

ГЕНЕТИКА

УДК 575.1

DOI: 10.17072/1994-9952-2021-2-119-127.

А. Х. Абд Али<sup>а</sup>, О. В. Бочарова<sup>б</sup>, Т. П. Шкурат<sup>а</sup>, М. А. Шкурат<sup>с</sup>, М. А. Амелина<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>б</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>с</sup> ООО «Наука», Ростов-на-Дону, Россия

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ *Ser447Ter* ГЕНА *LPL* И *rs9939609* ГЕНА *FTO* С ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПОПУЛЯЦИИ РОСТОВА-НА-ДОНУ**

Цель исследования – изучение ассоциации полиморфизмов *Ser447Ter* (C-G) гена *LPL* и *rs9939609* гена *FTO* с ожирением у детей и подростков Ростовской обл. (Россия). В исследовании «случай-контроль» изучена взаимосвязь полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO* и *Ser447Ter* (*S447X*) гена *LPL* с ожирением у 520 детей и подростков обоего пола в возрасте от 3 до 18 лет: основную группу составили 370 детей и подростков с ожирением, а контрольную – 150 детей и подростков без ожирения. Генотипирование полиморфизмов выполнено с использованием ПЦР-аллель-специфичных праймеров. Полиморфизмы генов *FTO* (*rs9939609*) и *LPL* (*Ser447Ter*) в образцах донорской ДНК были типизированы электрофоретическим методом с применением коммерческих тест-систем компании «Литех» (Россия). Выявлена связь полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* с ожирением, установлены различия ( $p < 0.05$ ) между основной и контрольной группами по частоте встречаемости генотипа *AA* ( $p = 0.0079$ ) и аллеля *A* ( $p = 0.005$ ; OR 0.67; 95% CI 0.51–0.88) полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*. Определены комбинации генотипов с повышенным и пониженным риском ожирения в детской и подростковой популяции г. Ростова-на-Дону. Показаны антагонистические взаимоотношения полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO* и *Ser447Ter* гена *LPL*. С использованием метода MDR установлены комбинации генотипов с повышенным и пониженным риском ожирения в детской и подростковой популяции г. Ростова-на-Дону.

**Ключевые слова:** *LPL Ser447Ter*; *FTO rs9939609*; дети и подростки; ожирение.

А. Н. Abd Ali<sup>а</sup>, О. В. Bocharova<sup>б</sup>, Т. П. Shkurat<sup>а</sup>, М. А. Shkurat<sup>с</sup>, М. А. Amelina<sup>а</sup>

<sup>а</sup> South Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>б</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>с</sup> ООО «Science», Rostov-on-Don, Russian Federation

**Association of *Ser447Ter* polymorphisms of the *LPL* gene and *rs9939609* of the *FTO* gene with obesity in children and adolescents in the Rostov-on-Don population**

The aim of this study was to study the correlation between the *Ser447ter* (C-G) polymorphisms of the *LPL* gene and *rs9939609* of the *FTO* gene and obesity in children and adolescents of the Rostov region (Russia). A case-control study examined the relationship between the *rs9939609* polymorphisms of the *FTO* gene and *Ser447Ter* (*S447X*) of the *LPL* gene with obesity in 520 children and adolescents of both sexes aged 3 to 18 years: the main group consisted of 370 obese children and adolescents, and the control group - 150 children and adolescents without obesity. Genotyping of polymorphisms T / A *rs9939609* of the *FTO* gene and C / G *Ser447Ter* of the *LPL* gene was performed using PCR- allele-specific primers. Polymorphisms of the *FTO rs9939609* and *LPL Ser447Ter* genes in donor DNA samples were typed by the electrophoretic method using commercial test systems from the Litekh research and production company (Russia). The relationship between the *rs9939609* polymorphism of the *FTO* gene and obesity was revealed, differences ( $P < 0.05$ ) were established between the main and control groups in the frequency of occurrence of the *AA* genotype ( $P = 0.0079$ ) and allele *A* ( $P = 0.005$ ; OR 0.67; 95% CI 0.51–0.88) of the *rs9939609* polymorphism of the *FTO* gene. Combinations of genotypes with increased and decreased risk of obesity in the child and adolescent population of Rostov-on-Don were determined. Antagonistic relationships between the *rs9939609* polymorphisms of the *FTO* gene and *Ser447Ter* of the *LPL* gene are shown. Using the MDR method, combinations of genotypes with an increased and decreased risk of obesity in the child and adolescent population of Rostov-on-Don were established.

**Key words:** *LPL Ser447Ter*; *FTO rs9939609*; children and adolescents; obesity.

Распространенность ожирения возросла в 3 раза за последние 50 лет [Organization, 2016]. В мире более 1 млрд взрослых имеют избыточный вес и почти 300 млн – диагноз ожирения [Lin et al.,

2017]. Ожирение является серьезной медицинской и экономической проблемой, поскольку повышает риск развития гипертонии, сахарного диабета и ряда других заболеваний [Velazquez, Arovian, 2018]. В настоящее время установлено, что причинами ожирения, кроме нарушения пищевого поведения и малоподвижного образа жизни, является и генетическая предрасположенность [Goodarzi, 2018]. При этом наиболее распространенными являются полигенные варианты ожирения.

