АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *TCF7L2, FABP2, FTO, DRD2, MC4R* С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ У ЖЕНЩИН

© А.А. Иванова*, Е.С. Шабанова, В.В. Зорина, А.А. Гуражева, С.В. Максимова, С.К. Малютина, 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», Новосибирск, Россия

Обоснование. Ожирение — широко распространенное заболевание, ассоциированное с серьезными осложнениями и являющееся фактором риска многих хронических патологий. Наиболее распространенным типом ожирения является мультифакторное ожирение, в патогенез которого вовлечены внешние и внутренние факторы, в том числе генетические, вклад которых составляет около 40–70%.

Цель. Поиск и изучение ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности rs9939609 гена *FTO*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2*, rs17782313 гена *MC4R* с морбидным ожирением у женщин.

Материалы и методы. Дизайн исследования — случай-контроль. Группа морбидного ожирения и контрольная группа сформированы из банка ДНК участниц международного проекта HAPIEE. Генотипирование выполнено методами полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (TaqMan зонды, Applied Biosystems, США). Статистический анализ выполнен в программном обеспечении SPSS с использованием критерия χ^2 по Пирсону, точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использован $p<0,05$.

Результаты. Группу морбидного ожирения составили 192 женщины (средний возраст 57,02±7,16 года) с ИМТ более 40 кг/м^2, контрольную группу — 450 женщин (средний возраст 55,44±7,41 года) с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м^2). Не выявлено статистически значимых различий между группами по частотам генотипов и аллелей rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2* ($p>0,05$). В группе морбидного ожирения доля носительниц генотипа TT rs9939609 гена *FTO* статистически значимо меньше, а генотипа AT значимо больше, чем в контрольной группе (ОШ=0,579, 95% ДИ 0,399–0,840, p=0,004; ОШ=1,408, 95% ДИ 1,003–1,976, p=0,047 соответственно). Гетерозиготный генотип TC rs17782313 гена *MC4R* встречается статистически значимо чаще (ОШ=1,825, 95% ДИ 1,257–2,652, p=0,002), а гомозиготный генотип TT — реже (ОШ=0,500, 95% ДИ 0,346–0,723, $p<0,001$) в группе морбидного ожирения по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Гетерозиготные генотипы вариантов rs9939609 гена *FTO* (AT) и rs17782313 гена *MC4R* (TC) являются генотипами риска, гомозиготный генотип TT вариантов является условно протективным в отношении морбидного ожирения у женщин. Однонуклеотидные варианты rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2* не ассоциированы с морбидным ожирением у женщин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; морбидное ожирение; rs9939609; FTO; rs7903146; TCF7L2; rs1799883; FABP2; rs1800497; DRD2; rs17782313; MC4R.

ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDE VARIANTS OF THE *TCF7L2, FABP2, FTO, DRD2, MC4R* GENES WITH MORBID OBESITY IN WOMEN

© Anastasiya A. Ivanova, Elizaveta S. Shabanova, Valentina V. Zorina, Anna A. Gurazheva, Sofia V. Maksimova, Sofia K. Malyutina, Vladimir N. Maksimov

Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Obesity is a widespread disease associated with serious complications. Obesity is a risk factor for many chronic diseases. The most common type of obesity is polygenic obesity, the pathogenesis of which involves external and internal factors, including genetic ones.

AIM: Search and study of the association of variants of the nucleotide sequence rs9939609 of the *FTO* gene, rs7903146 of the *TCF7L2* gene, rs1799883 of the *FABP2* gene, rs1800497 of the *DRD2* gene, rs17782313 of the *MC4R* gene with morbid obesity in women.

MATERIALS AND METHODS: Study design is case-control study. The morbid obesity group and the control group were formed from the DNA bank of participants of the international project HAPIEE. Genotyping was performed by PCR-RFLP and real-time PCR (TaqMan probes, Applied Biosystems, USA). Statistical analysis was performed in SPSS software using Pearson's chi-square test, Fisher's exact two-tailed test with Yates' correction for continuity. The significance level was used $p<0.05$.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 06.10.2023. Accepted: 26.04.2024
CC BY NC ND

RESULTS: Morbid obesity group included 192 women (mean age 57.02± .16 years) with BMI over 40 kg/m^2, control group included 450 women (mean age 55.44±7.41 years) with normal BMI (18.5-24.9 kg/m^2). There were no statistically significant differences between the groups in the frequencies of genotypes and alleles rs7903146 of the *TCF7L2* gene, rs1799883 of the *FABP2* gene, rs1800497 of the *DRD2* gene (p>0.05). In the group of morbid obesity, the proportion of carriers of the TT genotype rs9939609 of the *FTO* gene was statistically significantly lower, and the AT genotype was significantly higher than in the control group (OR=0.579, 95% CI 0.399-0.840, p=0.004; OR=1.408, 95% CI 1.003- 1.976, p=0.047, respectively). The heterozygous TC genotype rs17782313 of the *MC4R* gene is statistically significantly more common (OR=1.825, 95% CI 1.257-2.652, p=0.002), while the homozygous TT genotype is less common (OR=0.500, 95% CI 0.346-0.723, p<0.001) in group of morbid obesity compared with the control group.
CONCLUSION: Heterozygous genotypes of the rs9939609 of the *FTO* gene (AT) and rs17782313 of the *MC4R* gene (TC) are risk genotypes; the homozygous genotype TT of the variants is protective for morbid obesity in women. Single nucleotide variants rs7903146 of the *TCF7L2* gene, rs1799883 of the *FABP2* gene, and rs1800497 of the *DRD2* gene are not associated with morbid obesity in women.

