mariman E., Bouwman F., et al. -Relation of weight maintenance and dietary restraint to peroxisome proliferator-activated receptor gamma2, glucocorticoid receptor, and ciliary neurotrophic factor polymorphisms. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:740-6.
149. White J.K., Gerdin A.K., Karp N.A., Ryder E., Buljan M., Bussell J.N., Salisbury J., Clare S., Ingham N.J., Podrini C., Houghton R., Estabel J., Bottomley J.R., Melvin D.G., Sunter D., Adams N.C., Tannahill D., Logan D.W., Macarthur D.G., Flint J., Mahajan V.B., Tsang S.H., Smyth I., Watt F.M., Skarnes W.C., Dougan G., Adams D.J., Ramirez-Solis R., Bradley A., Steel K.P., (July 2013). "Genome-wide generation and systematic phenotyping of knockout mice reveals new roles for many genes". *Cell*. 154 (2): 452–64. doi:10.1016/j.cell.2013.06.022. PMC 3717207. PMID 23870131.
150. Wu Z., Lou Y., Jin W., et al. -The Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-2 Gene (PPAR γ 2) Is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2012; 7(12):e53105. doi:10.1371/journal.pone.0053105
151. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y., Ide T., Murakami K., Tsuboyama-Kasaoka N., Ezaki O., Akanuma Y., Gavrilova O., Vinson C., Reitman M.L., Kagechika H., Shudo K., Yoda M., Nakano Y., Tobe K., Nagai R., Kimura S., Tomita M., Froguel P., Kadowaki T., (August 2001). "The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity". *Nature Medicine*. 7 (8): 941–6. doi:10.1038/90984. PMID 11479627. S2CID 31308235.
152. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Tsuchida A., Yokomizo T., Kita S., Sugiyama T., Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T (June 2003). "Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects". *Nature*. 423 (6941): 762–9.

Bibcode: 2003 Nature.423.762Y. doi:10.1038/nature01705. PMID 12802337. S2CID 52860797.

153. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. –Obesity. N. Engl. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 603–608.
154. Zelan M.E. –Clinical handbook of weight management. Martin Dunitz. — 1998. — P. 113.
155. Zhang C., Bao W., Rong Y., Yang H., Bowers K., Yeung E., Kiely M., (2013-05-19). "Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review". Human Reproduction Update. 19 (4): 376–90. doi:10.1093/humupd/dmt013. PMC 3682671. PMID 23690305.
156. Zhu L., Xie Z., Lu J., Hao Q., Kang M., Chen S., Tang W., Ding H., Chen Y., Liu C., Wu H., (September 2017). "TCF7L2 rs290481 T>C polymorphism is associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus and fasting plasma glucose level". Oncotarget. 8 (44): 77000–77008. doi:10.18632/oncotarget.20300. PMC 5652758. PMID 29100364.
157. Zhu N., Pankow J.S., Ballantyne C.M., Couper D., Hoogeveen R.C., Pereira M., Duncan B.B., Schmidt M.I., (November 2010). "High-molecular-weight adiponectin and the risk of type 2 diabetes in the ARIC study". The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 95 (11): 5097–104. doi:10.1210/jc.2010-0716. PMC 2968724. PMID 20719834.
158. Zhu Y., Kan L., Qi C., et al. –Isolation and Characterization of Peroxisome Proliferator activated Receptor (PPAR) Interacting Protein (PRIP) as a Coactivator for PPAR α . J. Biol. Chem. 2000; 275(18):13510-6. doi:10.1074/jbc.275.18.13510.

