



Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга

М.А. Бояринова¹, О.П. Ротарь¹, А.А. Костарева^{1, 2}, Н.В. Хромова¹, Е.Ю. Васильева¹, В.Н. Солнцев¹,
Е.И. Баранова^{1, 3}, А.О. Конради^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики»

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Цель исследования: оценить связь T/A аллелей rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в российской популяционной выборке.

Дизайн: поперечное эпидемиологическое исследование.

Материалы и методы. В рамках российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ была сформирована случайная выборка из 1600 жителей Санкт-Петербурга, стратифицированных по полу и возрасту (взрослое население обоих полов 25–65 лет). Участникам выполнены антропометрия, измерение артериального давления, анализы крови натощак: глюкоза, инсулин (с расчетом индекса инсулинорезистентности), липидный состав крови, С-реактивный белок. У лиц с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) использовались критерии метаболически здорового ожирения (МЗО) по Wildman (2008). Определение полиморфизма гена *FTO* выполнялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью аллель-специфичных праймеров (rs9939609).

Результаты. При анализе распространенности генотипов получены данные 1579 человек, среди них — 422 пациентов с ожирением. Различия по распределению генотипов rs9939609 гена *FTO* между пациентами с ожирением ($n = 422$) и общей выборкой ($n = 1579$) статистически незначимо. Распределение генотипов среди больных с ожирением значимо ($p = 0,03$) различалось в зависимости от метаболического здоровья. У лиц с МЗО-фенотипом чаще встречался генотип ТТ. Распространенность аллелей А и Т существенно не различалась ($p = 0,24$) у пациентов с разными фенотипами ожирения. Отношение шансов для генотипа ТТ против аллеля А равно 1,85; 95%-ный доверительный интервал: 1,13; 3,04 ($p = 0,01$), с поправкой на пол и возраст.

Заключение. У метаболически здоровых людей с ожирением чаще встречается генотип ТТ rs9939609 гена *FTO*. Вероятность метаболического здоровья увеличивалась при наличии генотипа ТТ и уменьшалась при наличии аллеля А rs9939609.

Ключевые слова: ожирение, метаболическое здоровье, rs9939609 полиморфизм гена *FTO*.

Для цитирования: Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., Хромова Н.В., Васильева Е.Ю., Солнцев В.Н., Баранова Е.И., Конради А.О. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 20–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24



Association between the *FTO* Gene rs9939609 Polymorphism and Metabolic Health in Obese Patients Living in St. Petersburg

М.А. Boyarinova¹, О.П. Rotar¹, А.А. Kostareva^{1, 2}, Н.В. Khromova¹, Е.Ю. Vasilieva¹, В.Н. Solntsev¹,
Е.И. Baranova^{1, 3}, А.О. Konradi^{1, 2}

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center, Russian Ministry of Health, St. Petersburg

² St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics, and Optics

³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health

Study Objective: To assess the association between the rs9939609 (T/A) polymorphism in the *FTO* gene and metabolic health in obese patients in a Russian population-based sample.

Study Design: This was a cross-sectional epidemiological study.

Materials and Methods: As part of the ESSE-RF (Epidemiology of Cardiovascular Disease in the Regions of the Russian Federation) study, 1,600 subjects living in St. Petersburg were randomly selected and stratified by gender and age. These were adults of both genders, aged 25 to 65. All participants underwent anthropometry, blood pressure measurement, and fasting blood tests (glucose, insulin and homeostasis model assessment-estimated insulin resistance index, blood lipid profile, and C-reactive protein). In a subgroup of obese subjects (body mass index of ≥ 30 kg/m²), Wildman criteria (2008) for metabolically healthy obesity (MHO) were applied. Screening for *FTO* gene polymorphism was performed by real-time polymerase chain reaction, using allele-specific primers (rs9939609).

Баранова Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: baranova_ei@almazovcentre.ru

Бояринова Мария Анатольевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: boyarinova@almazovcentre.ru

(Окончание на с. 21.)

Study Results: Analysis of genotype frequency was performed on data from 1,579 subjects, including 422 obese people. The difference in the distribution of the *FTO* rs9939609 genotypes between the subgroup of obese patients (n=422) and the total sample (n=1,579) was statistically insignificant. In the obese patients, there was a significant difference (p=0.03) in genotype distribution between subgroups of subjects whose metabolic health status differed. People with the MHO phenotype more often had the TT genotype. The frequency of the A and T alleles did not differ significantly (p=0.24) between subjects with different obesity phenotypes. The gender- and age-adjusted ratio for TT carriers vs. A allele carriers was 1.85 (95% confidence interval: 1.13; 3.04; p=0.01).