KEYWORDS: obesity; morbid obesity; rs9939609; FTO; rs7903146; TCF7L2; rs1799883; FABP2; rs1800497; DRD2; rs17782313; MC4R.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение — широко распространенное заболевание, ассоциированное с серьезными осложнениями, повышающее риск развития ишемической болезни сердца, сахарного диабета второго типа (СД2), артериальной гипертензии и почечной недостаточности [1–3]. Ожирение, в первую очередь морбидное, ассоциировано с тяжелым течением и смертностью при гриппе и COVID-19 [4]. Морбидное ожирение — это ожирение с индексом массы тела (ИМТ)≥35 кг/м^2 при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением или ожирение с ИМТ≥40 кг/м^2 вне зависимости от осложнений [5]. Морбидное ожирение чаще встречается у женщин, и в возрастном диапазоне 40–59 лет [1].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, на 2019 г. насчитывалось 2,3 миллиона, или 1,9% жителей страны с диагностированным ожирением. Среди регионов России наиболее остро проблема ожирения стоит в Алтайском крае, в котором у 5,8% жителей выявлено ожирение, Магаданской (3,5%) и Курганской (3,1%) областях [6].

Исследования семей и близнецов показали, что вклад генетических факторов в патогенез ожирения составляет около 40–70% [50]. Ожирение с точки зрения генетики можно разделить на моногенное ожирение (мутации в генах, кодирующих участников лептин-меланокортинового пути — *AGRP, PYY, MC4R*), синдромальное ожирение (вследствие аномалий органов и систем организма, в том числе нервной системы), полигенное ожирение [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является поиск и изучение ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности rs9939609 гена *FTO*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2*, rs17782313 гена *MC4R* с морбидным ожирением у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — случай-контроль. Группа морбидного ожирения и контрольная группа сформированы из банка ДНК участниц международного проекта Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (HAPIEE). В группу морбидного ожирения включали женщин с ИМТ более 40 кг/м^2, в контрольную группу с нормальным ИМТ.

Методы

Генотипирование выполнено методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) в 5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr) (rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2*, rs17782313 гена *MC4R*) и ПЦР в режиме реального времени (rs9939609 гена *FTO*, rs7903146 гена *TCF7L2*) с использованием TaqMan зондов (Applied Biosystems, США).

Для генотипирования по rs1799883 гена *FABP2* использовали праймеры: 5′- ACAGGTGTTAATATAGTGAAAAG-3′(F) и 5′-TACCCTGAGTTCAGTTCCGTC-3′(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(NH_4)_2SO_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ $MgCl_2$, по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности ДНК-полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95 °C 30 секунд, отжиг праймеров 56 °C 30 секунд и элонгацию 72 °C 30 секунд. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы AsplеI («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 180 п.н. После проведения рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 180 п.н., при GG генотипе — продукты 99 п.н. и 81 п.н., при гетерозиготном генотипе AG все перечисленные продукты: 180 п.н., 99 п.н., 81 п.н.

Для генотипирования по rs17782313 гена *MC4R* использовали праймеры: 5-AAGCAGGAGAGATTGTATCT-3′(F) и 5-GCTGAGACAGGTTCATAAAA -3′(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(NH_4)_2SO_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ $MgCl_2$, по 0,6 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности ДНК-полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 95 °C 30 секунд, отжиг праймеров 60 °C 30 секунд и элонгацию 72 °C 30 секунд. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы TaqI («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 208 п.н. После проведения рестрикции при генотипе TT детектировался продукт 208 п.н., при CC генотипе — продукты 187 п.н. и 21 п.н., при гетерозиготном генотипе TC все перечисленные продукты: 208 п.н., 187 п.н., 21 п.н.

Для генотипирования по rs1800497 гена *DRD2* использовали праймеры: 5′- CCTTCCTGAGTGTCATCAAC-3′(F) и 5′-ACGGCTCCTTGCCCTCTAG-3′(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(NH_4)_2SO_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ $MgCl_2$, по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности ДНК-полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 29 циклов, включающих денатурацию 95 ^{0}C 30 секунд, отжиг праймеров 59 ^{0}C 30 секунд и элонгацию 72 ^{0}C 30 секунд. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы TaqI («СибЭнзим», Новосибирск). После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 237 п.н., при СС генотипе — продукты 125 п.н. и 112 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ все перечисленные продукты: 237 п.н., 125 п.н., 112 п.н [8].

