

Статья поступила в редакцию 24.08.2023 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2023-4-79-86

EDN: LKRIAY

Информация для цитирования:

Минина В.И., Яковлева А.А., Понасенко А.В., Соболева О.А., Торгунакова А.В., Киселева Е.А., Варич Л.А., Толочко Т.А., Веснина А.Д., Тё И.А., Захарова Я.А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ // Медицина в Кузбассе. 2023. №4. С. 79–86.



Минина В.И., Яковлева А.А., Понасенко А.В., Соболева О.А., Торгунакова А.В., Киселева Е.А., Варич Л.А., Толочко Т.А., Веснина А.Д., Тё И.А., Захарова Я.А.

Кемеровский государственный университет,
НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Ожирение является многофакторным заболеванием, и генетическая составляющая занимает важное место в его патогенезе. Одним из наиболее изученных и тесно связанных с моногенным ожирением является ген *FTO* (fat mass and obesity associated). Вместе с этим, большое значение в формировании ожирения у взрослых могут иметь унаследованные варианты генов, связанных с контролем липидного обмена (*ADRB2*, *ADRB3*), с окислением жирных кислот (*PPARG*) и их переносом через клеточные мембраны в клетки кишечника (*FABP2*), с воспалительными процессами (*IL6*, *IL8*, *TNF*, *CRP*, *TLR2*), а также с вариантами генов липопротеина (*LPA*) и лептина (*LEPR*).

Цель исследования – изучить вклад полиморфизма генов *FTO*, *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2*, *PPARG*, *IL6*, *IL8*, *TNF*, *CRP*, *TLR2*, *LPA* и *LEPR* в риск развития ожирения у жителей Кузбасса.

Материалы и методы. Были обследованы 256 человек в возрасте от 45 до 75 лет, проживающих в Кузбассе. Для генотипирования выбрали 14 вариантов в 13 генах: *FTO* rs9939609, *ADRB2* rs1042713, *ADRB3* rs4994, *FABP2* rs1799883, *PPARG* rs1801282, *IL6* rs2229238, *IL18* rs1946518, *CXCL8* rs4073 и rs2227306, *TNF* rs1800629, *CRP* rs1130864, *TLR2* rs3804099, *LPA* rs10455872 и *LEPR* rs1137100.

Результаты. Были выявлены гены, варианты которых статистически значимо связаны с риском развития ожирения (рецессивная модель наследования: *FTO* rs9939609 (ОШ 1.88 95 % ДИ (1.03-3.42) $p = 0.039$) и *IL18* rs1946518 (ОШ 0.44 95% ДИ (0.23-0.88) $p = 0.015$); доминантная модель наследования: *IL6R* rs2229238, ОШ 1.81 95% ДИ (1.10-3.00) $p = 0.02$).

Заключение. В результате проведенного исследования были выявлены ассоциации между унаследованными вариантами генов *FTO*, *IL18*, *IL6R* и риском ожирения у взрослых.

Ключевые слова: ожирение; *FTO*; *IL6R*; *IL18*

Minina V.I., Yakovleva A.A., Ponasenko A.V., Soboleva O.A., Torgunakova A.V., Kisileva E.A., Varich L.A., Tolochko T.A., Vesnina A.D., Te I.A., Zakharova Y.A.

Kemerovo State University,
Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
Federal Coal and Coal Chemistry Research Center,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

GENETIC ASPECTS OF ADULT OBESITY FORMATION

Obesity is a multifactorial disease, and the genetic component occupies an important place in its pathogenesis. One of the most studied and closely associated with monogenic obesity is the *FTO* (fat mass and obesity associated) gene. At the same time, inherited variants of genes related to the control of lipid metabolism (*ADRB2*, *ADRB3*), fatty acid oxidation (*PPARG*) and its transfer across cell membranes into intestinal cells (*FABP2*), inflammatory processes (*IL6*, *IL8*, *TNF*, *CRP*, *TLR2*), as well as variants of lipoprotein (*LPA*) and leptin (*LEPR*) genes may be of great importance in the formation of obesity in adults.

Purpose – to study the contribution of polymorphisms of *FTO*, *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2*, *PPARG*, *IL6*, *IL8*, *TNF*, *CRP*, *TLR2*, *LPA* and *LEPR* genes to the risk of obesity development in Kuzbass residents.