В настоящее время установлен ряд полиморфизмов генов, связанных с риском ожирения. Среди них наиболее исследованы полиморфизмы гена *FTO*, который расположен в хромосоме 16 (16q12.2); его мРНК экспрессируется в основном в гипоталамусе. Ген *FTO* участвует в регуляции пищевого поведения посредством его влияния на нейромодуляторные системы. Несмотря на то, что выявлена связь между однонуклеотидными полиморфизмами *FTO* (*SNP*) и ожирением, однако полиморфные участки этого гена различаются в разных популяциях [Ehrlich, Friedenber, 2016]. В том числе, среди значительных генетических факторов риска ожирения называют носительство полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*: аллель *A* и генотип *AA* связывают с избыточной массой тела [Al-Serri et al., 2018; Mozafarizadeh et al., 2019; Priliani et al., 2020].

Другим геном, определяющим повышенный риск ожирения, является ген липопротеинлипазы (*LPL*), играющий ключевую роль в метаболизме липопротеинов [Eshghinia et al., 2014; Baturin et al., 2016]. Липопротеинлипаза гидролизует триглицериды в липопротеинах на две жирные кислоты и одну молекулу моноацилглицерина [Mead et al., 2002]. Ген *LPL* расположен в хромосоме 8p22, кодирует белок 448 аминокислот. Установлены высокая степень вариабельности последовательности гена *LPL*, неравновесие связей по сцеплению разных полиморфизмов гена *LPL* (*Ser447Ter* (*S447X*) и *HindIIH*) [Humphries et al., 1998]. В различных популяциях исследуется связь полиморфизмов гена *LPL* с заболеваниями, связанными с дислипидемией. В том числе показано, что полиморфизм *Ser447(Ter)* гена *LPL*, вызванный трансверсией цитозина на гуанин (C1791G), влияет на захват клеточными рецепторами липопротеинов [Stocks et al., 1992]; генотип *rs238-GG-GC* значительно связан с повышением уровня триглицеридов по сравнению с генотипом *CC* [Emamian et al., 2015].

В данном исследовании изучали связь между полиморфизмами *LPL Ser447-Ter* и *FTO rs9939609* при ожирении в детской и подростковой популяции г. Ростова-на-Дону.

## Материалы и методы

В исследовании «случай-контроль» изучена взаимосвязь полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO* и *Ser447Ter* (*S447X*) гена *LPL* с ожирением у детей и

подростков, проживающих в г. Ростове-на-Дону. Обследование проводили в Медицинском центре «Наука» (г. Ростов-на-Дону, Россия); изучение генотипов осуществляли на кафедре генетики Южного федерального университета.

В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этическими принципами научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2000 г.), а также «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все исследования проводились с информированного согласия опрошенных волонтеров (утверждено приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 266).

В обследовании приняли участие 520 детей и подростков обоего пола в возрасте от 3 до 18 лет. Основную группу составили 370 детей и подростков с ожирением, а контрольную – 150 детей и подростков без ожирения. Индекс массы тела (ИМТ) использовался в качестве основного критерия отбора добровольцев для исследования: дети и подростки с ИМТ > 30 составили группу с ожирением (основная группа), контрольную группу составили дети и подростки без ожирения (ИМТ < 20). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и этнической принадлежности.

Молекулярно-генетические исследования проводили методом аллель-специфичной ПЦР. Для анализа использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови. Аллельные варианты гена *FTO* (*rs99305069*) и гена *LPL* (*Ser447Ter*) изучали с помощью набора реагентов SNP-Express (Литех, Россия). Анализ основан на реакциях амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Продукты амплификации разделяли горизонтальным электрофорезом в 3%-ном агарозном геле. Чистоту образцов ДНК проверяли на спектрофотометре NanoDrop 2000c (Termo Scientific, USA).

Для оценки ген-генных взаимоотношений использовали метод снижения размерности – MDR (Multifactor Dimensionality Reduction). Мультилокусные генотипы были объединены в группы высокого и низкого риска для сведения предикторов генотипа к одному измерению. После получения набора моделей для определения наилучшей общей из них использовали индексы сбалансированной точности тестирования (ТВА) и согласованности перекрестной валидации (СVC). Коррекцию на множественные сравнения проводили с использованием пермутационного теста. Статистически значимыми считали модели с уровнем значимости  $p < 0.05$  [Hahn et al., 2003]. Оценку характера и силы межгенных взаимоотношений и их визуализацию проводили с помощью метода MDR.

Соответствие эмпирического распределения генотипов и аллельных вариантов/генотипов генов

*LPL* и *FTO* теоретически ожидаемому распределению при равновесии Харди-Вайнберга анализировали с использованием  $\chi^2$  теста. Была проведена коррекция для непрерывности и расчета соотношения шансов и 95% доверительного интервала (95% CI). Для определения риска ожирения, связанного с аллелями риска, проводили расчет связи между генотипом и аллелем ожирения с использованием отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (CI), где непараметрические данные выражали с помощью компьютерной программы WinPeri версии 11.655 с использованием  $\chi^2$  теста и критерия Фишера. Значимые вариации частоты генотипов и аллелей рассчитывали с помощью метода Харди-Вайнберга.

