

А.А. Бочуров, Н.И. Павлова, А.В. Крылов, С.К. Кононова

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS9939609 ГЕНА *FTO* С ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.08

УДК 616-036

Исследование посвящено изучению взаимосвязи полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с индексом массы тела (ИМТ) в популяции якутов. Выборка состояла из участников якутской национальности без сахарного диабета. Был проведен анализ распределения частот встречаемости аллелей и генотипов, а также анализ показателей ИМТ в группах с различными генотипами полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, в ходе которого обнаружено сходство в соотношениях частот аллелей с популяциями Восточной и Южной Азии. Установлена слабая связь ожирения с аллелем риска А при сравнении группы с нормальным ИМТ и объединенной группой ожирение+предожирение.

Ключевые слова: ожирение, *FTO*, полиморфизм rs9939609, популяция Якутов, ИМТ.

The study is devoted to studying the relationship between the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene and body mass index (BMI) in the Yakut population. The sample consisted of 521 participants of Yakut nationality without diabetes mellitus. An analysis of the distribution of frequencies of occurrence of alleles and genotypes was carried out, as well as an analysis of BMI indicators in groups with different genotypes of the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene, during which similarities were found in the ratios of allele frequencies with populations of East and South Asia. The study showed a weak association of obesity with the risk allele A when comparing the group with normal BMI and the combined group of obesity + pre-obesity.

Keywords: obesity, *FTO*, rs9939609 polymorphism, Yakut population, BMI.

Введение. Ожирение является одной из наиболее распространенных проблем здоровья во всем мире, включая население Якутии. Оно характеризуется избыточным накоплением жира в организме, что может иметь серьезные последствия для здоровья человека. Ожирение обусловлено комбинацией генетических, психологических, поведенческих и окружающих факторов, таких как питание, уровень физической активности и образ жизни. Увеличение массы тела ведет к риску развития множества серьезных заболеваний, включая сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и некоторые виды рака [11]. Решение проблемы ожирения требует комплексного подхода, включая изменение образа жизни, сбалансированное питание и повышение физической активности. Разработка и реализация эффективных мер для предотвращения ожирения является одной из важнейших задач в области общественного здравоохранения [4, 5].

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили по меньшей мере 52 локуса предрасположенности к ожирению на популяционном уровне [10]. Ген *FTO* (Fat Mass and Obesity-Associated) кодирует белок, который играет роль в регуляции аппетита и метаболических процессов. *FTO* относится к суперсемейству Fe (II)- и 2-оксоглутаратзависимых диоксигеназ и играет роль в деметилировании РНК и одноцепочечных ДНК [9, 15]. В ряде исследований на животных было показано, что экспрессия *FTO* происходит в гипоталамусе, преимущественно в дугообразных, паравентрикулярных, дорсо- и вентромедиальных ядрах, которые являются ключевыми областями мозга, контролирующими аппетит [13, 15]. Полиморфизм rs9939609 является одним из наиболее изученных вариантов в гене *FTO* и связан с риском развития ожирения [8]. Связь вариантов *FTO* с ожирением была подтверждена исследованием Church Ch. et al. (2010) на мышах. Так, они установили, что повышенная экспрессия *FTO* приводит к увеличению жировой массы и ожирению за счет гиперфагии. Авторы предполагают, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) из группы риска в гене *FTO* человека могут усиливать экспрессию *FTO* [12]. В исследованиях Daya M и др. (2019) установлено, что лица с полиморфизмом гена *FTO* rs9939609 с заменой Т на А отдают предпочтение калорийным продуктам, таким как продукты с высоким содержанием жиров, что при-

водит к увеличению массы тела из-за изменений в экспрессии гена *FTO* в гипоталамусе [11].

Хотя в последние годы проводится множество исследований генетической предрасположенности к ожирению, результаты исследований также могут отличаться у разных народов и этнических групп. Изучение представителей разных этнических групп может помочь лучше понять генетические факторы, влияющие на предрасположенность к ожирению, и улучшить понимание различных результатов, полученных для разных популяций [1, 3].