Materials and methods. 256 middle-aged and elderly people living in Kuzbass, an industrial region of Siberia, were examined. 14 variants in 13 genes were selected for genotyping: *FTO* rs9939609, *ADRB2* rs1042713, *ADRB3* rs4994, *FABP2* rs1799883, *PPARG* rs1801282, *IL6* rs2229238, *IL18* rs1946518, *CXCL8* rs4073 and rs2227306, *TNF* rs1800629, *CRP* rs1130864, *TLR2* rs3804099, *LPA* rs10455872 and *LEPR* rs1137100.

Results. Genes whose variants were statistically significantly associated with the risk of developing obesity were identified (recessive inheritance model: *FTO* rs9939609 (OR 1.88 95% CI (1.03-3.42) $p = 0.039$) and *IL18* rs1946518 (OR 0.44 95% CI (0.23-0.88)

$p = 0.015$); dominant inheritance model: *IL6R* rs2229238, OR 1.81 95% CI (1.10-3.00) $p = 0.02$).

Conclusion. This study found associations between inherited variants of *FTO*, *IL18*, *IL6R* genes and risk of obesity in adults.

Key words: obesity; *FTO*; *IL6R*; *IL18*

В настоящее время ожирение признано новой инфекционной «эпидемией». По данным ВОЗ, число людей в мире, страдающих от ожирения или имеющих избыточный вес, достигло отметки в 2 миллиарда. Эпидемиология ожирения в Российской Федерации изучается уже более 30 лет, что позволило сделать вывод о том, что распространенность ожирения остается в нашей стране высокой и год от года увеличивается. У жителей Кемеровской области частота встречаемости абдоминального ожирения в возрастной группе 25-64 года достигает 49,9 % у женщин и 33,1 % у мужчин [1].

По своей природе ожирение является хроническим заболеванием обмена веществ, связанным с избыточным накоплением жировой ткани в организме, и сопровождается воспалением. Это подтверждают экспериментальные исследования на лабораторных животных. При кормлении большим количеством высококалорийной пищи у мышей регистрировалась миграция нейтрофилов и Т-лимфоцитов в жировую ткань на 3-7 дней раньше, по сравнению с макрофагами. Данная особенность характерна для любого воспалительного процесса [2]. Медико-социальное значение проблемы ожирения связано еще и с тем, что лишней вес может не только снижать качество жизни сам по себе, но и является фактором риска развития различных заболеваний: патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета второго типа, стеатоза печени, некоторых видов рака [3].

Известно, что ожирение является многофакторным заболеванием, при котором совместное влияние оказывают образ жизни, окружающая среда и индивидуальная генетическая предрасположенность. Известны моногенные формы ожирения, входящие в состав целого комплекса синдромов (например, синдром Прадера-Вилли или синдром Барде-Бидля), которые проявляются уже в раннем детском возрасте. Некоторые из случаев моногенного ожирения характеризуются только повышенной массой тела. Данная форма ожирения встречается лишь у 5 % пациентов, в то время как большая часть случаев ожирения связана с целым комплексом генов. Результаты полногеномного поиска ассоциаций (англ. genome-wide association studies, GWA study) выявили несколько сотен вариантов различных генов, ассоциированных с развитием ожирения [4]. Однако не все из этих локусов нашли подтверждение в других работах. Также для разных выборок наибольшее влияние на риск развития ожирения оказывают различные генетические варианты. Причем выделяют варианты генов, связанных с развитием ожирения в детском возрасте и у взрослых [5].

Наиболее изучен в данном аспекте ген *FTO* (fat mass and obesity associated). Он оказывает сильное влияние на риск развития ожирения как у европеоидов, так и в группах африканского и азиатского

происхождения. *FTO* стал одним из первых генов, для которых была доказана связь с риском развития ожирения. Исследования на мышах показали локализацию продукта экспрессии данного гена – в гипоталамусе. Вместе с этим, установили, что уровень экспрессии гена регулируется за счет процессов, отвечающих за чувство голода и насыщения [6].

Также интерес для изучения представляют гены-рецепторы, связанные с контролем липидного обмена (*ADRB2* и *ADRB3*), окисление жирных кислот (*PPARG*) и перенос жирных кислот в кишечнике (*FABP2*) группа генов-интерлейкинов, связанных с воспалительными процессами (*IL6*, *IL8*, *TNF*, *CRP*, *TLR2*) [7], и гены, влияющие на работу липопротеина (*LPA*) и лептина (*LEPR*) [8].

Полиморфизм этих генов, потенциально значимых в отношении риска формирования ожирения у жителей России и, в частности, Кемеровской области, остается довольно малоизученным на данный момент.