### Результаты исследования

Известно, что совместное присутствие нескольких аллельных вариантов генов, кодирующих функционально связанные белковые молекулы, может привести к формированию нового фенотипа вследствие незначительных, но взаимосвязанных изменений в функционировании генома и протеома. В ходе проведения анализа методом MDR выявлена модель межгенных взаимодействий, которая демонстрирует связь этих взаимоотношений полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO* и *Ser447ter* гена *LPL* с развитием ожирения ( $p = 0.0013$ ). Точность предсказания модели (ТВА) составила 57%, показатель согласованности модели (CVC) 10/10 (воспроизводимость 100%). При взаимодействии генов, входящих в данную модель, риск развития ожирения повышен (OR=1.903; 95% CI (1.282–2.825)).

При анализе взаимодействия полиморфных локусов гена *FTO* и гена *LPL*, ассоциированных с ожирением, установлены комбинации пяти сочетанных генотипов повышенного риска и двух - пониженного риска ожирения (рис. 1). У детей и подростков рисковыми являются сочетания генотипов *TT*, *AT* (*rs9939609*, *FTO*) и *CC*, *CG* (*Ser447Ter*, *LPL*), а также *AA* (*rs9939609*, *FTO*) и *GG* (*Ser447Ter*, *LPL*).

При анализе взаимодействия полиморфных ло-

кусов гена *FTO* и гена *LPL*, ассоциированных с ожирением, установлены комбинации пяти сочетанных генотипов повышенного риска и двух - пониженного риска ожирения (рис. 1). У детей и подростков рисковыми являются сочетания генотипов *TT*, *AT* (*rs9939609*, *FTO*) и *CC*, *CG* (*Ser447Ter*, *LPL*), а также *AA* (*rs9939609*, *FTO*) и *GG* (*Ser447Ter*, *LPL*).

На рисунке 2 представлен граф, иллюстрирующий характер и силу межгенных взаимоотношений полиморфных вариантов *Ser447Ter C>G* гена *LPL* и *re9939609 T>A* гена *FTO* у детей и подростков с ожирением. Интересно, что характер взаимодействия *FTO re9939609 T>A* и *LPL Ser447Ter C>G* - выраженный антагонистичный (цвет линии синий).

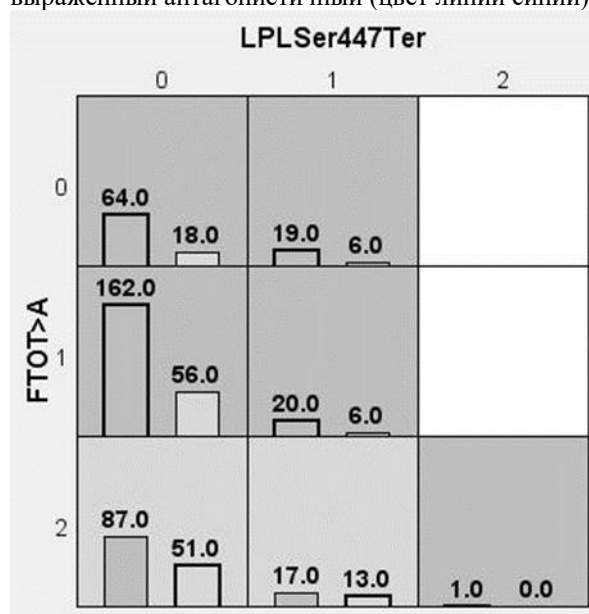


Рис. 1. Распределение частот двухлокусных генотипов генов *FTO re9939609 T>A* и *LPL Ser447Ter C>G* среди детей и подростков обеих групп с ожирением.

Темно-серые ячейки – генотипы повышенного риска, светло-серые – пониженного риска, белые – сочетание комбинаций генотипов отсутствуют, левые столбики в ячейках – число обследованных с ожирением, правые – число обследованных контрольной группы; 0 – гомозиготы по первому аллелю, 1 – гетерозиготы, 2 – гомозиготы по второму аллелю



Рис. 2. Граф межгенных взаимодействий *FTO re9939609 T>A* и *LPL Ser447Ter C>G* при развитии ожирения у детей и подростков.

Информационная ценность маркеров представлена на вершинах, а информационная ценность взаимодействия для пары локусов – на линии, где сила и направленность взаимодействия выражены в процентах энтропии

Далее проведен анализ распределения частот генотипов *LPL Ser447Ter* и *FTO rs9939609* у детей и подростков контрольной группы и страдающих

ожирением. Частота генотипа *TT* в группе с ожирением была выше (22.4%), чем в контрольной группе (17.3%). Тем не менее, значимая взаимо-

связь была установлена между полиморфизмом *rs9939609* гена *FTO* и выявленными группами риска ожирения ( $\chi^2 = 9.965$ ,  $P = 0.0079$ ).

При анализе распределения частоты генотипов полиморфного локуса *Ser447Ter* гена *LPL* показано, что генотип *CC* был у 313 детей и подростков с ожирением (84.6%), у 15.1% – генотип *CG*, у 0.3% – *GG* генотип. В контрольной группе частота встречаемости генотипа *CC* составила 83%, генотипа *CG* – 16.7%, генотип *GG* в этой группе не встречался. Связи полиморфного локуса *Ser447Ter* гена *LPL* с ожирением не было установлено ( $\chi^2 = 0.586$ ;  $p > 0.05$ ).