Conclusion: The frequency of the TT (rs9939609) variant in the *FTO* gene was higher in metabolically healthy obese individuals. The probability of metabolic health was higher for TT rs9939609 carriers and lower for A allele rs9939609 carriers.

Keywords: obesity, metabolic health, *FTO* gene rs9939609 polymorphism.

For reference: Boyarinova M.A., Rotar O.P., Kostareva A.A., Khromova N.V., Vasilieva E.Yu., Solntsev V.N., Baranova E.I., Konradi A.O. Association between the *FTO* Gene rs9939609 Polymorphism and Metabolic Health in Obese Patients Living in St. Petersburg. Doctor.Ru. 2018; 8(152): 20–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24

Ожирение до сих пор остается одной из наиболее важных проблем здравоохранения, приобретая все большие масштабы. В мире более 1,9 млрд взрослого населения имеют избыточную массу тела, а из них более 650 млн — ожирение [1]. Избыточная масса тела и ожирение тесно связаны с возникновением и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа, а также повышают риск сердечно-сосудистой смерти у лиц трудоспособного возраста.

Ожирение в большинстве случаев представляет собой результат одновременного влияния факторов внешней среды, генетической предрасположенности и поведенческих факторов риска. В настоящее время предполагается, что не все люди с ожирением имеют высокий риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений; такие пациенты рассматриваются как имеющие метаболически здоровое ожирение (МЗО). При МЗО сохранены чувствительность к инсулину, нормальные углеводный, липидный профиль и уровни маркеров воспаления, нормальное АД [2].

В 2017 г. были опубликованы новые национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, где также обозначен сдвиг от концепции ожирения к концепции метаболического здоровья [3]. Особый интерес представляет изучение генетических детерминант сохранения метаболического здоровья у пациентов с ожирением.

В 2007 г. Т.М. Frayling и соавт. впервые продемонстрировали ассоциацию rs9939609 полиморфизма гена *FTO* (fat mass and obesity associated) с избыточной массой жировой ткани, а именно ассоциацию носительства аллеля А с увеличением ИМТ. Носители генотипа АА имели повышенный риск избыточной массы тела или ожирения по сравнению с носителями генотипа ТТ [4]. Эта закономерность выявляется как у детей, так и у взрослых: 16% взрослых, гомозигот-

ных по аллелю А, весили примерно на 3 кг больше и имели 1,67-кратное увеличение вероятности наличия ожирения по сравнению с теми, кто не наследовал аллель А. Данная ассоциация наблюдалась у обследуемых (n = 38 759) начиная с семилетнего возраста [4]. Однако в настоящее время недостаточно данных о связи аллелей гена *FTO* с наличием или отсутствием метаболического здоровья у больных с уже имеющимся ожирением.

Целью нашего исследования являлась оценка связи Т/А аллелей rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в российской популяционной выборке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2012–2013 гг. в 13 регионах России, различных по климато-географическим, экономическим и демографическим характеристикам, выполнена поперечная часть проспективного национального исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) [5]. В рамках данного исследования в г. Санкт-Петербурге была сформирована стратифицированная, многоступенчатая, сбалансированная по полу и возрасту случайная выборка из 1600 жителей (взрослое население обоих полов 25–65 лет). Все они подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Всем участникам была выполнена антропометрия в соответствии со стандартной процедурой: без обуви и верхней одежды измерены рост (однократно с точностью до 0,5 см в положении стоя, использован ростомер медицинский РП) и масса тела (однократно с точностью до 100 г, весы медицинские ВЭМ-150 ЗАО «МАССА-К», Россия) с расчетом ИМТ по формуле Кетле: масса тела (кг) / (рост)² (м).

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru

Конради Александра Олеговна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; директор Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Университет ИТМО». 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru

Костарева Анна Александровна — к. м. н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории геномики и биоинформатики Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Университет ИТМО». 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru

Ротарь Оксана Петровна — д. м. н., заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: rotar.oxana@gmail.com

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории математического моделирования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: vs5962@gmail.com

Хромова Наталья Вячеславовна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: khromova_nv@almazovcentre.ru
(Окончание. Начало см. на с. 20.)