Целью настоящего исследования было изучение ассоциации Т/А полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в якутской популяции и его связи с ИМТ у людей без сахарного диабета.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использовались образцы ДНК из биоресурсной коллекции ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег.№ USU_507512). Все участники исследования дали письменное согласие. Протокол исследования был утвержден локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП.

Выборка состоит из 521 случайно отобранного участника якутской национальности без сахарного диабета в возрасте от 18 до 75 лет (222 женщин

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск: **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., ORCID 0009-0008-5414-4102, binbaher@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., ORCID 0000-0001-7862-1876, solnishko_84@inbox.ru, **КРЫЛОВ Алексей Васильевич** – м.н.с., ORCID 0009-0005-5977-5518, alexkrulovwork@gmail.com, **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела, ORCID 0000-0002-2143-0021, konsard@rambler.ru.

и 299 мужчин). Основным критерием при делении на группы был показатель индекса массы тела (ИМТ). Для оценки индекса массы тела использовали критерии Western Pacific Region (WPRO) для жителей Азии [16]. При ИМТ <18,5% массу тела считали недостаточной, в пределах 18,5–22,9 % – нормальной, в пределах 23,0–24,9 кг/м² – избыточной. В интервале 25,0–29,9 кг/м² диагностировали ожирение I степени, ≥ 30,0 кг/м² – ожирение II степени, ≥ 35,0 кг/м² – ожирение III степени, ≥ 40,0 кг/м² – ожирение IV степени. Было сформировано 3 группы: группа с нормальным ИМТ, группа с избыточным весом и общая группа с ожирением всех степеней.

Для молекулярно-генетического анализа была проведена экстракция ДНК из цельной крови с использованием коммерческого набора для выделения ДНК "Newteryx" (Россия, г. Якутск).

Исследование однонуклеотидных полиморфизмов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Условия проведения амплификации и рестрикции представлены в табл. 1.

Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов участка с полиморфизмом rs9939609 (рисунок).

Анализ полученных данных проводился при помощи программы "Microsoft Office Excel 2010". Для изучения связи между частотой неблагоприятной аллели и ожирением мы использовали четырехпольную таблицу сопряженности и применили критерий χ-квадрат с поправкой Йейтса. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ 95%).

Сравнение средних показателей ИМТ в зависимости от генотипа проведено с использованием критерия Краскела-Уоллиса методом множественных сравнений по тесту Данна, используя поправку Бонферрони. Для анализа мы воспользовались онлайн-калькулятором Statistics Kingdom [6]. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ отношения шансов частот аллелей показал связь аллеля А в сравниваемых группах ожирения и нормального ИМТ (ОШ = 1,643; ДИ 1,083–2,492; $p = 0,054$), но не выявил значимых различий между выборками с предожирением и нормальным ИМТ (ОШ = 1,65; ДИ = 0,967–2,816; $p = 0,174$). При этом в объединенной выборке ожирение+предожирение

выявлена связь аллеля А с ожирением (ОШ=1,644; ДИ 1,101–2,455; $p=0,043$) (табл. 2).

В ходе анализа показателей ИМТ (табл. 3) критерий Краскела-Уоллиса Н показал, что существует значительная разница в средних значениях ИМТ между генотипами во всей выборке ($p = 0,037$). Однако при рассмотрении каждой отдельной выборки значимых различий не обнаружено.

В табл. 4 представлены частоты

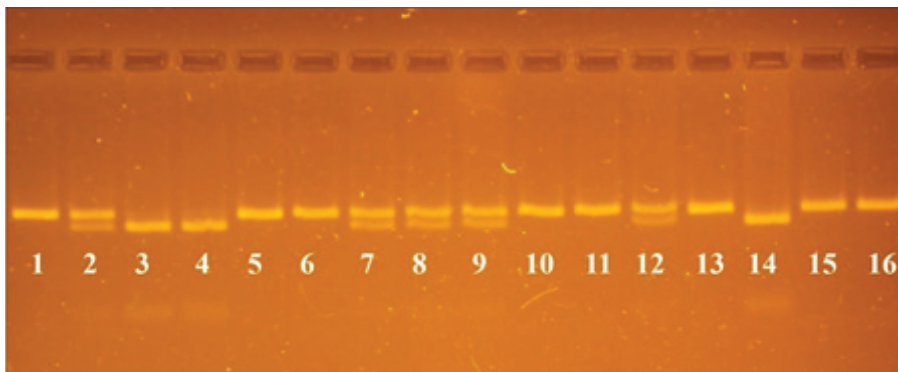
встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 различных популяций, данные были взяты из базы 1000 геном [7]. В среднем во всех популяциях аллель А встречается в 34% случаев, а аллель Т – в 66%.