При анализе данных рецессивной модели «*AA vs AT + TT*» были получены результаты, согласно которым гипотеза рецессивности дикого аллеля подтверждается ( $P = 0.002$ ; OR 0.53 95% CI (0.36–0.79)). Интересно, что 28.4% детей и подростков с ожирением и 42.7% обследованных контрольной группы были с генотипом *AA*. Наибольший процент детей и подростков с ожирением имели генотип *AT*, генотип *TT* был примерно одинаково представлен в группе с ожирением и среди детей и подростков контрольной группы (18% и 17.3%, соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот полиморфизмов *Ser447Ter* гена *LPL* и *rs9939609* гена *FTO* в рамках доминантной и рецессивной моделей

Генотипы	n = 370(%)	n = 150(%)	$\chi^2$	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
<i>FTO TT</i>	83 (22.4)	26 (17.3)	9.965	<b>0.0079</b>	
<i>AT</i>	182 (49.2)	60 (40)			
<i>AA</i>	105 (28.4)	64 (42.7)			
* <i>AA + AT vs TT</i>	287 (77.6) 83 (22.4)	124 (82.7) 26 (17.3)	1.675	0.234	0.73 (0.45 – 1.18)
** <i>AA vs AT + TT</i>	105 (28.4) 265 (71.6)	64 (42.7) 86 (57.3)	9.933	<b>0.002</b>	0.53 (0.36 – 0.79)
<i>LPL Ser447Ter CC</i>	313 (84.6)	125 (83.3)	0.586	0.779	
<i>CG</i>	56 (15.1)	25 (16.7)			
<i>GG</i>	1 (0.3)	0 (0)			
* <i>GG + CG vs CC</i>	57 (15.4) 313 (84.6)	25 (16.7) 125 (83.3)	0.128	0.791	0.91 (0.55 – 1.52)
** <i>GG vs CG + CC</i>	1 (0.3) 369 (99.7)	0 (0) 150 (100)	0.406	1.000	1.22 (0.05 – 29.89)

$\chi^2$  – Хи-квадрат Пирсона, ОШ – отношение шансов, 95%-ный доверительный интервал – ДИ, \*доминантная модель, \*\*рецессивная модель.

При сопоставлении результатов сопряженности между полиморфными участками гена *LPL* и наличием ожирения выявлен лишь один случай с мутантным генотипом *GG* в группе с ожирением. Гетерозиготный генотип был представлен как в группе с ожирением (15.1%), так и в контрольной группе (16.7%). Частота встречаемости полиморфизма *Ser447Ter* гена *LPL* в этих группах статистически не различалась, поэтому данный полиморфный локус без межгенных взаимодействий с другими генетическими предикторами ожирения в данной популяции детей и подростков не ассоциирован с ожирением.

Для выявления соответствия распределению Харди-Вайнберга было проанализировано частотное распределение генотипов гена *FTO*. При расчете относительного риска ожирения по отношению шансов (OR) истинный генетический эффект не соответствовал распределению Харди-Вайнберга, поэтому является неэффективным для исследуемых групп. Частота генотипа *AA* была достоверно повышена в контрольной группе относи-

тельно группы с ожирением ( $\chi^2 = 9.933$ ,  $P = 0.002$ ). При этом частота генотипов *TT* ( $P = 0.23$ ; OR 1.38 95% CI (0.85–2.24)) и *AT* ( $P = 0.06$ ; OR 1.45 95% CI (0.99–2.13)) достоверно не отличалась у детей и подростков с ожирением и не страдающих ожирением обследованных добровольцев (табл. 2).

При исследовании гена *LPL Ser447Ter*, показано, что распределение генотипов в исследуемом локусе соответствует равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах (с ожирением и в контрольной группе) (табл. 2). Частоты генотипов *CC* ( $p = 0.79$ ; OR 1.10 95% CI (0.66–1.83)) и *CG* ( $p = 0.69$ ; OR 0.89 95% CI (0.53–1.49)) достоверно не различались в обеих группах.

Согласно анализа распределения частот аллелей гена *FTO* в контрольной группе частота встречаемости аллеля *T* составила 37.3%, аллеля *A* – 62.7%, тогда как в группе с ожирением распределение частот этих аллелей не столь сильно различалось: частота их встречаемости составила, соответственно, 47 и 53%. В результате разница между контрольной группой и группами детей и подрост-

ков с ожирением по показателю распределения данных частот была достоверной ( $p = 0.005$ ).

Таблица 2

**Анализ распределения частот генотипов *LPL* (*Ser447Ter*) и *FTO* (*rs9939609*) у обследованных детей и подростков**

Генотипы	Группа с ожирением	Контрольная группа	$\chi^2$	ОШ (95% ДИ)	$p$
<i>rs9939609</i>					
<i>TT</i>	83	26	1.675	1.38 (0.85 – 2.24)	0.234
<i>AT</i>	182	60	3.622	1.45 (0.99 – 2.13)	0.065
<i>AA</i>	105	64	9.933	0.53 (0.36 – 0.79)	<b>0.002</b>
Total	370	150			
<i>P-HWE</i>	0.806	0.075			
<i>Ser447Ter</i>					
<i>CC</i>	313	125	0.128	1.10 (0.66 – 1.83)	0.791
<i>CG</i>	56	25	0.190	0.89 (0.53 – 1.49)	0.689
<i>GG</i>	1	0	0.557	1.68 (0.07 – 40.99)	1.000
Total	370	150			
<i>P-HWE</i>	0.359	0.265			

$\chi^2$  - Хи-квадрат Пирсона, ОШ - отношение шансов, 95%-ный доверительный интервал - ДИ,  $p$  - уровень значимости, *P-HWE* - вероятность равновесия Харди-Вайнберга.