Проверка корректности работы методик ПЦР-ПДРФ проведена с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена в программном обеспечении SPSS. Полученные результаты генотипирования статистически обработаны с использованием критерия χ^2 оценено соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей, отношение шансов по конкретному аллелю или генотипу вычислены с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону, точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использован $p<0,05$. Дополнительно проведен анализ ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с морбидным ожирением с использованием бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной взято наличие/отсутствие морбидного ожирения, в то время как независимыми переменными являлись генотип, возраст, нарушения углеводного обмена (по критериям ВОЗ), СД в анамнезе (факт упоминания диагноза СД врачом по данным анкетирования). Полученная Exp (B) интерпретируется как отношение шансов и 95% доверительный интервал для Exp (B).

Этическая экспертиза

Проект HAPIEE одобрен этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН (протокол №1 от 14.03.2001). Все обследованные давали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группу морбидного ожирения составили 192 женщины (средний возраст 57,02±7,16 года) с ИМТ более 40 кг/м^2, контрольную группу — 450 женщин (средний возраст 55,44±7,41 года) с нормальным ИМТ. ИМТ рассчитывался по формуле: масса тела в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах, кг/м^2 [5]. Средний ИМТ в группе морбидного ожирения составил 44,1±3,8 кг/м^2 (минимальный ИМТ — 40 кг/м^2, максимальный ИМТ — 60,26 кг/м^2). Средний ИМТ в контрольной группе — 23,2 кг/м^2 (минимальный ИМТ — 20,02 кг/м^2, максимальный ИМТ — 24,99 кг/м^2). У 43 человек из контрольной группы (9,6%) и 85 человек в группе морбидного нарушения (44,3%) выявлены нарушения углеводного обмена. Согласно данным опросника врач говорил о диагнозе СД 9 женщинам (2%) из группы контроля и 27 женщинам из группы морбидного ожирения (14,1%).

Частоты генотипов вариантов rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs9939609 гена *FTO*, rs1800497 гена *DRD2*, rs17782313 гена *MC4R* находятся в равновесии Харди-Вайнберга в контрольной группе (χ^2=1,07; 0,03; 1,21; 0,24; 0,004).

Не выявлено статистически значимых различий между группой морбидного ожирения и контрольной группой по частотам генотипов и аллелей однонуклеотидных вариантов rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2* ($p>0,05$) (рис. 1–3).

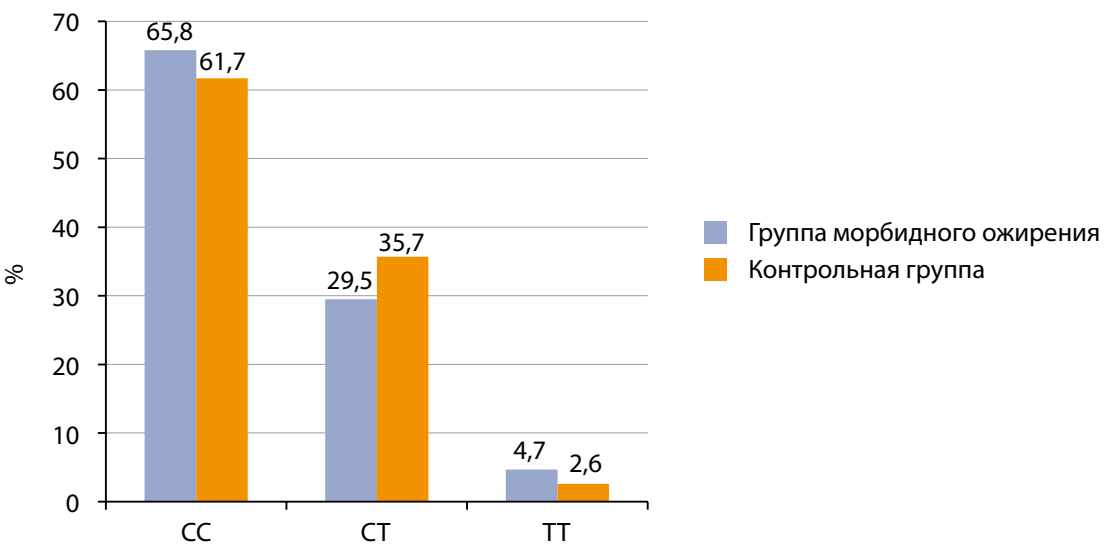

Рисунок 1. Частоты генотипов однонуклеотидного варианта rs7903146 гена *TCF7L2* в группе морбидного ожирения и контрольной группе.

Figure 1. Frequencies of genotypes of the single nucleotide variant rs7903146 гена *TCF7L2* gene in the group of morbid obesity and the control group.