Измерены также окружность талии (в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии) и бедер.

Натощак произведен забор крови с определением липидного спектра, уровня глюкозы, СРБ (Abbott Architect c8000, США), инсулина (cobas e411, Roch, Швейцария).

Ожирение диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м². Индекс инсулинорезистентности (ИИР) рассчитывался по формуле:

$$\text{глюкоза крови натощак} \times \text{инсулин} \times 0,138$$

(коэффициент, используемый для перевода ммоль/л в мкЕд/мл) / 22,5 HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [6].

M30-фенотип определялся согласно критериям Wildman [7]. Для диагностики инсулинорезистентности и системного воспаления, по критериям Wildman, измеряли 90-й перцентиль ИИР и уровень СРБ в выбранной популяции: для нашей выборки (n = 1600) пороговыми значениями являлись уровень СРБ = 4,6 мг/л и ИИР = 4,8 (табл. 1). Пациенты с ожирением, не удовлетворявшие перечисленным в таблице 1 критериям, рассматривались как метаболически нездоровые (МН30).

Полиморфизм гена *FTO* определяли методом ПЦР в режиме реального времени с помощью аллель-специфичных праймеров (rs9939609) фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System.

Статистический анализ данных проводился с использованием статического пакета SPSS Statistics 17.0. При анализе данных применяли следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартное отклонение при нормальном распределении и медиана, квартили при распределении, отличном от нормального), построение таблиц сопряженности. Сравнение подгрупп по количественным показателям проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для оценки ОШ использовали метод бинарной логистической регрессии на основе подхода максимального правдоподобия с вычис-

лением 95%-ного ДИ. Для проверки равновесия Харди — Вайнберга применялся online-калькулятор [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании были включены 1600 жителей г. Санкт-Петербурга. Из-за трудностей сохранения баланса по полу и возрасту при формировании выборки среди обследованных преобладали женщины (n = 1027, 64,2%), однако средний возраст женщин и мужчин различался незначительно и составил для женщин 48,1 года, для мужчин — 45,1 года. Средний ИМТ — 33,9 \pm 3,6 кг/м², 430 (26,9%) человек имели ожирение, гендерных различий не было: 144 (25,1%) мужчины и 286 (27,9%) женщин.

При анализе распространенности генотипов получены данные 1579 человек (21 биообразец не был взят по технической причине), среди них — 422 пациентов с ожирением. Распределение генотипов среди лиц с ожирением (по ИМТ) в сравнении с таковым в выборке в целом представлено в таблице 2.

Различие по распределению генотипов между пациентами с ожирением и популяционной выборкой статистически незначимо (p = 0,21). Отличие от равновесия Харди — Вейнберга как для лиц с ожирением, так и для всей выборки также незначимо (p = 0,53 и p = 0,11 соответственно).

При оценке возраста, антропометрических характеристик групп участников с ожирением с различными генотипами, а также показателей липидного спектра не получены статистически значимые различия между по оцениваемым показателям. Группы отличались только по уровню глюкозы: у лиц с генотипом АТ он был значимо выше, чем у участников двух других групп (табл. 3).

При оценке распространенности фенотипов М30 и МН30 для анализа оказались пригодными данные 389 участников. Согласно исследованию ЭССЕ-РФ, распространенность фенотипа М30 в выборке жителей г. Санкт-Петербурга составила 22% (n = 86) (по вышеописанным критериям Wildman [9]); в результате текущего анализа получен сопоставимый показатель — 21,6% (n = 84).

Распределение генотипов среди пациентов с ожирением значимо (p = 0,03) различалось в зависимости от метаболического здоровья. У лиц с М30-фенотипом чаще встречался генотип ТТ. Результаты представлены в таблице 4. Распространенность аллелей А и Т существенно не различалась (p = 0,24) в зависимости от фенотипа ожирения (см. табл. 4), однако можно отметить тенденцию к преобладанию аллеля А у больных с фенотипом МН30.

ОШ для генотипа ТТ против аллеля А, вычисленное из таблицы 4, равно 1,85; 95%-ный ДИ: 1,13; 3,04 (p = 0,01).