При сравнении распределения аллелей гена *LPL* установлено, что в обеих группах частота аллеля *C* была выше 90%, а частота аллеля *G* в группе с ожирением составила 7.8%, в контрольной

группе – 8.3%. При этом достоверных различий распределения аллелей гена *LPL* в этих группах не установлено ( $p = 0.80$ ) (табл. 3).

Таблица 3

**Распределение частот аллелей полиморфизмов генов *LPL* (*Ser 447Ter*) и *FTO* (*rs9939609*) у обследованных детей и подростков**

Частота аллелей	Группа с ожирением	Контрольная группа	$\chi^2$	$p$	ОШ (95% ДИ)	
	$n = 740$ %	$n = 300$ %				
<i>FTO/T</i>	348 (47.0)	112 (37.3)	8.132	<b>0.005</b>	1.49	1.13 – 1.96
<i>FTO/A</i>	392 (53.0)	188 (62.7)			0.67	0.51 – 0.88
<i>LPL/C</i>	682 (92.2)	275 (91.7)	0.071	0.801	1.07	0.66 – 1.74
<i>LPL/G</i>	58 (7.8)	25 (8.3)			0.94	0.57 – 1.53

$\chi^2$  - Хи-квадрат Пирсона, ОШ – отношение шансов, 95%-ный доверительный интервал – ДИ,  $p$  – уровень значимости.

## Обсуждение результатов

Детское ожирение остается одной из наиболее важных проблем в области здравоохранения, поскольку имеет как краткосрочные, так и долгосрочные последствия [Di Cesare et al., 2019]. У детей с ожирением повышен риск развития эмоциональных и поведенческих расстройств, а также ряда соматических заболеваний [Friedemann et al., 2012; Brady, 2017; Quek et al., 2017]. В долгосрочной перспективе ожирение у детей повышает риск развития кардиометаболических нарушений у взрослых [Park et al., 2012]. Это актуализирует важность определения причин детского ожирения и его профилактики. Развитие персонализированной геномики позволит идентифицировать генетические факторы риска заболеваний, в частности, ожирения. Детский фенотип ожирения более удо-

бен для анализа, поскольку меньше связан с образом жизни и больше с полиморфизмом генов по сравнению со взрослыми [Li et al., 2020], что доказывают и результаты исследования, согласно которым индекс массы тела у детей более тесно коррелирует с материнским, чем отцовским ИМТ, и что значения ИМТ генетически детерминированы на 40–90% ИМТ [Fawcett, Barroso, 2010].

Данное исследование представляет собой первое сообщение о частоте полиморфизмов *Ser447Ter* гена липопротеинлипазы и *rs9939609* гена *FTO* при ожирении в детской и подростковой популяции г. Ростова-на-Дону. Ген *FTO* является генетическим фактором риска ожирения, особенно полиморфизм первого интрона данного гена (*rs9939609*). Для анализа также был выбран полиморфизм *Ser447Ter* гена липопротеинлипазы, поскольку предполагают, что при ожирении растет активность *LPL* в жировой ткани [Ketn et al., 1990].

В проведенном исследовании с использованием метода снижения размерности MDR была выявлена модель межгенных взаимодействий полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO* и *Ser447ter* гена *LPL* с развитием ожирения. В результате определены сочетания генотипов повышенного и пониженного риска ожирения в детской и подростковой популяции г. Ростова-на-Дону. Установлен антагонистичный характер взаимоотношений полиморфных вариантов *Ser447Ter C>G* гена *LPL* и *re9939609 T>A* гена *FTO* у детей и подростков с ожирением. Этот факт может свидетельствовать о том, что полиморфизм *LPL* и *re9939609 T>A* при взаимодействии с геном *FTO* (*re9939609*) снижает атерогенное действие мутантного гена *FTO*. Это подтверждают данные литературы, согласно которым данный вариант гена *LPL* определяет синтез укороченной липопротеиназы, тем самым повышая сродство липопротеинов к рецепторам клетки и снижая уровень проатерогенных факторов [Wang et al., 2011].

В проведенном исследовании также было установлено, что распределение аллеля *A* гена *FTO* в обеих группах соответствовало данным о его встречаемости в разных популяциях [Luczynski et al., 2012; Moleret et al., 2012]. В литературе сообщается о том, что носительство генотипов *TA* и *AA* гена *FTO* и, соответственно, аллеля *A* определяет риск ожирения, в том числе, в детской популяции [Liu et al., 2017; Wang et al., 2020; Abd Ali et al., 2020]. Однако большинство работ в рамках проблемы ассоциации полиморфизмов генов с ожирением в настоящее время выполнено на взрослой популяции [Prakash et al., 2016; Lubis et al., 2017 и др.]. В данном исследовании не обнаружили преобладания носителей полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* среди детей и подростков с ожирением относительно контрольной группы: при расчете относительного риска ожирения по отношению шансов (OR) эффект аллеля *A* не соответствовал ожиданию. Предположительно это связано с гендерными различиями ассоциации полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* с признаками ожирения: чувствительностью к инсулину и уровнем глюкозы в плазме крови [Jacobsson et al., 2008], а также с различием физической активности и потребления пищи у носителей полиморфизма *rs9939609* как в контрольной, так и основной группах [Wiemerslage et al., 2016]. Гендерные и поведенческие факторы в данном исследовании не учитывали.