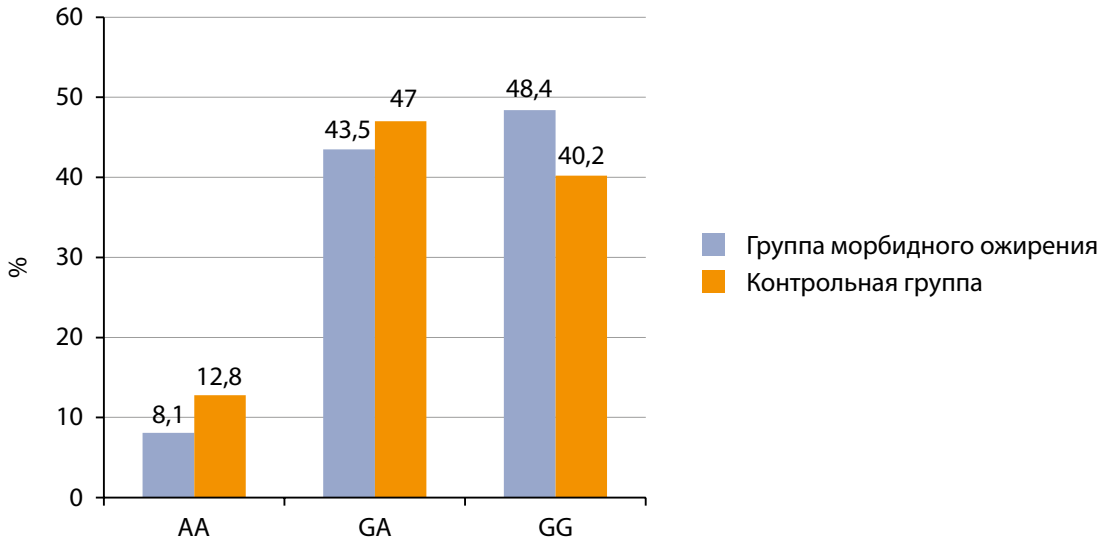

Рисунок 2. Частоты генотипов однонуклеотидного варианта rs1799883 гена *FABP2* в группе морбидного ожирения и контрольной группе.

Figure 2. Frequencies of genotypes of the single nucleotide variant rs1799883 гена *FABP2* gene in the group of morbid obesity and the control group.

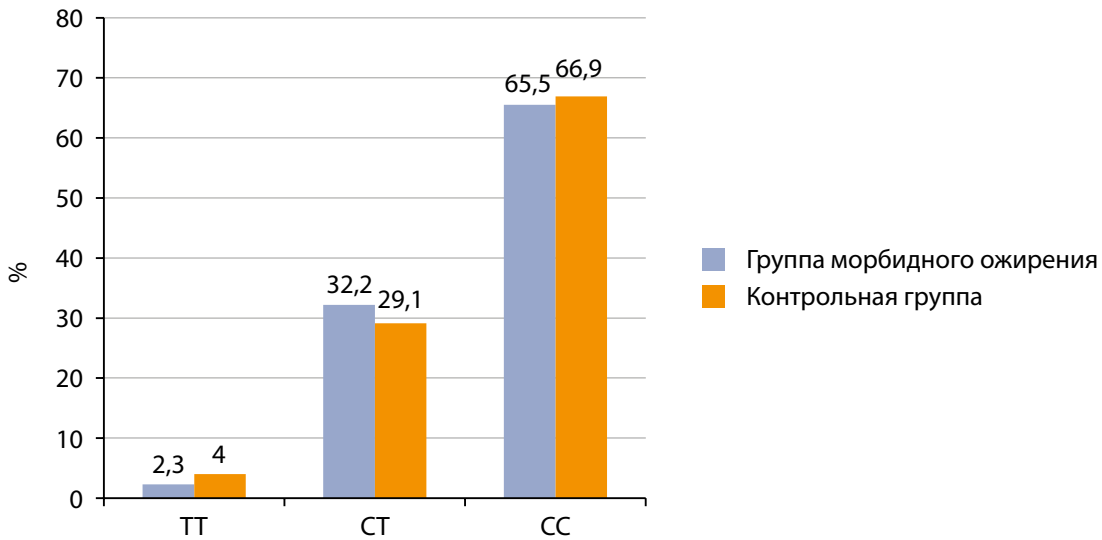

Рисунок 3. Частоты генотипов однонуклеотидного варианта rs1800497 гена *DRD2* в группе морбидного ожирения и контрольной группе.

Figure 3. Frequencies of genotypes of the single nucleotide variant rs1800497 гена *DRD2* gene in the group of morbid obesity and the control group.

Найдены статистически значимые различия между группами по частотам генотипов вариантов rs9939609 гена *FTO* (p=0,015) и rs17782313 гена *MC4R* (p=0,001).

