DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42

Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска

Д.В. Денисова, А.А. Гуражева, В.Н. Максимов

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом и некоторыми антропометрическими и биохимическими показателями в популяционной выборке молодого населения Новосибирска. **Материал и методы.** Исследование проведено на выборке лиц 25–35 лет, проживающих в г. Новосибирске, отобранных методом случайных чисел (n = 319). В ходе обследования заполнялся опросник, проводились антропометрические измерения, забор крови с последующим биохимическим и молекулярно-генетическим исследованием. **Результаты.** Отношение шансов (ОШ) обнаружить носителя генотипа AA rs9939609 гена *FTO* в группе с повышенным индексом массы тела (ИМТ) по сравнению с группой с нормальным ИМТ в 2,1 раза выше (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,2–3,8, p = 0,019 в модели AA vs AT + TT). В тесте Краскела – Уоллиса в общей группе обнаружены различия у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* по толщине кожной складки в средней трети правого плеча (p = 0,0008) и под правой лопаткой (p = 0,026). У носителей генотипа AA эти показатели оказались заметно выше по сравнению с носителями генотипов AT и TT. У женщин обнаружены различия по содержанию холестерина липопротеинов высокой плотности (p = 0,032; наименьший уровень при генотипе AA) и холестерина липопротеинов низкой плотности (p = 0,027; наибольшее значение при генотипе AA). Кроме того, у носительниц генотипа TT rs7903146 гена *TCF7L2* диастолическое артериальное давление оказалось меньше, чем у женщин с генотипами CT и CC (p = 0,027). Вероятность обнаружить мужчину-носителя генотипов CT или TT полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* в группе с ожирением составляет 0,313 (95 % ДИ 0,102–0,955; p = 0,036 в модели CC vs CT + TT) по сравнению с группой с избыточной массой тела (25 ≤ ИМТ < 30 кг/м^2). ОШ обнаружить носительство аллеля C rs10811661 гена *CDKN2AB* в группе с ожирением в 2,2 раза выше (95 % ДИ 1,1–4,5; p = 0,035), чем у лиц с избыточной массой тела. **Заключение.** Ассоциация избыточного веса в популяционной выборке молодого населения Новосибирска подтверждена с rs9939609 гена *FTO*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs10811661 гена *CDKN2AB*. Не найдена ассоциация rs2237892 гена *KCNQ1* и rs1111875 гена *HHEX* с избыточным весом. Обнаружены ассоциации изучаемых полиморфизмов с некоторыми антропометрическими и биохимическими показателями.
Финансирование. Работа выполнена по Государственному заданию по бюджетной теме НИР № АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

Ключевые слова: популяция, ожирение, ИМТ, *FTO*, rs9939609, *TCF7L2*, rs7903146, *CDKN2AB*, rs10811661, *KCNQ1*, rs2237892, *HHEX*, rs1111875.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Денисова Д.В., e-mail: denisovadiana@gmail.com
Для цитирования: Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска. *Атеросклероз*, 2021; 17 (4): 35–42. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42

© Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н., 2021

Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk

D.V. Denisova, A.A. Gurazheva, V.N. Maximov

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Aim of the study was to investigate the associations of polymorphisms of some genes with overweight and some anthropometric and biochemical indicators in a population sample of the young population of Novosibirsk. **Material and methods.** The study was carried out on a sample of young people aged 25–35 years, residents of Novosibirsk, selected by the method of random numbers (n = 319). During the survey, a questionnaire was filled out, anthropometric measurements, blood sampling, followed by biochemical and molecular genetic studies were carried out. **Results.** The odds ratio (OR) to detect a carrier of the AA rs9939609 genotype of the *FTO* gene in the group with an increased body mass index (BMI) compared to the group with a normal BMI is 2.1 times higher (95% confidence interval (95 % CI) 1.2– 3.8; p = 0.019 in the AA vs AT+TT model). In the Kruskal – Wallis test in the general group, differences were found in carriers of different rs9939609 genotypes of the *FTO* gene in the thickness of the skin fold in the middle third of the right shoulder (p = 0.0008) and under the right shoulder blade (p = 0.026). In carriers of the AA genotype, these indicators were noticeably higher compared to carriers of the AT and TT genotypes. Differences in high density lipoprotein cholesterol were found in women (p = 0.032; the lowest level in the AA genotype) and low density lipoprotein cholesterol (p = 0.027; the highest value in the AA genotype). In addition, female carriers of the TT rs7903146 genotype of the *TCF7L2* gene had lower diastolic blood pressure than carriers of the CT and CC genotypes (p = 0.027). The probability of detecting a male carrier of the CT or TT genotypes of the *TCF7L2* gene polymorphism rs7903146 in the obese group is 0.313 (95 % CI 0.102–0.955; p = 0.036 in the CC vs CT+TT model) compared with the group with excess BMI (25 ≤ BMI < 30 kg/m^2). The probability of detecting the allele with rs10811661 of the *CDKN2AB* gene in the obese group is 2.2 times higher (95 % CI 1.1–4.5; p = 0.035) compared with the group with an excess BMI. **Conclusion.** The association of overweight in the population sample of the young population of Novosibirsk was confirmed with rs9939609 of the *FTO* gene, rs7903146 of the *TCF7L2* gene, rs10811661 of the *CDKN2AB* gene. The association of rs2237892 of the *KCNQ1* gene and rs1111875 of the *HHEX* gene with overweight was not found. Associations of the studied SNPs with some anthropometric and biochemical indicators were found.
Additional information. The work was carried out within the framework of the budget theme according to the State Task AAAAA-A17-117112850280-2 and with the financial support of the RFBR grant 19-013-00800 «Long-term dynamics of overweight among young Russians: assessment of the contribution of genetic, behavioral and socio-economic factors to the increase in the prevalence of obesity in Russia».

Keywords: population, obesity, BMI, *FTO*, rs9939609, *TCF7L2*, rs7903146, *CDKN2AB*, rs10811661, *KCNQ1*, rs2237892, HEX, rs1111875.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence: Denisova D.V., e-mail: denisovadiana@gmail.com
Citation: Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N. Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk. *Ateroscleroz*, 2021; 17 (4): 35–42. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42

Введение

Ожирение входит в число ведущих факторов риска не только сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, мозгового инсульта, гипертонической болезни), но и таких хронических болезней, как сахарный диабет, рак, желчнокаменная болезнь. Число молодых людей с ожирением за последние 20 лет значительно увеличилось.

Генетическая предрасположенность является важным фактором риска ожирения. В он-лайн каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) по ключевому слову «obesity» находится 717 рефератов [1]. Поиски генов и их полиморфизмов, ассоциированных с ожирением, как мультифакториальным заболеванием, до сих пор продолжаются. В настоящее время в базе Phenopedia зарегистрирован 2091 ген, проверенный на ассоциацию с ожирением [2]. Проведено несколько десятков полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Инфор-

мации накоплено уже много, как и по другим мультифакториальным болезням, но перехода количества в качество пока не произошло, не случилось прорыва в понимании их этиопатогенеза, который бы привел к разработке алгоритмов ведения больных, совмещающих в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом. Наиболее изученным является ген *FTO* (fat mass and obesity-associated). В последние годы активно изучается роль полиморфизма генов *TCF7L2*, *KCNQ1*, *HHEX*, *CDKN2A/B*, также связанных с предрасположенностью к ожирению. Но результаты исследований существенно отличаются в разных этнических, половых, возрастных группах, а также в группах, сформированных по разным критериям включения и исключения. Исследования, выполненные на основе популяционных выборок, представляют особый интерес. Вклад наследственности в формирование большинства фенотипов выше у молодых, чем у пожилых людей. Эти представления и стали отправной точкой в проведении настоящего анализа.

Материал и методы

Исследование проведено на выборке лиц в возрасте 25–35 лет на базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», протокол исследования одобрен его этическим комитетом. Для построения выборки взрослого молодого населения использована база данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования г. Новосибирска, откуда с помощью генератора случайных чисел отобрано 1000 человек обоего пола в возрасте 25–35 лет. Обследовано 697 человек, из них 45 % мужчины. Все участники исследования подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. В ходе обследования заполнялся структурированный стандартный опросник, с помощью которого получены сведения об уровне образования (среднее, среднее специальное, высшее), семейном положении (женат, замужем, внебрачное партнерство, холост, разведен), занятости (работает, не работает), физической активности, времени, проведенном у экрана телевизора и монитора, семейном анамнезе.