Таким образом, поскольку основное количество исследований по проблеме ассоциации полиморфизмов генов, связанных с ожирением, в частности, полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*, было проведено на взрослой популяции, можно предположить, что существуют возрастные различия в значимости полиморфизмов генов, связанных с ожирением, на риск ожирения. Это определяет

важность поиска новых генетических факторов риска ожирения в детской и подростковой популяции, которые в долгосрочной перспективе могут определить развитие ожирения и связанных с ним заболеваний во взрослом возрасте.

## Заключение

В данном исследовании изучена связь полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO* и *Ser447Ter* гена *LPL* в детской и подростковой популяции г. Ростова-на-Дону (Россия). Выявлены генотипы повышенного и сниженного риска ожирения. Показана значительная связь между возникновением ожирения в с полиморфизмом *rs9939609* гена *FTO*, а также отсутствие ассоциации локуса *Ser447Ter* гена *LPL* с ожирением: данный полиморфизм находится в антогонистических отношениях с полиморфизмом *rs9939609* гена *FTO*. Также обнаружено значительное снижение этого показателя в контрольной группе.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0028.

## Список литературы

- Abd Ali A.H. et al. Association analysis of FTO gene polymorphisms rs9939609 and obesity risk among the adults: A systematic review and meta-analysis // *Meta Gene*. 2020.100832.
- Al-Serri A. et al. Association of FTO rs9939609 with Obesity in the Kuwaiti Population: A Public Health Concern? // *Med. Princ. Pract.* 2018. Vol. 27, Iss. 2. P. 145–51.
- Baturin A.K. et al. The investigation the combined effect of SNP rs9939609 (gene FTO) and rs4994 (gene ADRB3) polymorphisms on risk of obesity // *Vopr. Pitan.* 2016. Vol. 85, Iss. 4. P. 29–34.
- Brady T.M. Obesity-related hypertension in children // *Front. Pediatr.* 2017. Vol. 5. P. 197.
- Di Cesare M. et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action // *BMC Med.* 2019. Vol. 17, Iss. 1. P. 1–20.
- Ehrlich A.C. Friedenberg F.K. Genetic associations of obesity: The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016. Vol. 7, Iss. 1. P. e140.
- Ematian M. et al. The lipoprotein lipase S447X and cholesteryl ester transfer protein rs5882 polymorphisms and their relationship with lipid profile in human serum of obese individuals // *Gene*. 2015. Vol. 558, Iss. 2. P. 195–199.
- Eshghinia S. et al. Association between lipoprotein lipase gene PvuII polymorphism and lipid profile

- and body mass index in the Turkmen population of Golestan province // *Iran J. Nutr. Sci. Food Technol.* 2014. Vol. 8, Iss. 4. P. 21–29.
- Fawcett K.A. Barroso I.* The genetics of obesity: FTO leads the way // *Trends Genet.* 2010. Vol. 26, Iss. 6. P. 266–274.
- Friedemann C.* et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis // *Bmj.* 2012. Vol. 345.
- Goodarzi M.O.* Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6, Iss. 3. P. 223–236.
- Hahn L.W.* et al. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene–gene and gene–environment interactions // *Bioinformatics.* 2003. Vol. 19, Iss. 3. P. 376–382.
- Humphries S.E.* et al. Lipoprotein lipase gene variation is associated with a paternal history of premature coronary artery disease and fasting and postprandial plasma triglycerides: the European Atherosclerosis Research Study (EARS) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18, Iss. 4. P. 526–534.
- Jacobsson J.A.* et al. Major gender difference in association of FTO gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 368, Iss. 3. P. 476–482.
- Kern P.A.* et al. The effects of weight loss on the activity and expression of adipose-tissue lipoprotein lipase in very obese humans // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322, Iss. 15. P. 1053–1059.
- Li G.* et al. Interaction between early environment and genetic predisposition instigates the metabolically obese, normal weight phenotype in children: findings from the BCAMS study // *Eur. J. Endocrinol.* 2020. Vol. 182, Iss. 4. P. 393–403.
- Lin H.* et al. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA-compliant article // *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96, Iss. 47.
- Liu A.L.* et al. Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *BMC Med. Genet.* 2017. Vol. 18, Iss. 1. P. 1–7.
- Lubis S.M.* et al. Association of fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 variant with early onset obesity among Batakese and Chinese children in Indonesia: a case-control study // *Indones. Biomed. J.* 2017. Vol. 9, Iss. 3. P. 147–152.
- Luczynski W.* et al. The association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity and metabolic risk factors for cardiovascular diseases in Polish children // *J. Physiol. Pharmacol.* 2012. Vol. 63, Iss. 3. P. 241.
- Mead J.R.* et al. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease // *J. Mol. Med.* 2002. Vol. 80, Iss. 12. P. 753–769.
- Moleres A.* et al. Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children // *Br. J. Nutr.* 2012. Vol. 107, Iss. 4. P. 533–538.
- Mozafarizadeh M.* et al. Evaluation of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphisms as prognostic biomarkers of obesity: A population-based cross-sectional study // *Oman Med. J.* 2019. Vol. 34, Iss. 1. P. 56.
- Organization W.H.* The double burden of malnutrition: policy brief // *World Health Organization.* 2016.
- Park M.H.* et al. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review // *Obes. Rev.* 2012. Vol. 13, Iss. 11. P. 985–1000.
- Prakash J.* et al. Association of FTO rs9939609 SNP with obesity and obesity-associated phenotypes in a North Indian population // *Oman Med. J.* 2016. Vol. 31, Iss. 2. P. 99.
- Priliani L.* et al. Obesity in the Balinese is associated with FTO rs9939609 and rs1421085 single nucleotide polymorphisms // *Peer. J.* 2020. Vol. 8. P. e8327.
- Quek Y.* et al. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis // *Obes. Rev.* 2017. Vol. 18, Iss. 7. P. 742–754.
- Stocks J.* et al. Lipoprotein lipase genotypes for a common premature termination codon mutation detected by PCR-mediated site-directed mutagenesis and restriction digestion // *J. Lipid. Res.* 1992. Vol. 33, Iss. 6. P. 853–857.
- Velazquez A., Apovian C.M.* Updates on obesity pharmacotherapy // *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2018. Vol. 1411, Iss. 1. P. 106–119.
- Wang C.* et al. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis // *Thromb. Res.* 2011. Vol. 128, Iss. 5. P. e107–e112.
- Wang D.* et al. Rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and metabolic syndrome susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis // *Endocrine. Springer,* 2020. P. 1–8.
- Wiemerslage L.* et al. An obesity-associated risk allele within the FTO gene affects human brain activity for areas important for emotion, impulse control and reward in response to food images // *Eur. J*