При сравнении полученных частот аллелей и генотипов других популяций мира [7] с якутами было выявлено сходство с вьетнамской популяцией Хошимина, в Восточной Азии, пакистанской популяцией Лахора,

Таблица 1

Условия проведения ПЦР-ПДРФ анализа

Ген	Последовательность праймеров	Длина ампликата п.н.	Температура отжига	Эндонуклеаза рестрикции	Длина рестрикционных фрагментов п.н.
<i>FTO</i>	5'-TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT-3'	182 п.н.	65°C	<i>Zrm I</i>	TT – 182 AT – 182, 154, 28 AA – 154, 28



Электрофореграмма полиморфизма rs9939609 гена *FTO* на 4%-ном агарозном геле после ПДРФ: 1, 5, 6, 10, 11, 13, 15 и 16 – генотип ТТ (182 п.н.); 2, 7, 8, 9 и 12 – генотип АТ (182, 154, 28 п.н.); 3, 4 и 14 – генотип АА (154, 28 п.н.)

Таблица 2

Распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с показателями отношения шансов (ОШ)

Выборка	n	Генотипы, %			Аллели, %		ОШ (ДИ 95 %)	p
		ТТ	АТ	АА	Т	А		
Предожирение	93	51,6	40,9	7,5	72,0	28,0	1,65	0,17
Нормальный ИМТ	138	63,8	29,7	6,5	78,6	21,4	(0,967-2,816)	
Ожирение	290	51,7	41,4	6,9	72,4	27,6	1,643	0,05
Нормальный ИМТ	138	63,8	29,7	6,5	78,6	21,4	(1,083-2,492)	
Предожирение + ожирение	383	51,7	41,3	7,0	72,3	27,7	1,644	0,04
Нормальный ИМТ	138	63,8	29,7	6,5	78,6	21,4	(1,101-2,455)	

Примечание. ОШ (95% ДИ) – отношение шансов с 95% доверительным интервалом, p – значимость с поправкой Йейтса.

Таблица 3

Показатели ИМТ при различных генотипах полиморфизма rs9939609 гена *FTO*

Показатель		Генотип			p
		ТТ	АТ	АА	
Нормальная ИМТ	Количество пациентов	88	41	9	0,536
	Индекс массы тела (кг/м ²)	21,0±0,174	21,0±0,175	21,4±0,541	
Предожирение	Количество пациентов	48	38	7	0,075
	Индекс массы тела (кг/м ²)	23,9±0,187	23,8±0,194	24,3±0,192	
Ожирение	Количество пациентов	150	120	20	0,192
	Индекс массы тела (кг/м ²)	29,8±0,073	30,7±0,082	31,9±1,247	
Предожирение + ожирение	Количество пациентов	198	158	27	0,435
	Индекс массы тела (кг/м ²)	28,4±0,066	29,1±0,070	29,9±1,126	
Вся выборка	Количество пациентов	286	199	36	0,037
	Индекс массы тела (кг/м ²)	27,1±0,056	27,4±0,066	27,8±0,185	

Примечание. p по критерию Краскела-Уоллиса.