Выполнены антропометрические измерения. Рост определяли с помощью вертикального ростомера в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Для измерения массы тела использовали выверенные рычажные медицинские весы, вес регистрировали с точностью до 100 г. Для анализа распространенности избыточного веса рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (мI). Избыточную массу тела определяли при значениях 25 кг/м^2 ≤ ИМТ < 30 кг/м^2, ожирение – при ИМТ ≥ 30 кг/м^2. Измеряли окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ), рассчитывали отношение ОТ к росту (ОТ/рост) (за отрезную точку принимали значение, равное 0,5) и ОТ/ОБ. Абдоминальное ожирение оценивали по критериям международной диабетической федерации (JIS 2009), где отрезная точка ОТ для женщин равна 80 см, для мужчин – 94 см, а также по индексу ОТ/ОБ (ОТ/ОБ > 0,9 для мужчин и >1,0 для женщин). Определение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов проведено энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов Thermo Fisher Scientific (США) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Thermo Fisher Scientific).

Проводилось типирование генов *FTO* (rs9939609), *TCF7L2* (rs7903146), *CDKN2AB* (rs10811661), *KCNQ1* (rs2237892), *HHEX* (rs1111875) в подвыборке молодых взрослых с избыточной массой тела (168 человек) и в группе контроля (157 человек). Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific) на приборе StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific).

При статистической обработке результатов данные проверяли на нормальность распределения методом Колмогорова – Смирнова. Для каждой переменной оценивали среднее значение (*M*), стандартное отклонение (*SD*), медиану (*Me*) и межквартильный размах [25 %; 75 %]. Различия количественных данных оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, номинальных данных – с использованием критерия χ^2, средние уровни антропометрических показателей у носителей разных генотипов сравнивали с помощью теста Краскела – Уоллиса. Для изучения связей между переменными использовали процедуры однофакторной и многофакторной логистической регрессии. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты

Распределение частот генотипов в общей группе всех пяти исследованных полиморфизмов находится в равновесии Харди – Вайнберга. На начальном этапе анализа с помощью таблиц сопряженности оценили различия по частотам ге-

Частоты генотипов ОНП в группах с нормальным и повышенным ИМТ

Frequencies of SNP genotypes in groups with normal and increased BMI

ОНП	Генотип	ИМТ < 25 кг/м²		ИМТ ≥ 25 кг/м²		*p*
		n	%	*n*	%	
FTO rs9939609	AA	19	12,6	38	22,9	0,058
	AT	70	46,4	68	41,0	
	TT	62	41,1	60	36,1	
TCF7L2 rs7903146	CC	86	56,2	99	59,6	0,407
	CT	54	35,3	59	35,5	
	TT	13	8,5	8	4,8	
CDKN2AB rs10811661	CC	2	1,3	2	1,2	0,735
	CT	30	19,7	39	23,4	
	TT	120	78,9	126	75,4	
KCNQ1 rs2237892	CC	130	86,1	134	81,7	0,359
	CT	21	13,9	30	18,3	
	TT	0	0	0	0	
HHEX rs1111875	CC	49	33,1	59	36,9	0,717
	CT	78	52,7	77	48,1	
	TT	21	14,2	24	15,0	

нотипов 5 ОНП между группами с нормальным (до 25 кг/м²) и с повышенным ИМТ (≥25 кг/м²) (таблица). Достоверных различий не получено. Однако вероятность обнаружить носителя генотипа AA rs9939609 гена *FTO* у лиц с повышенным ИМТ по сравнению с группой с нормальным ИМТ в 2,1 раза выше (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,2–3,8, p = 0,019 в модели AA vs AT + TT).

При разделении по полу различия по частотам генотипов rs9939609 гена *FTO* имеются у женщин (p = 0,044). Вероятность обнаружить носительницу генотипа AA rs9939609 гена *FTO* в группе с повышенным ИМТ по сравнению с группой с нормальным ИМТ в 3,0 раза выше (95 % ДИ 1,2–7,2, p = 0,015 в модели AA vs AT + TT). Различия остаются достоверными у женщин, а отношение шансов (ОШ) становится еще выше при логистическом регрессионном анализе с добавлением в модель возраста (ОШ 3,01, 95 % ДИ 1,15–7,86).