Цель исследования – изучить вклад полиморфизма генов *FTO*, *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2*, *PPARG*, *IL6*, *IL8*, *TNF*, *CRP*, *TLR2*, *LPA* и *LEPR* в риск развития ожирения у жителей Кузбасса среднего и пожилого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (утверждены Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 2660). Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кемеровского государственного университета. Все обследованные были проинформированы о целях, методах и результатах исследования, заполнили анкету и подписали бланк информированного согласия на участие в исследовании.

Для исследования отобрали группу жителей Кемеровской области из 256 неродственных индивидов в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст 58 лет). В исследование включены 207 мужчин и 49 женщин. Внутри этой выборки индивидов распределили на две группы в зависимости от их индекса массы тела (ИМТ). В группу с ожирением вошли индивиды с ИМТ 30 и более (116 человек). Контрольную группу составили люди с показателем ИМТ менее 30 (144 человека). В контрольной группе оказались 125 мужчин и 19 женщин.

У всех участников исследования в асептических условиях медицинский персонал собирал венозную кровь в стерильные вакутейнеры. ДНК выделяли

методом фенол-хлороформной экстракции. Полученную ДНК использовали для генотипирования 14 полиморфных вариантов 13 генов. Подробная характеристика выбранных полиморфных вариантов представлена в таблице 1.

Генотипирование проводилось с помощью метода ПЦР в режиме реального времени с использованием Taqman зондов на термоциклере для амплификации нуклеиновых кислот C1000 Touch с оптическим модулем CFX96. ПЦР проводилась в планшете на 96 лунок. ПЦР проводилась по следующему протоколу: 10 мин при 95°C (один цикл), 15 с при 95°C (один цикл) и 60 с при 60°C (38 циклов).

Определение частот генотипов (P_i) и аллелей (p_i) проводили по формуле:

$$P_i = N_i / N, \text{ где}$$

$$N_i - \text{число } i\text{-тых генотипов (аллелей),}$$

$$N - \text{объем выборки.}$$

При сравнении частот генотипов и аллелей в группах использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Оценку частоты редкого аллеля, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (χ^2), статистическую значимость различий между группами по частотам аллелей и генотипов для теста χ^2 на гомогенность выборок и значение P-value для теста проводили с помощью доступного онлайн-ресурса <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

Поиск ассоциации полиморфизмов с ожирением осуществлялся с помощью онлайн доступной программы SNPstats (Institut Catala d'Oncologia). Оценка взаимосвязи рассчитывалась в отношении шансов (ОШ) и 95% доверительном интервале (ДИ) для ОШ по пяти моделям наследования (кододоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Наиболее вероятная для каждого конкретного полиморфного сайта модель наследования определена по наименьшему значению информационного критерия Акаике (Akaike's

information criterion – AIC). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при любых генетико-эпидемиологических исследованиях является важным моментом, определяющим успешность поиска генов-кандидатов. В данном исследовании выбор SNP для анализа был основан на следующих принципах: наличие ассоциации с исследуемым признаком по результатам ранее проведенных полногеномных (GWAS) и ассоциативных исследований; регуляторный потенциал (regSNP); влияние на экспрессию генов (eSNP); связь с несинонимическими заменами (nsSNP); частота минорного аллеля в общей выборке не менее 5 %.

Результаты анализа вариантов генов в изученных группах жителей Кемеровской области представлены в таблицах 2-5. Частоты аллелей в группах, дифференцированных в зависимости от наличия ожирения, приведены в таблице 2.

У жителей Кемеровской области наблюдается сходство частот аллелей с распределениями, характерными для европеоидов (по данным www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP, www.ensembl.org и другим открытым источникам).

Прежде чем приступить к анализу ассоциации аллельных вариантов генов-кандидатов с фенотипом ожирения, была проведена проверка соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Для общей выборки жителей Кемеровской области были получены следующие результаты: *FTO* rs9939609 ($P_{X-B} = 0.02$), *ADRB2* rs1042713 ($P_{X-B} = 0.49$), *ADRB3* rs4994 ($P_{X-B} = 0.09$), *FABP2* rs1799883 ($P_{X-B} = 0.88$), *PPARG* rs1801282 ($P_{X-B} = 0.18$), *IL6* rs2229238 ($P_{X-B} = 0.71$), *IL18* rs1946518 ($P_{X-B} = 0.18$), *CXCL8* rs4073 ($P_{X-B} = 0.26$) и rs2227306 ($P_{X-B} =$