В группе морбидного ожирения доля носительниц генотипа TT варианта rs9939609 гена *FTO* статистически значимо меньше, а генотипа AT значимо больше, чем в контрольной группе (ОШ=0,579, 95%ДИ 0,399–0,840, p=0,004; ОШ=1,408, 95%ДИ 1,003–1,976, p=0,047 соответственно) (рис. 4). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля A в группе морбидного ожирения (46,6%) в 1,366 раза больше по сравнению с контрольной группой (39,0%) (95%ДИ 1,073–1,738, p=0,013),

Гетерозиготный генотип TC варианта rs17782313 гена *MC4R* встречается статистически значимо чаще (ОШ=1,825, 95%ДИ 1,257–2,652, p=0,002), а гомозиготный генотип TT — реже (ОШ=0,500, 95%ДИ 0,346–0,723, p<0,001) в группе морбидного ожирения по сравнению с контрольной группой (рис. 5). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля C в группе морбидного ожирения (28,9%) в 1,72 раза больше по сравнению с контрольной группой (19,1%) (95%ДИ 1,278–2,316, p=0,0004),

По данным регрессионного анализа статистически значимая ассоциация генотипов вариантов rs9939609 гена *FTO* и rs17782313 гена *MC4R* с морбидным ожирением не зависит от включения в модель дополнительных категориальных переменных (нарушения углеводного обмена, СД в анамнезе).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, на олигогенное/моногенное ожирение приходится около 2–3% от всех случаев

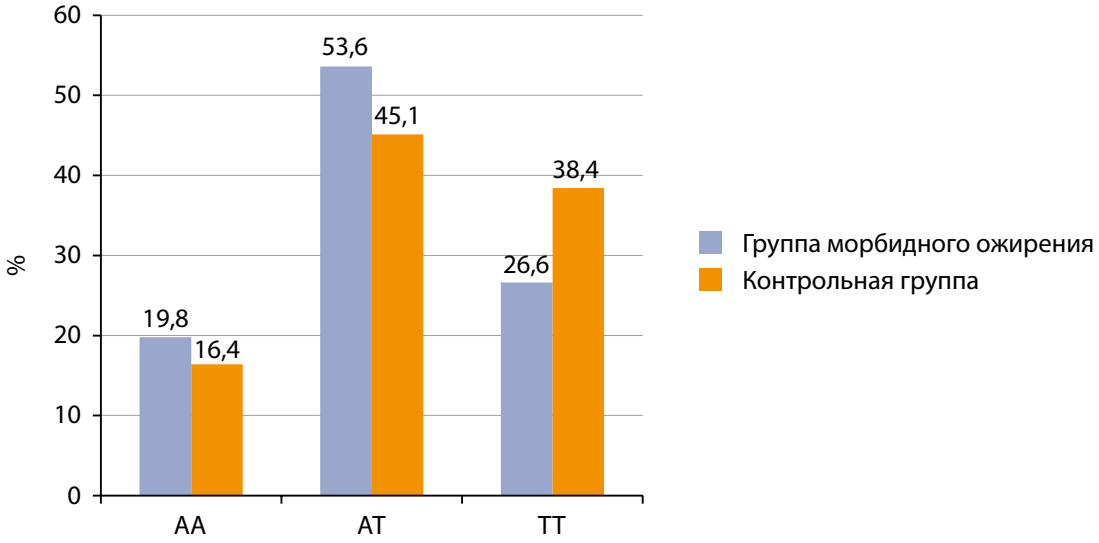

Рисунок 4. Частоты генотипов однонуклеотидного варианта варианта rs9939609 гена *FTO* в группе морбидного ожирения и контрольной группе.

Figure 4. Frequencies of genotypes of the single nucleotide variant rs9939609 *FTO* gene in the group of morbid obesity and the control group.

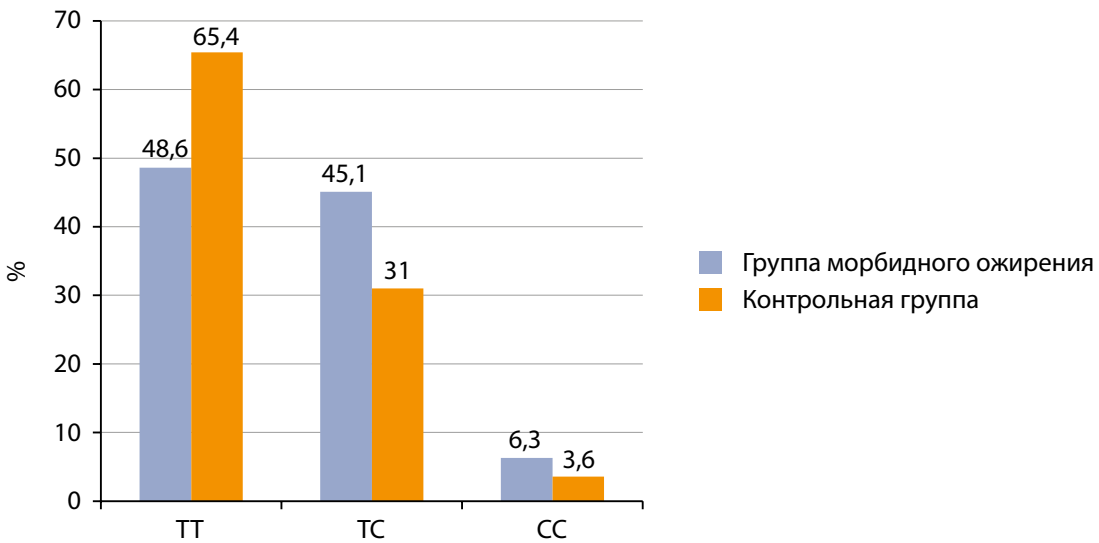

Рисунок 5. Частоты генотипов однонуклеотидного варианта варианта rs17782313 гена *MC4R* в группе морбидного ожирения и контрольной группе.