В тесте Краскела – Уоллиса в общей группе достоверные различия у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* оказались по толщине кожной складки в средней трети правого плеча (p = 0,0008) и под правой лопаткой (p = 0,026): у носителей генотипа AA эти показатели оказались заметно выше, чем у носителей генотипов AT и TT. При этом при разделении по полу обнаружены статистически значимые различия по толщине кожной складки в средней трети правого плеча (p = 0,042; наибольшая при генотипе AA) у мужчин, и по содержанию ХС ЛПВП (p = 0,32; наименьший уровень при генотипе AA) и ХС ЛПНП (p = 0,027; наибольшее значение при генотипе AA) – у женщин. У женщин-носительниц генотипа TT rs7903146 гена *TCF7L2* диастолическое артериальное давление оказалось меньше, чем у носительниц генотипов CT и CC (p = 0,027).

На следующем этапе анализа мы разделили общую группу по ИМТ на три подгруппы: 1) норма – ИМТ до 25 кг/м², 2) избыточная масса тела – 25 ≤ ИМТ < 30 кг/м², 3) ожирение – ИМТ ≥ 30 кг/м². Частоты генотипов rs10811661 гена *CDKN2AB* при анализе по таблицам сопряженности достоверно отличались между этими тремя группами у мужчин (p = 0,037). При сравнении групп с избыточным ИМТ и ожирением по частотам генотипов rs10811661 различия достоверны в группе мужчин (p = 0,017) и в группе без разделения по полу (p = 0,028). ОШ наличия носительства аллеля C в группе с ожирением в 2,2 раза больше (95 % ДИ 1,1–4,5; p = 0,035) по сравнению с группой с избыточной массой тела.

Кроме того, в группе мужчин с ожирением достоверно чаще встречается гомозиготный генотип AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. Вероятность обнаружить мужчину-носителя генотипа AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² по сравнению с группой с ИМТ < 30 кг/м² в 3,1 раза выше (95 % ДИ 1,1–8,6; p = 0,026 в модели AA vs AT + TT). При анализе без разделения по полу достоверность различий сохраняется при сравнении

группы с ожирением и группы с нормальным ИМТ (p = 0,019). Генотип АА чаще встречается в группе с ожирением (ОШ = 2,9, 95 % ДИ 1,3–6,1; p = 0,005), чем у лиц с нормальным ИМТ. При сравнении групп с нормальным и повышенным ИМТ генотип АА чаще встречался у женщин с повышенным ИМТ, чем в группе женщин с нормальным ИМТ (ОШ = 3,1, 95 % ДИ 1,2–8,1; p = 0,021).

У мужчин с ожирением достоверно реже встречается носительство аллеля Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* по сравнению с группой с избыточным ИМТ. Вероятность обнаружить мужчину-носителя генотипов СТ или ТТ полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* в группе с ожирением составляет 0,313 (95 % ДИ 0,102–0,955; p = 0,036 в модели СС vs СТ + ТТ), чем среди лиц с избыточной массой тела. Сравнение групп мужчин с нормальным ИМТ и с ожирением дает аналогичные результаты – реже встречается носительство аллеля Т в группе с ожирением (p = 0,040).

ОНП rs1111875: различий частот генотипов и аллелей между группами с разным ИМТ не обнаружено. В общей группе в тесте Манна – Уитни достоверно отличается уровень систолического АД между носителями генотипов rs1111875. В подгруппе женщин с нормальным ИМТ статистически значимо различается уровень ХС ЛПВП у носительниц генотипов rs1111875, в подгруппе мужчин с повышенным ИМТ – диастолическое АД (p = 0,045).

Обсуждение

Ген *FTO* ассоциируется с разными формами ожирения у людей. С момента его открытия в 2007 г. роль *FTO* в регулировании массы тела и предрасположенности к ожирению подтверждена рядом независимых исследований в разных популяциях, а также большими полногеномными ассоциативными исследованиями. Экспрессируется ген *FTO* во многих тканях человека, особенно высокие уровни экспрессии обнаружены в головном мозге, печени и островках поджелудочной железы [3]. Согласно результатам недавних исследований, ген *FTO* показывает ассоциацию с метаболическим синдромом как у детей, так и у взрослых [4]. По данным нашего исследования, в общей группе наблюдается связь с ИМТ, ОТ, ОБ, толщиной кожной складки в средней трети правого плеча и под правой лопаткой, у женщин – с содержанием ХС ЛПВП (в наименьшей степени – при генотипе АА) и ХС ЛПНП (наибольшее значение – при генотипе АА). Но ассоциации гена *FTO* этим не ограничиваются. Аллель А, по данным литературы, связан не только с увеличением ИМТ, но и с повышенным потреблением энергии, с регуляцией аппетита через снижение чувства сытости и даже с уменьшением объема мозга у пожилых [5]. Кроме того, есть данные о значительном взаимодействии между *FTO*, депрессией и ИМТ: депрессия увеличивает влияние *FTO* на ИМТ [6].