Таблица 1
Характеристика выбранных для исследования полиморфных вариантов
Table 1
Characterization of polymorphic variants selected for the study

Ген	SNP	Локализация	Замена нуклеотидов
<i>FTO</i>	rs9939609	chr16:53786615	T > A
<i>ADRB2</i>	rs1042713	chr5:148826877	G > A
<i>ADRB3</i>	rs4994	chr8:37966280	C > T
<i>FABP2</i>	rs1799883	chr4:119320747	A > G
<i>PPARG</i>	rs1801282	chr3:12351626	C > G
<i>IL6R</i>	rs2229238	chr3:12351626	C > G
<i>CXCL8</i>	rs4073	chr4:73740307	A > T
<i>CXCL8</i>	rs2227306	chr4:73741338	C > T
<i>IL18</i>	rs1946518	chr11:112164735	T > G
<i>TNFα</i>	rs1800629	chr6:31575254	G > A
<i>CRP</i>	rs1130864	chr1:159713301	G > A
<i>LPA</i>	rs10455872	chr6:160589086	A > G
<i>LEPR</i>	rs1137100	chr1:65570758	A > G
<i>TLR2</i>	rs3804099	chr4:153703504	T > C

Таблица 2
Частоты аллелей в исследуемых группах
Table 2
Allele frequencies in the studied groups

Ген	Аллель	Частота в группе лиц		χ^2	p
		без ожирения n (%)	с ожирением n (%)		
FTO	T	161 (60)	106 (50)	4.933	0.026
	A	107 (40)	108 (50)		
ADRB2	G	152 (57)	140 (65)	3.419	0.064
	A	116 (43)	74 (35)		
ADRB3	T	244 (91)	197 (92)	0.053	0.817
	C	24 (9)	17 (8)		
FABP2	G	177 (66)	151 (71)	0.918	0.338
	A	91 (34)	63 (29)		
PPARG	C	226 (84)	181 (85)	0.005	0.943
	G	42 (16)	32 (15)		
IL6R	C	189 (71)	135 (63)	2.66	0.102
	T	79 (29)	79 (37)		
CXCL8 (rs4073)	A	140 (52)	102 (48)	0.822	0.364
	T	128 (48)	112 (52)		
CXCL8 (rs2227306)	C	145 (54)	125 (58)	0.729	0.393
	T	123 (46)	89 (42)		
TNF α	G	237 (88)	187 (87)	0.045	0.832
	A	31 (12)	27 (13)		
CRP	G	187 (70)	150 (70)	0.001	0.974
	A	81 (30)	64 (30)		
LPA	A	256 (96)	200 (93)	0.63	0.427
	G	12 (4)	14 (7)		
LEPR	A	186 (69)	152 (71)	0.082	0.774
	G	82 (31)	62 (29)		
IL18	G	150 (56)	134 (63)	1.906	0.167
	T	118 (44)	80 (37)		
TLR2	T	175 (65)	130 (61)	0.874	0.349
	C	93 (35)	84 (39)		

0.93), *TNF* rs1800629 ($P_{X-B} = 0.70$), *CRP* rs1130864 ($P_{X-B} = 0.63$), *TLR2* rs3804099 ($P_{X-B} = 0.30$), *LPA* rs10455872 ($P_{X-B} = 0.16$) и *LEPR* rs1137100 ($P_{X-B} = 0.25$).

Распределение частот генотипов в изученных группах представлено в таблице 3.

Согласно полученным данным, для проанализированных локусов статистически значимых отличий распределений частот генотипов выявлено не было [ген *IL18* rs1946518, $p = 0.049$ – с учетом поправки на множественные сравнения (поправка Бонферрони) отличия следует признать не значимыми].

Однако в результате анализа различных моделей наследования (с помощью программы SNPstats) были выявлены 3 полиморфных варианта, ассоциированных с риском развития ожирения (однолокусные эффекты): *FTO* (ОШ 1.88 95% ДИ (1.03-3.42) $p = 0.039$) по рецессивной модели наследования; *IL6R* (ОШ 1.81 95% ДИ (1.10-3.00) $p = 0.02$) по доминантной модели наследования; *IL18* (ОШ 0.44 95% ДИ (0.23-0.88) $p = 0.015$) по рецессивной модели наследования. Более подробная информация представлена в таблице 4.