Neurosci. 2016. Vol. 43, Iss. 9. P. 1173–1180.

## References

- Abd Ali A.H. et al. Association analysis of FTO gene polymorphisms rs9939609 and obesity risk among the adults: A systematic review and meta-analysis. *Meta Gene* (2020): p. 100832.
- Al-Serri A. et al. Association of FTO rs9939609 with Obesity in the Kuwaiti Population: A Public Health Concern? *Med Princ Pract.* V. 27, Iss. 2 (2018): pp. 145-51.
- Baturin A.K. et al. The investigation the combined effect of SNP rs9939609 (gene FTO) and rs4994 (gene ADRB3) polymorphisms on risk of obesity. *Vopr Pitan.* V. 85, Iss. 4 (2016): pp. 29-34.
- Brady T.M. Obesity-related hypertension in children. *Front Pediatr.* V. 5 (2017): p. 197.
- Di Cesare M. et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* V. 17, Iss. 1 (2019): pp. 1-20.
- Ehrlich A.C., Friedenberg F.K. Genetic associations of obesity: The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene. *Clin. Transl. Gastroenterol.* V. 7, Iss. 1 (2016): p. e140.
- Emamian M. et al. The lipoprotein lipase S447X and cholesteryl ester transfer protein rs5882 polymorphisms and their relationship with lipid profile in human serum of obese individuals. *Gene.* V. 558, Iss. 1 (2015): pp. 195-199.
- Eshghinia S. et al. Association between lipoprotein lipase gene PvuII polymorphism and lipid profile and body mass index in the Turkmen population of Golestan province. *Iran J. Nutr. Sci. Food Technol.* V. 8, Iss. 4 (2014): pp. 21-29.
- Fawcett K.A., Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Gene.* V. 26, Iss. 6 (2010): pp. 266-274.
- Friedemann C. et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* V. 345 (2012).
- Goodarzi M.O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* V. 6, Iss. 3 (2018): pp. 223-236.
- Hahn L.W. et al. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene–gene and gene–environment interactions. *Bioinformatics.* V. 19, Iss. 3 (2003): pp. 376-382.
- Humphries S.E. et al. Lipoprotein lipase gene variation is associated with a paternal history of premature coronary artery disease and fasting and postprandial plasma triglycerides: the European Atherosclerosis Research Study (EARS). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* V. 18, Iss. 4 (1998): pp. 526-534.
- Jacobsson J.A. et al. Major gender difference in association of FTO gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 368, Iss. 3 (2008): pp. 476-482.
- Kern P.A. et al. The effects of weight loss on the activity and expression of adipose-tissue lipoprotein lipase in very obese humans. *N. Engl. J. Med.* V. 322, Iss. 15 (1990): pp. 1053-1059.
- Li G. et al. Interaction between early environment and genetic predisposition instigates the metabolically obese, normal weight phenotype in children: findings from the BCAMS study. *Eur. J. Endocrinol.* V. 182 (2020): pp. 393-403.
- Lin H. et al. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* V. 96, Iss. 47 (2017).
- Liu A.L. et al. Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med. Genet.* V. 18, Iss. 1 (2017): pp. 1-7.
- Lubis S.M. et al. Association of fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 variant with early onset obesity among Batakese and Chinese children in Indonesia: a case-control study. *Indones. Biomed. J. V.* 9, Iss. 3 (2017): pp. 147-152.
- Luczynski W. et al. The association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity and metabolic risk factors for cardiovascular diseases in Polish children. *J. Physiol. Pharmacol.* V. 63, Iss. 3 (2012): p. 241.
- Mead J.R. et al. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J. Mol. Med.* V. 80, Iss. 12 (2002): pp. 753-769.
- Moleres A. et al. Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case–control study of children. *Br. J. Nutr.* V. 107, Iss. 4 (2012): pp. 533-538.
- Mozafarizadeh M. et al. Evaluation of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphisms as prognostic biomarkers of obesity: A population-based cross-sectional study. *Oman Med. J.* V. 34, Iss. 1 (2019): p. 56.
- Organization W.H. The double burden of malnutrition: policy brief. *World Health Organization.* 2016.
- Park M.H. et al. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes. Rev.* V. 13, Iss. 11 (2012): pp. 985-1000.
- Prakash J. et al. Association of FTO rs9939609 SNP with obesity and obesity-associated phenotypes in a North Indian population. *Oman Med. J.* V. 31, Iss. 2 (2016): p. 99.