Figure 5. Frequencies of genotypes of the single nucleotide variant rs17782313 *MC4R* gene in the group of morbid obesity and the control group.

ожирения. Мультифакторное полигенное ожирение — наиболее распространенная форма данного состояния. Согласно результатам поискового исследования Vettori A, et al. известно 44 генетических локуса, которые ассоциированы с полигенным ожирением [9]. Целью данного исследования стала проверка ассоциации с морбидным ожирением у женщин из популяции г. Новосибирска некоторых из известных молекулярно-генетических маркеров ожирения. Морбидное ожирение более распространенно у женщин, чем у мужчин, поэтому объектом исследования стали женщины. Группа контроля статистически значимо не отличается по возрасту от группы морбидного ожирения. Полученные частоты генотипов в контрольной группе исследуемых однонуклеотидных вариантов соответствуют ожидаемым согласно равновесию Харди-Вайнберга.

Ген *TCF7L2* (transcription factor 7 like 2, 10q25.2-q25.3) кодирует транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в Wnt-сигнальном пути. Белок вовлечен в поддержание гомеостаза глюкозы крови [10]. Однонуклеотидный вариант rs7903146 (g.53341C>T), локализованный в интроне гена *TCF7L2*, ассоциирован с риском СД2 как в российских, так и в зарубежных исследованиях [11–55]. Также вариант ассоциирован с риском развития ожирения [15–56]. В исследовании, выполненном в Тюмени, показана ассоциация генотипа ТТ варианта rs7903146 гена *TCF7L2* с избыточной массой тела с детского и/или подросткового возраста у женщин. Исследование проведено у женщин в возрастном диапазоне 18–45 лет, в группу ожирения включены женщины с ИМТ более 30 кг/м^2 [18]. В Новосибирске для мужчин идентифицирован генотип СС полиморфизма

в качестве протективного в отношении ожирения (ИМТ 25–30 кг/м^2) в возрастной группе 25–35 лет [19]. В Китае найдена ассоциация варианта с ожирением на фоне СД2 [55]. В небольшом исследовании в Камеруне не обнаружили ассоциации варианта rs7903146 гена *TCF7L2* с ожирением [20].

Ген *FABP2* (fatty acid binding protein 2, 4q26) кодирует внутриклеточный белок, который участвует в транспорте и внутриклеточном метаболизме длинноцепочечных жирных кислот, а также процессах клеточного роста и пролиферации [21]. Однонуклеотидный вариант rs1799883 (c.163A>G) гена *FABP2* — миссенс-вариант, приводящий к замене аминокислоты триптофан на аланин в 55 позиции аминокислотной последовательности белка (p.Thr55Ala). Данные по ассоциации варианта с заболеваниями противоречивы. Полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* ассоциирован с риском СД2 по результатам исследования в республике Татарстан и не ассоциирован с ним по данным исследования в Новосибирске [13, 22]. Подобные различия могут быть обусловлены этническими генетическими особенностями, так как, например, в одном из метаанализов показано, что вариант rs1799883 гена *FABP2* является маркером СД2 для азиатов, но не для европейцев [23]. У мужчин — жителей Кузбасса не найдена ассоциация варианта rs1799883 гена *FABP2* с ожирением (в исследовании в группу ожирения включали мужчин с ИМТ более 30 кг/м^2) [24]. В Якутии, наоборот, показана ассоциация гетерозиготного генотипа AG с ожирением [26]. В Китае показана ассоциация генотипов варианта rs1799883 гена *FABP2* с ожирением и метаболическим синдромом, но не с СД2. Метаанализ этих же исследователей показал, что вариант ассоциирован с СД2, метаболическим синдромом, но не ожирением [27]. Таким образом, однозначных данных по ассоциации исследуемого варианта с заболеваниями нет.