Ген *TCF7L2*, расположенный на 10-й хромосоме, кодирует транскрипционный фактор, который является составной частью сигнального пути Wnt, участвующего в регуляции механизмов роста, развития и функционирования различных клеток, в том числе β-клеток поджелудочной железы [7]. Это один из главных генов, вносящих заметный вклад в развитие сахарного диабета 2 типа (СД2) [8–10]. Также показана связь этого ОНП с некоторыми факторами риска инфаркта миокарда (артериальное давление, липиды крови, секреция инсулина) [11–14]. Наши данные по ассоциации rs7903146 с уровнем триглицеридов (p = 0,030 у мужчин с избыточным ИМТ), с уровнем диастолического АД (p = 0,038 у женщин с избыточным ИМТ) совпадают с данными других авторов [13]. У мужчин с ожирением реже встречается носительство аллеля Т полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* по сравнению с группой как с избыточным, так и с нормальным ИМТ, что также согласуется со сведениями, представленными в литературе [15].

Ген *CDKN2A/B*, расположенный на 9-й хромосоме, кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы 2 А/В типа, участвующий в регуляции клеточного цикла, пролиферации и дифференцировке клеток. ОНП rs10811661 по результатам большого количества работ связан с СД2 [11, 12, 16]. Относительно заболеваний сердечно-сосудистой системы данные противоречивы: так, на китайской популяции в большом когортном исследовании (3164 человека) показана связь rs10811661 с ИБС (p = 0,002, аллель Т) [17], в то же время в более ранних исследованиях на больших выборках в Исландии и Италии такая связь не выявлена [18, 19]. В нашем исследовании при сравнении групп с избыточной массой тела и ожирением по частотам генотипов rs10811661 различия достоверны в группе мужчин и в группе без разделения по полу; вероятность обнаружить носительство аллеля С у лиц с ожирением в 2,2 раза выше, чем в группе с избыточным ИМТ. В исследовании, выполненном в Китае в 2020 г., показали связь этого ОНП с ожирением, ИМТ, окружностью талии [20]. В нашей подгруппе женщин с повышенным ИМТ также выявлена ассоциация rs10811661 с ОТ.

Ген *KCNQ1* расположен на 11-й хромосоме, кодирует белок, который играет ключевую роль в реполяризации сердечного потенциала действия, а также в транспортировке воды и соли в эпителиальных тканях. Белок KCNQ1 состоит из 676 аминокислот, он имеет пористую структуру, что обеспечивает его высокую селективность по отношению к калию. Продукт гена *KCNQ1* экспрессируется в сердце, внутренней полости уха, сосудистой оболочке предстательной железы, почках, тонкой кишке и лейкоцитах периферической крови, составляет 404 пары нуклеотидов и содержит 17 экзонов. Также ген *KCNQ1* экспрессируется в островках Лангерганса и участвует в регуляции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Установлена связь полиморфизма rs2237892, расположенного в 15-м интроне гена *KCNQ1* (замена цитозина на тимин), с повышенным риском развития СД2 [21, 22]. В Пекинском исследовании детского и подросткового метаболического синдрома, учитывающего избыточный вес, обнаружено, что ассоциации ОНП гена *KCNQ1* с метаболически здоровым ожирением могут быть опосредованы механизмами, отличными от секреции инсулина [23]. Установлено, что систолическое АД (p = 0,015), гипертоническая болезнь (p = 0,037) ассоциированы с генотипом CC [12]. Метаанализ, объединяющий результаты нескольких исследований, проведенных в Китае, Японии, Сингапуре, Южной Корее, Тайване, на Филиппинах и в США для определения новых локусов ИМТ и подтверждений ранее установленных ассоциаций с ИМТ, показал связь rs2237892 гена *KCNQ1* с СД2 в обеих азиатских и европейских популяциях, а также с уровнем инсулина натощак, секрецией инсулина и ИМТ. Выявлено, что корректировка ИМТ в моделях логистической регрессии усиливает, а не ослабляет ассоциацию rs2237892 с СД2 [24]. В нашем исследовании при сравнении групп с нормальным и повышенным ИМТ получена ассоциация rs2237892 с ОТ и систолическим АД у женщин с повышенным ИМТ. Различий частот генотипов и аллелей между группами с разным ИМТ не обнаружено.