При изучении значимости выбранных полиморфных вариантов отдельно у мужчин были обнаружены три ассоциации: *FTO* (ОШ 2.08 95% ДИ (1.04-4.15) $p = 0.037$) для рецессивной модели наследования; *IL6R* (ОШ 1.98 95% ДИ (1.12-3.51) $p = 0.018$) для доминантной модели наследования; *IL18* (ОШ 0.43 95% ДИ (0.20-0.91) $p = 0.022$) для рецессивной модели наследования. Более подробная информация представлена в таблице 5.

При статистической обработке данных, полученных для групп женщин, статистически значимых ассоциаций не обнаружили.

Важно отметить, что результаты ассоциативных исследований, полученные в группе мужчин, также можно рассматривать, как требующие дополнительной верификации на большей по объему выборке, т.к. наблюдаемый уровень значимости отличий не проходит через известные поправки на множественные сравнения (например, критерий Бонферрони или FDR). Однако эти результаты позволяют отметить некоторые общие важные тенденции.

Согласно данным литературы известно, что ген *FTO* связан с регуляцией расхода энергии и потре-

Таблица 3
Частоты генотипов в исследуемых группах
Table 3
Genotype frequencies in the studied groups

Ген	Генотип	Частота в группе лиц	Частота в группе лиц	χ^2	p
		без ожирения n (%)	с ожирением n (%)		
FTO	T/T	52 (39)	31 (29)	4.155	0.085
	T/A	58 (43)	44 (41)		
	A/A	25 (19)	32 (30)		
ADRB2	G/G	45 (34)	46 (43)	2.998	0.223
	G/A	62 (46)	48 (45)		
	A/A	27 (20)	13 (12)		
ADRB3	T/T	112 (83)	91 (85)	0.084	0.951
	T/C	20 (15)	15 (14)		
	C/C	3 (2)	1 (1)		
FABP2	G/G	60 (44)	53 (50)	0.632	0.729
	G/A	59 (44)	45 (42)		
	A/A	16 (12)	9 (8)		
PPARG	C/C	95 (71)	75 (70)	1.037	0.595
	C/G	36 (27)	32 (30)		
	G/G	3 (2)	0 (0)		
IL6R	C/C	75 (52)	42 (38)	4.745	0.093
	C/T	56 (39)	58 (52)		
	T/T	13 (9)	12 (11)		
CXCL8 (rs4073)	A/A	44 (31)	26 (23)	1.349	0.51
	A/T	65 (45)	54 (48)		
	T/T	35 (24)	32 (29)		
CXCL8 (rs2227306)	C/C	42 (29)	37 (33)	1.147	0.563
	C/T	70 (49)	57 (51)		
	T/T	32 (22)	18 (16)		
TNF α	G/G	115 (80)	83 (74)	2.549	0.279
	G/A	26 (18)	29 (26)		
	A/A	3 (2)	0 (0)		
CRP	G/G	71 (49)	54 (48)	0.025	0.988
	G/A	61 (42)	49 (44)		
	A/A	12 (8)	9 (9)		
LPA	A/A	131 (91)	98 (88)	0.896	0.639
	A/G	13 (9)	12 (11)		
	G/G	0 (0)	2 (2)		
LEPR	A/A	72 (50)	57 (51)	0.017	0.991
	A/G	57 (40)	43 (38)		
	G/G	15 (10)	12 (11)		
IL18	G/G	51 (35)	42 (38)	5.148	0.049
	G/T	58 (40)	56 (50)		
	T/T	35 (24)	14 (12)		
TLR2	T/T	60 (42)	42 (38)	0.422	0.809
	T/C	63 (44)	50 (45)		
	C/C	21 (15)	20 (18)		

бления пищи, а наивысший уровень экспрессии данного гена отмечается в гипоталамусе. В соответствии с данными о локализации, у носителей рискованного аллеля полиморфного варианта rs9939609 отмечается изменение в потреблении пищи: на 505 кДж и 1231 кДж выше у обладателей аллеля А и генотипа АА, по сравнению с носителями гомозиготы ТТ, соответственно. Такие данные могут частично объяснить причину в разнице массы тела у носителей аллелей А и Т [9]. Данное предположение подтвержда-

ется исследованием массы тела и метаболических параметров у 152 человек после 3 месяцев гипокалорийной диеты. После диеты у носителей аллеля Т: вес, окружность талии, холестерин, инсулин и оценка модели гомеостаза снизились меньше, по сравнению с испытуемыми, имеющими аллель А [10]. В одном из мета-анализов, включивших в себя данные 5418 человек, авторами выявлена статистически значимая ассоциация rs9939609 гена *FTO* только у мужчин [11].