Ген *DRD2* (dopamine receptor D2, 11q23.2) кодирует Д2 подтип дофаминового рецептора. Миссенс-мутации гена *DRD2* вызывают миоклоническую дистонию, некоторые варианты гена ассоциированы с развитием шизофрении [28]. Однонуклеотидный вариант rs1800497 (TaqI) расположен в 3'-нетранслируемой области гена *DRD2*, позже был отнесен к соседнему гену *ANKK1* (ankyrin repeat and kinase domain containing 1, 11q23.2), в котором он является миссенс-вариантом (c.2137G>A, p.Glu713Lys) [29]. Вариант rs1800497 хорошо исследован в отношении фармакогенетики некоторых лекарственных веществ и в связи с психическими нарушениями (шизофрения, склонность к суицидам), алкогольной зависимостью [30, 31]. В российских исследованиях найдена ассоциации варианта rs1800497 гена *DRD2* с выраженностью проявлений расстройств пищевого поведения у пациентов с избыточной массой тела, а также у девушек в возрасте 16–23 лет с массой тела, ИМТ, обхватом талии, величиной жировых складок на животе, плече и бедре [32, 33]. Ассоциация варианта rs1800497 гена *DRD2* с нарушениями пищевого поведения получена и в зарубежных исследованиях, в одном из них не было найдено ассоциации варианта с ожирением [34, 35]. В США найдена ассоциация варианта с окружностью талии у молодых людей [36]. В Иране показана ассоциация rs1800497 гена *DRD2* с расстройством пищевого поведения и ИМТ [37]. В крупном британском исследовании ассоциация варианта с ожирением не была подтверждена [38].

Согласно результатам проведенного исследования, однонуклеотидные варианты rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2* не ассоциированы с морбидным ожирением у женщин из популяции г. Новосибирска.

Ген *FTO* (FTO alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase, 16q12.2) кодирует ядерный белок, функция которого пока не известна. Исследования показывают ассоциацию вариантов гена с ИМТ, риском ожирения и СД2 [39]. Однонуклеотидный вариант rs9939609 (g.87653T>A) локализован в интроне гена *FTO* и изучен на ассоциацию с ожирением во многих российских и зарубежных исследованиях на разных возрастных, половых и этнических группах. В Новосибирске у мужчин 25–35 лет генотип AA варианта идентифицирован как генотип риска ожирения (ИМТ 25–30 кг/м^2) [19]. У жителей Московской и Свердловской областей, мужчин — жителей Кузбасса также найдена ассоциация варианта rs9939609 гена *FTO* с ожирением (ИМТ более 30 кг/м^2): генотип AA и AT варианта являются генотипами риска [24, 25]. У женщин татарской этнической принадлежности найдена ассоциация варианта rs9939609 гена *FTO* с ожирением (ИМТ более 30 кг/м^2) [40]. У детей возраста 7–17 лет из республики Татарстан показана ассоциация варианта с избытком массы тела II степени [41]. С ожирением у детей 7–18 лет в г. Иркутск и Ангарск ассоциирован генотип AA rs9939609 гена *FTO* [42]. Этот же генотип варианта ассоциирован с более высоким ИМТ, а в группе мужчин — с окружностью талии и бедер и массой тела в российском исследовании жителей Курска, Калининграда, Санкт-Петербурга [43]. Та же ассоциация генотипа AA с ИМТ найдена в исследовании в Якутии [44]. По данным крупного исследования на базе проекта ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге, показано, что у метаболически здоровых людей с ожирением чаще встречается генотип TT rs9939609 гена *FTO*, что не совпадает с данными описанными выше, где генотип AA или аллель A являются генотипом или аллелем риска ожирения [45]. В исследовании в Ростове-на-Дону также генотипом риска ожирения стал генотип TT (для детей 3–17 лет) [46]. В зарубежных исследованиях показано, что аллель A варианта rs9939609 гена *FTO* является фактором риска увеличения жировой массы [47]. Вариант rs9939609 гена *FTO* ассоциирован с морбидным ожирением, по данным исследования GWAS в Китае, с морбидным ожирением у женщин, по данным исследования случай-контроль в США [48–51].

Согласно данным проведенного исследования у женщин генотип AT и аллель A rs9939609 гена *FTO* являются генотипом и аллелем риска морбидного ожирения, генотип TT rs9939609 гена *FTO* ассоциирован с протективным эффектом в его отношении. Полученные результаты не противоречат данным мировых исследований.

Ген *MC4R* (melanocortin 4 receptor, 18q21.32) кодирует рецептор, взаимодействующий с адренокортикотропным и меланоцитстимулирующим гормоном. Ген не содержит интронов, мутации гена вызывают развитие аутосомно-доминантного ожирения [49]. Генотип CC rs17782313 (g.60183864T>C) гена *MC4R* является генотипом риска СД2, по данным исследования

в Башкортостане, но не в Новосибирске, где не найдено ассоциации варианта с СД2 [52, 53]. У женщин татарской этнической принадлежности найдена ассоциация варианта rs17782313 гена *MC4R* с ожирением (ИМТ более 30 кг/м^2), у бурят подросткового возраста — с массой тела [40, 54]. Согласно данным зарубежного метаанализа за 2020 г., rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с ожирением [55]. В Индии показана ассоциация варианта (аллель С) с ожирением с ИМТ более 30 кг/м^2 [56]. В Бразилии и Латвии не найдена ассоциация варианта rs17782313 гена *MC4R* с тяжелым ожирением, в Саудовской Аравии показана ассоциация с умеренным ожирением [57–59].

По результатам проведенного исследования, генотип ТС и аллель С варианта rs17782313 гена *MC4R* являются генотипом и аллелем риска морбидного ожирения у женщин. Генотип ТТ rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с протективным эффектом в отношении морбидного ожирения у женщин из популяции г. Новосибирска.