Производить оценку возраста, антропометрических характеристик (окружности талии и бедер, ИМТ, массы тела) групп участников с М30-фенотипом с различными генотипа-

Таблица 1

Критерии метаболического нездоровья у пациентов с ожирением (Wildman R., 2008)

Показатели	Критерии
Артериальное давление (АД)	Систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст., или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст., или антигипертензивная терапия
Триглицериды	$\geq 1,7$ ммоль/л
Липопротеины высокой плотности	$< 1,04$ ммоль/л у мужчин и $1,30$ ммоль/л у женщин или терапия статинами
Глюкоза	$\geq 5,55$ ммоль/л или сахароснижающая терапия
Индекс инсулинорезистентности	> 90 -го перцентиля
С-реактивный белок	> 90 -го перцентиля
Критерий метаболически здорового ожирения	< 2 критериев метаболического нездоровья

Таблица 2

Распределение генотипов rs9939609 полиморфизма гена *FTO* среди пациентов с ожирением и в общей выборке, n (%)

Популяции	АА	АТ	ТТ
Лица с ожирением (n = 422)	83 (19,7)	201 (47,6)	138 (32,7)
Общая выборка (n = 1579)	291 (18,4)	810 (51,3)	478 (30,3)

Антропометрические и метаболические характеристики пациентов с ожирением в зависимости от генотипа T/A rs9939609 полиморфизма гена FTO (среднее \pm стандартное отклонение)

Показатели	ТТ (n = 138)	АТ (n = 201)	АА (n = 83)
Возраст, годы	51,7 \pm 9,4	51,3 \pm 9,9	51,1 \pm 9,5
Масса тела, кг	94,9 \pm 13,5	95,7 \pm 14,1	96,9 \pm 13,2
Окружность талии, см	103,4 \pm 10,6	105,1 \pm 10,9	105,4 \pm 11,6
Окружность бедер, см	113,8 \pm 9,1	114,5 \pm 10,5	113,9 \pm 9,1
Окружность талии/окружность бедер	0,9 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1
Индекс массы тела, кг/м ²	33,5 \pm 3,5	34,0 \pm 3,7	34,2 \pm 3,6
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	136,7 \pm 19,0	139,5 \pm 21,1	139,6 \pm 19,1
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	84,1 \pm 11,6	86,0 \pm 12,3	87,4 \pm 11,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 \pm 1,1	5,6 \pm 1,2	5,7 \pm 1,2
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,6 \pm 1,0	3,6 \pm 1,0	3,6 \pm 0,9
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,3 \pm 0,3	1,2 \pm 0,3	1,3 \pm 0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,7 \pm 0,9	1,7 \pm 0,9	1,8 \pm 1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,4 \pm 1,0	5,9 \pm 1,7*	5,6 \pm 1,2

* Отличие от пациентов с генотипами ТТ и АА статистически значимо ($p = 0,02$).

Распределение аллелей и генотипов rs9939609 полиморфизма гена FTO среди пациентов с ожирением в зависимости от фенотипа, n (%)

Фенотипы ожирения	АА	АТ	ТТ	Аллель А	Аллель Т
Метаболически здоровое (n = 84)	17 (20,2)	31 (36,9)	36 (42,9)*	33 (39,3)	51 (60,7)
Метаболически нездоровое (n = 305)	58 (19,0)	159 (52,1)	88 (28,9)	137 (44,9)	168 (55,1)

* Отличие от лиц с метаболически здоровым ожирением с генотипами АА и АТ статистически значимо ($p = 0,03$).

ми представлялось нецелесообразным в связи с небольшим размером каждой группы.

Между пациентами с фенотипом МНЗО с различными генотипами не было статистически значимых различий по оцениваемым антропометрическим показателям и показателям метаболического профиля. Ограничением данного анализа также являются сравнительно небольшие размеры групп с различными генотипами.

При проведении логистического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст ОШ для пациентов с ожирением и генотипом ТТ против аллеля А оказалась практически тем же: ОШ = 1,87; 95%-ный ДИ: 1,13; 3,09 ($p = 0,02$). Это связано с достаточно хорошей сбалансированностью выборки по полу и возрасту и отсутствием их влияния.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген FTO экспрессируется в большей степени в головном мозге, в частности в гипоталамусе, и ответственен за поддержание энергетического гомеостаза и за пищевое поведение. Одним из наиболее изученных однонуклеотидных полиморфизмов гена FTO является rs9939609. К настоящему времени неоднократно в различных исследованиях на разных популяциях подтверждалась связь данного варианта гена FTO с количеством жировой массы и риском развития ожирения. Частота встречаемости аллеля А в европейской популяции составляет около 39%, и его наличие ассоциировано с увеличением ИМТ, а также окружности талии и бедер как у детей, так и у взрослых [4].