Таблица 4
Ассоциации полиморфизма генов с ожирением
Table 4
Associations of gene polymorphisms with obesity

Ген	Модель	Генотип	Группа лиц без ожирения n (%)	Группа лиц с ожирением n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
<i>FTO</i>	Рецессивная	T/T-T/A	110 (81.5 %)	75 (70.1 %)	1.00	0.03
		A/A	25 (18.5 %)	32 (29.9 %)	1.88 (1.03-3.42)	
<i>IL6R</i>	Доминантная	C/C	75 (52.1 %)	42 (37.5 %)	1.00	0.02
		T/C-T/T	69 (47.9 %)	70 (62.5 %)	1.81 (1.10-3.00)	
<i>IL18</i>	Рецессивная	G/G-T/G	109 (75.7 %)	98 (87.5 %)	1.00	0.02
		T/T	35 (24.3 %)	14 (12.5 %)	0.44 (0.23-0.88)	

Таблица 5
Ассоциации полиморфизмов с ожирением у мужчин
Table 5
Associations of polymorphisms with obesity in men

Ген	Модель	Генотип	Группа лиц без ожирения n (%)	Группа лиц с ожирением n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
<i>FTO</i>	Рецессивная	T/T-T/A	98 (83.8 %)	57 (71.2 %)	1.00	0.04
		A/A	19 (16.2 %)	23 (28.8 %)	2.08 (1.04-4.15)	
<i>IL6R</i>	Овердоминантная	C/C-T/T	77 (61.6 %)	36 (43.9 %)	1.00	0.01
		T/C	48 (38.4 %)	46 (56.1 %)	2.05 (1.16-3.61)	
<i>IL18</i>	Рецессивная	G/G-T/G	92 (73.6 %)	71 (86.6 %)	1.00	0.02
		T/T	33 (26.4 %)	11 (13.4 %)	0.43 (0.20-0.91)	

Генотип *FTO* AA связан с повышенным ИМТ и с увеличением антропометрических показателей у мужчин и у женщин. Однако генотип AA полиморфизма rs9939609 оказался ассоциирован с избыточным весом и ожирением у мужчин вне зависимости от возраста. У женщин статистически значимое подтверждение ассоциации rs9939609 с повышенным ИМТ было обнаружено только после дополнительной поправки на менопаузу [12]. В исследовании, проведенном в Польше на выборке из 414 мужчин и 683 женщин, было обнаружено, что у мужчин, имеющих аллель А, ИМТ, а также окружность талии и отношение объема талии и объему бедер значительно выше при сравнении с носителями аллеля Т [13].

Интерлейкин 6 (IL-6) является цитокином, который секретирует макрофаги, адипоциты, но есть и другие источники, включая скелетные мышцы, фибробласты и эндотелиальные клетки. Данный интерлейкин влияет на липидный обмен и является регулятором массы тела, вследствие чего потенциально связан с ожирением. Проводятся исследования, посвященные оценке изменений экспрессии рецептора *IL-6R* в жировой ткани. По данным некоторых исследований, у индивидов, имеющих лишний вес, отмечалась повышенная экспрессия *IL-6R* ($103,8 \pm 4,807$) в жировой ткани по сравнению с людьми с нормальной массой тела ($68,06 \pm 4,179$; $P < 0,0001$). Также повышенная экспрессия *IL-6R* положительно коррелировала с индексом массы тела ($r = 0,80$; $P < 0,0001$) [14].

Интерлейкин 18 (*IL-18*) – это плеiotропный цитокин. Он участвует в регуляции врожденного и приобретенного иммунного ответа. *IL-18* вырабатывается различными клетками, включая дендритные клетки и макрофаги. Данный цитокин представляет интерес в качестве маркера развития метаболического синдрома, поскольку он связан с выработкой TNF α , который тесно связан с повышенной массой тела. По данным исследования из Ирана [15], данный ген также может быть рассмотрен в качестве маркера ожирения и метаболического синдрома. Исследование из Германии определяет *IL-18* как важный маркер для определения предрасположенности к развитию метаболического синдрома у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У женщин с ожирением обнаружили повышенный уровень *IL-18* в плазме крови по сравнению с женщинами, имеющими нормальный вес. При потере веса у испытуемых наблюдалось и снижение уровня *IL-18*. Для жителей Европы было установлено повышение концентрации *IL-18*, триглицеридов, глюкозы и инсулина в сыворотке крови при наличии у индивида повышенного индекса массы тела, что подтверждает вовлеченность *IL-18* в патогенез ожирения и метаболического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые для жителей Кузбасса был выполнен молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов *FTO*, *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2*, *PPARG*,