ОНП rs1111875 расположен на 10-й хромосоме, ближайший ген *HHEX*. В ряде исследований показана его связь с СД2 [25, 26], хотя ассоциации с высвобождением инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой обнаружить не удалось, так же как и с антропометрическими данными (вес, рост, ИМТ, жировые отложения, ОТ и ОБ) [27]. В нашем исследовании найдена ассоциация этого ОНП с систолическим и диастолическим АД и содержанием ХС ЛПВП в отдельных подгруппах. Различий частот генотипов и аллелей между группами с разным ИМТ не обнаружено.

Заключение

В популяционной выборке молодого населения Новосибирска подтверждена ассоциация избыточного веса с rs9939609 гена *FTO*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs10811661 гена *CDKN2AB*. Не найдена ассоциация rs2237892 гена *KCNQ1* и rs1111875 гена *HHEX* с избыточным весом. Обнаружены ассоциации изучаемых ОНП с некоторыми антропометрическими и биохимическими показателями.

Литература

1. http://omim.org/
2. http://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action
3. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. 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): 889–394. doi: 10.1126/science.1141634
4. Nagrani R., Foraita R., Gianfagna F. et al. Common genetic variation in obesity, lipid transfer genes and risk of Metabolic Syndrome: Results from IDEFICS/I.Family study and meta-analysis. *Sci Rep.*, 2020; 10 (1): 7189. doi: 10.1038/s41598-020-64031-2
5. Ho A.J., Stein J.L., Hua X. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A commonly carried allele of the obesity-related *FTO* gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010 May 4; 107 (18): 8404–8409. doi: 10.1073/pnas.0910878107. Epub 2010 Apr 19. PMID: 20404173; PMCID: PMC2889537
6. Rivera M., Locke A.E., Corre T. et al. Interaction between the *FTO* gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals. *Br. J. Psychiatry*, 2017; 211 (2): 70–76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475. Epub 2017 Jun 22. Erratum in: *Br. J. Psychiatry*, 2017 Dec; 211 (6): 401. PMID: 28642257; PMCID: PMC5537566
7. Jin T., Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Mol. Endocrinol.*, 2008; 22 (11): 2383–2392.
8. Palmer N.D., Hester J.M., An S.S. et al. Resequencing and analysis of variation in the *TCF7L2* gene in African Americans suggests that SNP rs7903146 is the causal diabetes susceptibility variant. *Diabetes*, 2011; 60 (2): 662–668.
9. Cruz M., Valladares-Salgado A., Garcia-Mena J. et al. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res. Rev.*, 2010; 26 (4): 261–270.
10. Wang J., Kuusisto J., Vänttinen M. et al.Variants of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired

glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia*, 2007; 50 (6): 1192–1200.
11. Delgado-Lista J., Perez-Martinez P., García-Rios A. et al. Pleiotropic effects of *TCF7L2* gene variants and its modulation in the metabolic syndrome: from the LIPGENE study. *Atherosclerosis*, 2011; 214 (1): 110–116.
12. Han X., Luo Y., Ren Q. et al. Implication of genetic variants near *SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, FTO, TCF2, KCNQ1*, and *WFS1* in type 2 diabetes in a Chinese population. *BMC Med. Genet.*, 2010; 28 (11): 81.
13. Melzer D., Murray A., Hurst A.J. et al. Effects of the diabetes linked *TCF7L2* polymorphism in a representative older population. *BMC Med.*, 2006; 20 (4): 34.
14. Орлов П.С., Куликов И.В., Устинов С.Н. и др. Ассоциативный анализ некоторых однонуклеотидных полиморфных маркеров сахарного диабета второго типа с инфарктом миокарда // Бюл. СО РАМН, 2011; 5: 19–24.
15. Lukacs K., Hosszufalusi N., Dinya E. et al. The type 2 diabetes-associated variant in *TCF7L2* is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia*, 2012; 55 (3): 689–693. doi: 10.1007/s00125-011-2378-z. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22109281
16. Kang E.S., Kim M.S., Kim C.H. et al. Association of common type 2 diabetes risk gene variants and posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients in Korea. *Transplantation*, 2009 Sep 15; 88 (5): 693–698.
17. Cheng X., Shi L., Nie S. et al. The same chromosome 9p21.3 locus is associated with type 2 diabetes and coronary artery disease in a Chinese Han population. *Diabetes*, 2011; 60 (2): 680–684.
18. Helgadottir A., Thorleifsson G., Magnusson K.P. et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat. Genet.*, 2008; 40 (2): 217–224. Epub 2008 Jan 6.
19. Gori F., Specchia C., Pietri S. et al. Common genetic variants on chromosome 9p21 are associated with myocardial infarction and type 2 diabetes in an Italian population. *BMC Med. Genet.*, 2010; 19 (11): 60.
20. Liu J., Wang L., Qian Y. et al. Analysis of the interaction effect of 48 SNPs and obesity on type 2 diabetes in Chinese Hans. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 2020; 8 (2): e001638. doi: 10.1136/bmjdrc-2020-001638. PMID: 33203726; PMCID: PMC7674088
21. Орлов П.С., Иванощук Д.Е., Михайлова С.В. и др. Исследование ассоциаций новых генетических маркеров сахарного диабета второго типа на Западно-Сибирской популяции европеоидов. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2015; 35 (2): 74–79.
22. Li Y.Y., Wang X.M., Lu X.Z. *KCNQ1* rs2237892 C→T gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Asian population: a meta-analysis of 15,736 patients. *J. Cell Mol. Med.*, 2014; 18 (2): 274–282. doi: 10.1111/jcmm.12185. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24373634; PMCID: PMC3930414
23. Li L., Yin J., Cheng H. et al. Identification of genetic and environmental factors predicting metabolically healthy obesity in children: data from the BCAMS study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016: 101 (4): 1816–1825. doi: 10.1210/jc.2015-3760. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26913634
24. Wen W., Zheng W., Okada Y. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in East Asian-ancestry populations identifies four new loci for body mass index. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; Oct 15; 23 (20): 5492–5504. doi: 10.1093/hmg/ddu248. Epub 2014 May 26. PMID: 24861553; PMCID: PMC4168820
25. Li C., Shen K., Yang M. et al. Association between single nucleotide polymorphisms in *CDKAL1* and *HHEX* and type 2 Diabetes in Chinese Population. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2021; 13: 5113–5123. doi: 10.2147/DMSO.S288587
26. Liju S., Chidambaram M., Mohan V., Radha V. Impact of type 2 diabetes variants identified through genome-wide association studies in early-onset type 2 diabetes from South Indian population. *Genomics Inform.*, 2020; 18 (3): e27. doi: 10.5808/GI.2020.18.3.e27. Epub 2020 Sep 9. PMID: 33017871; PMCID: PMC7560451
27. Staiger H., Stancáková A., Zilinskaite J., Vänttinen M., Hansen T., Marini M.A., Hammarstedt A., Jansson P.A., Sesti G., Smith U., Pedersen O., Laakso M., Stefan N., Fritsche A., Häring H.U. A candidate type 2 diabetes polymorphism near the *HHEX* locus affects acute glucose-stimulated insulin release in European populations: results from the EUGENE2 study. *Diabetes*, 2008; 57 (2): 514–517. doi: 10.2337/db07-1254. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18039816

Сведения об авторах:

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Анна Александровна Гуражева, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalna1@mail.ru

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Information about the authors:

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, chief researcher of the laboratory of preventive medicine, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Anna A. Gurazheva, junior researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, ORCID: 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalna1@mail.ru

Vladimir N. Maximov, doctor of medical sciences, professor, head. laboratory of molecular genetic research, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила *10.11.2021* *Received* *10.11.2021*
Принята к печати *17.12.2021* *Accepted* *17.12.2021*

CC BY 4.0