- Priliani L. et al. Obesity in the Balinese is associated with *FTO* *rs9939609* and *rs1421085* single nucleotide polymorphisms. *PeerJ*. V. 8 (2020): p. e8327.
- Quek Y. et al. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. *Obes. Rev.* V. 18, Iss. 7 (2017): pp. 742-754.
- Stocks J. et al. Lipoprotein lipase genotypes for a common premature termination codon mutation detected by PCR-mediated site-directed mutagenesis and restriction digestion. *J. Lipid. Res.* V. 33, Iss. 6 (1992): pp. 853-857.
- Velazquez A., Apovian C.M. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* V. 1411, Iss. 1 (2018): pp. 106-119.
- Wang C. et al. Lipoprotein lipase *Ser447Ter* polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb. Res.* V. 128, Iss. 5 (2011): pp. e107-e112.
- Wang D. et al. *Rs9939609* polymorphism of the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene and metabolic syndrome susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis. *Endocrine.* (2020): pp. 1-8.
- Wiemerslage L. et al. An obesity-associated risk allele within the *FTO* gene affects human brain activity for areas important for emotion, impulse control and reward in response to food images. *Eur. J. Neurosci.* V. 43, Iss. 9 (2016): pp. 1173-1180.

Поступила в редакцию 11.05.2021

### Об авторах

Абд Али Алаа Хашим, аспирант  
ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9664-7751>  
344006, Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42;  
[alaahashim960@gmail.com](mailto:alaahashim960@gmail.com)

Бочарова Ольга Владимировна, соискатель  
Ростовский государственный медицинский университет  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5056-1506>  
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский,  
29; [sharmia@yandex.ru](mailto:sharmia@yandex.ru)

Шкурят Татьяна Павловна, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики  
ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>  
344006 Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42;  
[tshkurat@yandex.ru](mailto:tshkurat@yandex.ru); (863)219-87-94

Шкурят Михаил Алексеевич, старший научный сотрудник  
ООО «Наука»  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9383-4607>  
344034, Ростов-на-Дону, ул. Загорская, 23а;  
[mashkurat34@mail.ru](mailto:mashkurat34@mail.ru)

Амелина Мария Александровна, старший научный сотрудник  
ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7459-2796>  
344006 Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42;  
[maamelina47@mail.ru](mailto:maamelina47@mail.ru)

### About the authors

Abd Ali Alaa Hashim, PhD student  
Southern Federal University.  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9664-7751>  
344006, Russia, Rostov-on-Don, str. B. Sadovaya,  
105/42; [alaahashim960@gmail.com](mailto:alaahashim960@gmail.com)

Bocharova Olga Vladimirovna, PhD student  
Rostov State Medical University.  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5056-1506>  
344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan  
lane, 29; [sharmia@yandex.ru](mailto:sharmia@yandex.ru)

Shkurat Tatyana Pavlovna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Genetics  
Southern Federal University.  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>  
344006, Russia, Rostov-on-Don, str. B. Sadovaya,  
105/42; [tshkurat@yandex.ru](mailto:tshkurat@yandex.ru); (863)219-87-94

Shkurat Mikhail Alekseevich, Senior Researcher  
Limited liability company «Science».  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9383-4607>  
344034, Russia, Rostov-on-Don, str. Zagorskaya  
23a; [mashkurat34@mail.ru](mailto:mashkurat34@mail.ru)

Amelina Maria Aleksandrovna, Senior Researcher  
Southern Federal University.  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7459-2796>  
344006, Russia, Rostov-on-Don, str. B. Sadovaya,  
105/42; [maamelina47@mail.ru](mailto:maamelina47@mail.ru)

### Информация для цитирования:

Взаимосвязь липопротеинлипазы *Ser447Ter* и полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* с ожирением у детей и подростков в популяции Ростова-на-Дону / А.Х. Абд Али, О.В. Бочарова, Т.П. Шкурят, М.А. Шкурят, М.А. Амелина // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2021. Вып. 2. С. 119–127. DOI: 10.17072/1994-9952-2021-2-119-127.

Abd Ali A.H., Bocharova O.V., Shkurat T.P., Shkurat M.A., Amelina M.A. [Association of *Ser447Ter* polymorphisms of the *LPL* gene and *rs9939609* of the *FTO* gene with obesity in children and adolescents in the Rostov-on-Don population]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija*. Iss. 2 (2021): pp. 119-127. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2021-2-119-127.