IL6, IL8, TNF α , CRP, TLR2, LPA и *LEPR* в связи с потенциальным риском ожирения (по критерию ИМТ выше 30). Согласно полученным данным, варианты генов иммунного ответа (*IL6R* rs2229238, *IL18* rs1946518), а также гена, связанного с регуляцией пищевого поведения (*FTO* rs9939609), могут быть связаны с риском развития ожирения у взрослых жителей Кузбасса. Учитывая многофакторную природу ожирения, безусловно важно, помимо генетических особенностей, учитывать уровень физической активности, особенности пищевого поведения, коморбидные состояния и другие факторы.

Тем не менее, полученные в результате проведения данной работы результаты могут быть полезны для дальнейшей разработки системы оценки риска ожирения у взрослого населения Кузбасса и для

формулирования соответствующих индивидуальных рекомендаций.

Данные об источниках финансирования, описываемых в статье исследований

Данное исследование выполнено при поддержке Программы развития Научно-образовательного центра мирового уровня «Кузбасс» (№ 581/10 от 07.12.2020), проект «Изучение особенностей ген-генных взаимодействий у жителей Кемеровской области, больных ожирением».

Информация о возможном конфликте интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Alfyorova VI, Mustafina SV. Obesity prevalence in adult population of Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022; 19(1): 96-105. Russian (Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции российской федерации (обзор литературы) //Ожирение и метаболизм. 2022. № 19(1). С. 96-105.)
- Pavlova ZSh, Golodnikov AI. Obesity = inflammation. Pathogenesis. What is the men's threat? *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2020; 11(4): 6-23. Russian (Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? //Медицинский вестник Юга России. 2020. № 11(4). С. 6-23.) DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23
- Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Canales FJR, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020; 151(1): 11-21. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR1768_17
- Farooqi IS. Monogenic human obesity syndromes. *Handb Clin Neurol*. 2021; 181: 301-310. DOI: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00022-1
- Borodina SV, Gapparova KM, Zainudinov ZM, Grigoryan OH. Genetic predictors of obesity development. *Obesity and Metabolism*. 2016; 13(2): 7-13. Russian (Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения //Ожирение и метаболизм. 2016. № 13(2). С. 7-13.)
- Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 1-54. DOI: 10.3390/ijms20030649
- Cao X, Huo P, Li W, Li P, He L, Meng H. Interactions among moderate/severe periodontitis, ADIPOQ-rs1501299, and LEPR-rs1137100 polymorphisms on the risk of type 2 diabetes in a Chinese population. *Arch Oral Biol*. 2019; 103: 26-32. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.05.014
- Zhao X, Yang Y, Sun BF, Zhao Y-L, Yang Y-G. FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr Diab Rep*. 2014; 14(5): 1-9. DOI: 10.1007/s11892-014-0486-0
- de Luis DA, Aller R, Conde R, Izaola O, Sagrado MG, Sanz JC. The rs9939609 gene variant in FTO modified the metabolic response of weight loss after a 3-month intervention with a hypocaloric diet. *J Investig Med*. 2013; 61(1): 22-26. DOI: 10.2310/JIM.0b013e318276161d
- Sobalska-Kwapis M, Suchanecka A, Słomka M, Siewierska-Górska A, Kępa E, Strapagiel D. Genetic association of FTO/IRX region with obesity and overweight in the Polish population. *PLoS One*. 2017; 12(6): 1-17. DOI: 10.1371/journal.pone.0180295
- Piwonska AM, Cicha-Mikolajczyk A, Sobczyk-Kopciol A, Piwonski J, Drygas W, Kwasniewska M, et al. Independent association of FTO rs9939609 polymorphism with overweight and obesity in Polish adults. Results from the representative population-based WOBASZ study. *J Physiol Pharmacol*. 2022; 73(3): 395-402. DOI: 10.26402/jpp.2022.3.07
- Zdrojowy-Welna A, Bednarek-Tupikowska G, Zatońska K, Kolačkov K, Jokieli-Rokita A, Bolanowski M. The association between FTO gene polymorphism rs9939609 and obesity is sex-specific in the population of PURE study in Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2020; 29(1): 25-32. DOI: 10.17219/acem/111811
- Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R. Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. *PLoS One*. 2015; 10(7): 1-17. DOI: 10.1371/journal.pone.0133494
- Aghajani R, Saeidi M, Amirani T, Marjani M, Amirani AH, Tabib AA, Marjani A. Genetic polymorphisms -137 (G > C) (rs187238) and -607 (C > A) (rs1946518) and serum level of interleukin 18 in Fars ethnic groups with metabolic syndrome in Northern Iran. *Arch Physiol Biochem*. 2022; 128(6): 1596-1602. DOI: 10.1080/13813455.2020.1784954
- Fatima SS, Jamil Z, Abidi SH, Nadeem D, Bashir Z, Ansari A. Interleukin-18 polymorphism as an inflammatory index in metabolic syndrome: A preliminary study. *World J Diabetes*. 2017; 8(6): 304-310. DOI: 10.4239/wjdv8.i6.304