Таблица 4

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в различных популяциях

Популяция	Субпопуляция	Аллели, %		Генотипы, %		
		T	A	ТТ	ТА	АА
Все		66	34	45,7	40,6	13,7
Африканцы		51	49	25,6	50,1	24,4
	Африканцы Карибского бассейна в Барбадосе	51	49	27,1	46,9	26
	Африканцы на юго-востоке США	54	46	29,5	49,2	21,3
	Эсан в Нигерии	54	46	27,3	52,5	20,2
	Гамбийцы в Западном дивизионе, Гамбия	55	45	33,6	42,5	23,9
	Лухья в Вебуге, Кения	44	56	21,2	46,5	32,3
	Менде в Сьерра-Леоне	49	51	18,8	61,2	20
	Йоруба в Ибадане, Нигерия	48	52	21,3	53,7	25
Американцы		74	26	54,8	38	7,2
	Колумбийцы в Медельине, Колумбия	66	34	43,6	44,7	11,7
	Мексиканцы в Лос-Анджелесе, Калифорния	77	23	57,8	39,1	3,1
	Перуанцы в Лиме, Перу	92	8	85,9	11,8	2,4
	Пуэрториканцы в Пуэрто-Рико	64	36	37,5	52,9	9,6
Восточные Азиаты		83	17	70	26,2	3,8
	Китайский Дай в Сишуанбаньна, Китай	85	15	73,1	23,7	3,2
	Ханьцы в Пекине, Китай (СНВ)	84	16	72,8	23,3	3,9
	Южные ханьские китайцы, Китай	86	14	76,2	20	3,8
	Японцы в Токио, Япония	83	17	68,3	28,8	2,9
	Кинь в Хошимине, Вьетнам (КНВ)	77	23	59,6	35,4	5,1
Европейцы		59	41	37,2	19,9	42,9
	Жители штата Юта северо- и западноевропейского происхождения	56	44	30,3	50,5	19,2
	Финны в Финляндии	61	39	41,4	38,4	20,2
	Британцы в Англии и Шотландии	61	39	37,4	47,3	15,4
	Иберийское население в Испании	63	37	43,9	37,4	18,7
	Тоскани в Италии	54	46	32,7	42,1	25,2
Южные Азиаты		71	29	50,1	42,1	7,8
	Бенгальцы в Бангладеше	72	28	50	44,2	5,8
	Индийцы гуджарати в Хьюстоне, Техас	76	24	57,3	36,9	5,8
	Индийский телугу в Великобритании	70	30	49	41,2	9,8
	Пенджаби в Лахоре, Пакистан	72	28	51	42,7	6,2
	Шриланкийский тамиль в Великобритании	66	34	43,1	46,1	10,8
Якутская популяция		74	26	54,9	38,2	6,9

индейской популяцией Гуджарати в Хьюстоне и бенгальской популяцией в Бангладеше в Южной Азии (табл. 4).

Ассоциация полиморфизма rs9939609 *FTO* с ИМТ и другими показателями, связанными с ожирением, имеет важные клинические последствия, так как может определить присутствие сразу нескольких компонентов метаболического синдрома [3]. В исследовании М.А. Бояриновой и соавт. (2018) было установлено, что наличие аллеля А снижает вероятность метаболического здоровья у пациентов с ожирением. Наличие генотипа ТТ гена *FTO* при ожирении, вероятно, ассоциировано с формированием фенотипа метаболически здорового ожирения [2]. В нашем исследовании принимали участие только здоровые лица, не состоящие на учете по каким-либо заболеваниям, что могло сыграть некоторую роль в полученных результатах по частотам аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. Ограничением исследования также является отсутствие данных, в частности, таких факторов образа жизни, как диета и модели повседневной активности.

Заключение. Данное исследование показало сходство по частотам аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* между популяциями Южной и Восточной Азии с популяцией якутов. Также анализ отношения шансов частот аллелей показал статистически значимую связь аллеля А с риском ожирения, при этом анализ показателей ИМТ при различных генотипах не выявил статистически значимых отличий в отдельных группах, однако при множественном анализе теста Данна с поправкой Бонферрони во всей выборке существует значительная связь между аллелем риска А и показателями ИМТ. Из результатов проведенного исследования можно

предположить о слабой связи ожирения с исследуемым полиморфизмом в популяции якутов.

Литература

1. Ассоциация полиморфизма RS9939609 гена *FTO* с развитием ожирения в популяции якутов / Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов, Н.А. Соловьева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. С. 34.

Association of RS9939609 polymorphism of the *FTO* gene with the development of obesity in the Yakut population / Pavlova N.I., Kurtanov H.A., Soloveva N.A. [et al.] // Modern problems of science and education. 2018. № 5. P. 34. DOI: 10.17513/spno.28020

2. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга / М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.А. Костарева [и др.] // Доктор.Ру. 2018. №8 (152). С. 20-24.