На выборке 1020 человек в возрасте 25–64 лет было продемонстрировано, что лица, гомозиготные по аллелю А (носители генотипа АА), имеют самые высокие средние значения ИМТ и окружности талии, а носители аллеля Т — более низкую частоту метаболического синдрома по сравнению с носителями генотипа АА (33,8% против 42,5%, $p = 0,02$). Распространенность генотипа ТТ в европейской популяции, по данным этого исследования, составила около 37% [10], что несколько меньше, чем в нашей выборке жителей г. Санкт-Петербурга.

По результатам крупного метаанализа 12 исследований с участием 14 835 человек подтверждена значимая ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с повышением риска развития ожирения у детей и подростков в случае носительства генотипа АА [11]. В целом данная ассоциация носит универсальный характер, она наблюдалась в различных исследованиях и на различных популяциях: европейской, азиатской (метаанализ данных 96 551 жителей Азии), среди жителей Ближнего Востока [12–14].

В исследовании Э.С. Насибулиной и соавт. 2012 г. на примере российской выборки жителей Казани и Москвы продемонстрировано, что частота встречаемости аллеля А в группе людей с избыточной массой тела либо ожирением по ИМТ ($n = 107$) составила 45,3%, что значительно выше, чем в контрольной выборке лиц с нормальным ИМТ ($n = 453$) — 33,4% ($p = 0,0015$). Было получено следующее распределение генотипов в группе лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м²: ТТ — 32,7%, ТА — 43,9%, АА — 23,4%. Оно значительно отличалось от распределения

генотипов в контрольной выборке (среди лиц с нормальным ИМТ): ТТ — 44,6%, ТА — 43,9% и АА — 11,5%. Наличие генотипа АА гена *FTO* ассоциировалось с повышением риска развития ожирения в 2,4 раза [15].

Среди 94 обследованных с ИМТ > 25 кг/м², проживающих в Московском регионе, 83% являлись носителями мутантного аллеля, а у 43% содержался мутантный аллель в гомозиготном состоянии. Носители мутантного аллеля rs9939609 гена *FTO* отличались более высокими значениями абсолютной и относительной величины жировой массы, а также содержания триглицеридов в сыворотке крови [16].

В предыдущей нашей работе 2013 г. распространенность генотипов гена *FTO* в изучаемых российских городах (Калининград, Курск, Санкт-Петербург, n = 425) составила: ТТ — 36,1%, АТ — 46,4%, АА — 17,5%. В ходе исследования была выявлена взаимосвязь между генотипом АА гена *FTO* и массой тела: у обследуемых мужчин и женщин с генотипом АА масса тела была значимо больше по сравнению с таковой имеющих генотипы АТ и ТТ. Показано также, что носительство аллеля А гена *FTO* может быть связано с присутствием сразу нескольких компонентов метаболического синдрома [17].

В исследованиях различных авторов встречаются предположения относительно ассоциации аллеля А с метаболичес-

кими нарушениями: возможно, данная ассоциация возникает опосредовано через развитие избыточной массы тела и ожирения у таких больных, однако данные исследователей противоречивы и окончательно не подтверждены [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью нашего исследования стало выявление ассоциации полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с метаболическими нарушениями у пациентов с уже имеющимся ожирением в популяционной выборке. Согласно полученным нами данным, наличие аллеля А снижало вероятность метаболического здоровья у пациентов с ожирением. Наличие генотипа ТТ гена *FTO* при ожирении, вероятно, ассоциировано с формированием фенотипа метаболически здорового ожирения, что также может подтверждать предположение о протективном эффекте генотипа ТТ.

Исследование выполнено при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 14.W02.18.5508-НШ от 17.01.2018).