Сведения об авторах:

МИНИНА Варвара Ивановна, доктор биол. наук, зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО КемГУ; гл. науч. сотрудник лаборатории цитогенетики, ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: vminina@mail.ru

ЯКОВЛЕВА Анастасия Александровна, очный аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: asya-keмеровo2012@ya.ru

ПОНАСЕНКО Анастасия Валерьевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией геномной медицины, ФГБУН НИИ КПССЗ Минобрнауки России, г. Кемерово, Россия. E-mail: PonaAV@kemcardio.ru

СОБОЛЕВА Ольга Александровна, ведущий инженер-технолог лаборатории онкогеномики, ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: soboleva.olga88@ya.ru

ТОРГУНАКОВА Анастасия Владимировна, ведущий инженер-технолог лаборатории онкогеномики, ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: a.vryzhkova@yandex.ru

КИСЕЛЕВА Елена Александровна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой стоматологии общей практики, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: taristom@yandex.ru

ВАРИЧ Лидия Александровна, канд. биол. наук, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: varich2002@mail.ru

ТОЛОЧКО Татьяна Андреевна ст. преподаватель кафедры морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: totat@list.ru

ВЕСНИНА Анна Дмитриевна, мл. науч. сотрудник лаборатории биотестирования природных нутрицевтиков, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: koledockop1@mail.ru

ТЁ Игорь Анатольевич, доктор мед. наук, профессор кафедры стоматологии общей практики, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: teelena@mail.ru

ЗАХАРОВА Яна Александровна, канд. биол. наук, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО КемГУ; ст. науч. сотрудник лаборатории онкогеномики, ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: yasavchenko@yandex.ru

Information about authors:

MININA Varvara Ivanovna, doctor of biological sciences, head of the department of genetics and fundamental medicine, Kemerovo State University; chief researcher, laboratory of cytogenetics, Federal Coal and Coal Chemistry Research Center SB of RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: vminina@mail.ru

YAKOVLEVA Anastasia Aleksandrovna, full-time graduate student of the department of genetics and fundamental medicine, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: asya-keмеровo2012@ya.ru

PONASENKO Anastasia Valerievna, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genomic medicine, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: PonaAV@kemcardio.ru

SOBOLEVA Olga Aleksandrovna, leading engineer-technologist of the laboratory of oncogenomics, Federal Coal and Coal Chemistry Research Center SB of RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: soboleva.olga88@ya.ru

TORGUNAKOVA Anastasia Vladimirovna, leading process engineer of the laboratory of oncogenomics, Federal Coal and Coal Chemistry Research Center SB of RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: a.vryzhkova@yandex.ru

KISELEVA Elena Aleksandrovna, doctor of medical sciences, docent, head of the department of general dentistry, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: taristom@yandex.ru

VARICH Lidiya Aleksandrovna, candidate of biological sciences, docent, department of genetics and fundamental medicine, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: varich2002@mail.ru

TOLOCHKO Tatyana Andreevna, senior lecturer of the department of morphology and forensic medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: totat@list.ru

VESNINA Anna Dmitrievna, junior researcher at the laboratory for biotesting of natural nutraceuticals, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: koledockop1@mail.ru

TYO Igor Anatolyevich, doctor of medical sciences, professor of the department of general dentistry, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: teelena@mail.ru

ZAKHAROVA Yana Aleksandrovna, candidate of biological sciences, docent, department of genetics and fundamental medicine, Kemerovo State University; senior researcher, laboratory of oncogenomics, Federal Coal and Coal Chemistry Research Center SB of RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: yasavchenko@yandex.ru

Корреспонденцию адресовать: ЯКОВЛЕВА Анастасия Александровна, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6, ФГБОУ ВО КемГУ.
E-mail: asya-keмеровo2012@ya.ru