Association of rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene with metabolic health in obese patients in the population of St. Petersburg residents / Boyarinova M.A., Rotar O.P., Kostareva A.A. [et al.] // Doktor.Ru. 2018. №8 (152). P. 20-24. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24

3. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена *FTO* с метаболическим синдромом и его компонентами в российской популяции / Н.В. Хромова, О.П. Ротарь, А.М. Ерина [и др.] // Артериальная гипертензия. 2013; 19(4): 311-19.

Relationship between rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene and metabolic syndrome and its components in the Russian population / Khromova N.V., Rotar O.P., Erina A.M., [et al.] // Arterial hypertension. 2013; 19(4): 311-19. DOI:10.18705/1607-419X-2013-19-4-311-319

4. Данные Росстата по ожирению 27 субъектов РФ. Федеральная служба государственной статистики. 2020 [Электронный ресурс] (дата обращения 31.01.2024).

Rosstat data on obesity in 27 constituent entities of the Russian Federation. Federal State Statistics Service. 2020 [Electronic resource] (access date 01/31/2024) URL: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food18/Files/%D0%A1%D1%83%D0%B1%D1%8A%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%8B_27_%D0%B2%D1%81%D0%B5.xlsx

5. Ожирение и избыточный вес. Всемирная организация здравоохранения. 2021. [Электронный ресурс] (дата обращения 31.01.2024).

Obesity and overweight. World Health Organization. 2021. [Electronic resource] (access date

01/31/2024) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

6. Онлайн калькулятор. [Электронный ресурс] (дата обращения 31.01.2024). Online calculator. [Electronic resource] (access date 01/31/2024). <https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>

7. Проект 1000 геном [Электронный ресурс] (дата обращения 31.01.2024).

1000 Genome Project [Electronic resource] (access date 01/31/2024) https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=16:53786115-53787115;v=rs9939609;vdb=variation;vf=923521178#population_freq_SAS

8. Association of *FTO* rs9939609 SNP with Obesity and Obesity-Associated Phenotypes in a North Indian Population / Prakash J., Mittal B., Srivastava A., [et al.] // Oman Medical Journal. 2016. Vol. 31. № 2. P. 99-106. DOI: 10.5001/omj.2016.20

9. Crystal structure of the *FTO* protein reveals basis for its substrate specificity / Z. Han, T. Niu, J. Chang [et al.] // Nature. - 2010. - Vol. 464. - P. 1205-1209. - DOI:10.1038/nature08921

10. Obesity genomics: assessing the transferability of susceptibility loci across diverse populations / Lu, Y., Loos, R.J. // Genome Med 5, 55 (2013). DOI:10.1186/gm459

11. Obesity risk and preference for high dietary fat intake are determined by *FTO* rs9939609 gene polymorphism in selected Indonesian adults / Daya M., Pujianto D. A., Witjaksono F., [et al.] // Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition (2019), 28(1), 183-191. DOI: 10.6133/apjcn.201903_28(1).0024

12. Overexpression of *FTO* leads to increased food intake and results in obesity / Church C., Moir L., McMurray F, [et al.] // Nat Genet. 2010 Dec;42(12):1086-92. DOI: 10.1038/ng.713.

13. Regulation of *Fto/Ftm* gene expression in mice and humans. / G. Stratigopoulos, S.L. Padilla, C.A. LeDuc [et al.] // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008. - Vol. 294 (4) - P. R1185-96. - DOI: 10.1152/ajpregu.00839.2007.

14. The effect of rs9930506 *FTO* gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis/ Doaei, S, Mosavi Jarrahi, SA, Sanjari Moghadam, A, Akbari, [et al.] // Biomolecular Concepts, vol. 10, no. 1, 2019, pp. 237-242. DOI: 10.1515/bmc-2019-0025

15. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase / T. Gerken, C.A. Girard, Y.C. Tung [et al.] // Science. 2007. - Vol. 318 (5855). - P. 1469-72. - DOI: 10.1126/science.1151710.

16. WHO/IASO/IOTF. The Asia Pacific Perspective: Redefining Obesity and its treatment, Health Communications Australia Pty Ltd. 2000. 55 p.