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet. 311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (дата обращения — 15.07.2018).
2. Bluher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21(1): 38–43. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283346ccc
3. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (дата обращения — 15.07.2018). [Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i assotsirovannykh s nim zabolevaniy (natsionalnye klinicheskie rekomendatsii). http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (data obrashcheniya — 15.07.2018). (in Russian)]
4. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M. et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007; 316(5826): 889–94. DOI: 10.1126/science.1141634
5. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Обоснование дизайна исследования. Профилактическая медицина. 2013; 6: 25–34. [Nauchno-organizatsionnyi komitet proekta ESSE-RF. Obosnovanie dizaina issledovaniya. Profilakticheskaya meditsina. 2013; 6: 25–34. (in Russian)]
6. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7): 412–29.
7. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., McGinn A.P., Rajpathak S., Wylie-Rosett J. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(15): 1617–24. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1617
8. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169(4): 505–14. DOI: 10.1093/aje/kwn359
9. Бояринова М.А., Орлов А.В., Ротарь О.П., Алиева А.С., Мозучая Е.В., Васильева Е.Ю. и др. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиология.* 2016; 56(8): 40–5. [Boyarinova M.A., Orlov A.V., Rotar O.P., Alieva A.S., Mozuchaya E.V., Vasil'eva E.Yu. i dr. Adipokiny i metabolicheski zdravoe ozhirenie u zhitelei Sankt-Peterburga (v ramkakh epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF). *Kardiologiya.* 2016; 56(8): 40–5. (in Russian)]
10. Petkeviciene J., Smalinskiene A., Klumbiene J., Petkevicius V., Kriaucioniene V., Lesauskaite V. Physical activity, but not dietary intake, attenuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on obesity and metabolic syndrome in Lithuanian adult population. *Public Health.* 2016; 135: 23–9. DOI: 10.1016/j.puhe.2016.02.009
11. Quan L.L., Wang H., Tian Y., Mu X., Zhang Y., Tao K. Association of fat-mass and obesity-associated gene *FTO* rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19(4): 614–23.
12. Li H., Kilpeläinen T.O., Liu C., Zhu J., Liu Y., Hu C. et al. Association of genetic variation in *FTO* with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia.* 2012; 55(4): 981–95. DOI: 10.1007/s00125-011-2370-7
13. Hsiao T.J., Lin E. Association of a common rs9939609 variant in the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population: a replication study. *J. Genet.* 2016; 95(3): 595–601.
14. Khella M.S., Hamdy N.M., Amin A.I., E-Mesallamy H.O. The (*FTO*) gene polymorphism is associated with metabolic syndrome risk in Egyptian females: a case-control study. *BMC Med. Genetics.* 2017. 18: 101. DOI: 10.1186/s12881-017-0461-0
15. Насибулина Э.С., Шагимарданова Р.Р., Борисова А.В., Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена *FTO* с избыточной массой тела в российской популяции. *Казанский мед. журн.* 2012; 5: 823–6. [Nasibulina E.S., Shagimardanova R.R., Borisova A.V., Akhmetov I.I. Assotsiatsiya polimorfizma gena *FTO* s izbytochnoi massoi tela v rossiiskoi populyatsii. *Kazanskii med. zhurn.* 2012; 5: 823–6. (in Russian)]
16. Батурина А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Изучение полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Вопр. питания.* 2011; 80(3): 13–15. [Baturina A.K., Pogozheva A.V., Sorokina E.Yu., Makurina O.N., Tutel'yan V.A. Izuchenie polimorfizma rs9939609 gena *FTO* u lits s izbytochnoy massoy tela i ozhireniyem. *Vopr. pitaniya.* 2011; 80(3): 13–15. (in Russian)]
17. Хромова Н.В., Ротарь О.П., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Алексеева Н.П., Костарева А.А. и др. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим синдромом и его компонентами в российской популяции. *Артериальная гипертензия.* 2013; 19(4): 311–19. [Khomova N.V., Rotar O.P., Erina A.M., Shavshin D.A., Alekseeva N.P., Kostareva A.A. i dr. Vzaimosvyaz' rs9939609 polimorfizma gena *FTO* s metabolicheskim sindromom i ego komponentami v rossiiskoi populyatsii. *Arterial'naya gipertenziya.* 2013; 19(4): 311–19. (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2013-19-4-311-319
18. Корельская Н.А., Березина А.В., Баженова Е.А., Беляева О.Д., Баранова Е.И., Беркович О.А. Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, и его роль в формировании компонентов метаболического синдрома. *Вестн. РАЕН (Санкт-Петербург).* 2014; 18(2): 109–18. [Korel'skaya N.A., Berezina A.V., Bazhenova E.A., Belyaeva O.D., Baranova E.I., Berkovich O.A. Gen, assotsirovannyi s zhirovoi massoi i ozhireniem, i ego rol' v formirovaniy komponentov metabolicheskogo sindroma. *Vestn. RAEN (Sankt-Peterburg).* 2014; 18(2): 109–18. (in Russian)] 