Проведенный регрессионный анализ позволяет сделать вывод о том, что, несмотря на присутствие в группе морбидного ожирения и контрольной группе лиц с нарушениями углеводного обмена (с которыми ассоциированы исследуемые варианты rs9939609 гена *FTO* и rs17782313 гена *MC4R* по данным литературы), ассоциация вариантов получена именно с морбидным ожирением, и нарушения углеводного обмена не влияют на значимость полученных результатов.

Ограничения исследования

Протоколом исследования не было предусмотрено ведение участниками пищевых дневников, а также определение их пищевого поведения. Исследование проведено только в группе женщин 45–69 лет, что требует проведения дополнительных исследований в группе мужчин и лиц молодого, подросткового и детского возраста для оценки значимости выявленных молекулярно-генетических маркеров морбидного ожирения rs9939609 гена *FTO* и rs17782313 гена *MC4R* в развитии данной нозологии в общей популяции. Результаты исследования могут быть полезны при разработке полигенного рискометра морбидного ожирения для женщин из европеоидной сибирской популяции. Несомненное преимущество такого подхода заключается в неизменности молекулярно-генетических маркёров в течение жизни индивидуума. То есть оценка риска может быть дана уже при рождении. Вероятно, поэтому в мире проводится много исследований, нацеленных на создание таких полигенных рискометров для распространенных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не обнаружено ассоциации с морбидным ожирением у женщин из популяции г. Новосибирска однонуклеотидных вариантов rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2*. Однонуклеотидные варианты rs9939609 гена *FTO* и rs17782313 гена *MC4R* ассоциированы с морбидным ожирением у женщин из популяции г. Новосибирска: гомозиготный генотип ТТ вариантов является условно протективным, а гетерозиготные генотипы — генотипами риска морбидного ожирения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках ГЗ № FWNR-2024-0004, FWNR-2023-0004.

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

Участие авторов. Иванова А.А. — статистический анализ, написание статьи; Шабанова Е.С. — интерпретация результатов, написание статьи; Зорина В.В. — молекулярно-генетический анализ, написание статьи; Гуражева А.А. — молекулярно-генетический анализ (проверка корректности работы тест-систем ПЦР с ПДРФ), написание статьи; Максимова С.В. — участие в разработке тест-систем для ПЦР с ПДРФ, генотипирование; Малютина С.К. — формирование групп для исследования; Максимов В.Н. — разработка тест-систем для ПЦР с ПДРФ, дизайн исследования, написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020;(360):1-8
2. Frigolet ME, Dong-Hoon K, Canizales-Quinteros S, Gutiérrez-Aguilar R. Obesity, adipose tissue, and bariatric surgery. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(1):3-14. doi: https://doi.org/10.24875/BMHIM.19000115
3. Ghosh S, Sinha JK, Raghunath M. 'Obesageing': Linking obesity & ageing. *Indian J Med Res*. 2019;149(5):610-615. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2120_18
4. Zhao X, Gang X, He G, et al. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:595109. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.595109
5. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации // *Consilium Medicum*. — 2021. — Т. 23. — №4. — С. 311–325. [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. (In Russ.).] doi: https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832
6. Статистическая информация [Электронный ресурс]. https://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya
7. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978
8. Wang TJ, Huang SY, Lin WW, et al. Possible interaction between MAOA and DRD2 genes associated with antisocial alcoholism among Han Chinese men in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(1):108-14
9. Vettori A, Pompucci G, Paolini B et al. Genetic background, nutrition and obesity: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(4):1751-1761. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_201902_17137
10. dbGene. [Internet]. TCF7L2 transcription factor 7 like 2 [Homo sapiens (human)]. - [cited 2023 Jan 17]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6934
11. Авзалетдинова Д.Ш., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В., и др. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 119-124. [Avzaletdinova DS, Sharipova LF, Kochetova OV, et al. The association of TCF7L2 rs7903146 polymorphism with type 2 diabetes mellitus among Tatars of Bashkortostan. *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):119-124. (In Russ).] doi: https://doi.org/10.14341/DM2004138-45

12. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №4. — С. 17-22. [Bondar'IA, Filipenko ML, Shabel'nikova OYu, Sokolova EA. Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs18012824 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population. *Diabetes mellitus*. 2013;16(4):17-22. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/DM2013417-22
13. Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., и др. Ассоциация полиморфизмов генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №10. — С. 40-47. [Mel'nikova ES, Rymar OD, Ivanova AA, et al. Association of polymorphisms of genes TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(10):40-47. (In Russ).] doi: https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000393
14. Zhang L, Zhang M, Wang JJ, et al. Association of TCF7L2 and GCG Gene Variants with Insulin Secretion, Insulin Resistance, and Obesity in New-onset Diabetes. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(11):814-817. doi: https://doi.org/10.3967/bes2016.108
15. Bride L, Naslavsky M, Lopes Yamamoto G, et al. TCF7L2 rs7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil. *PeerJ*. 2021;9:e11349. doi: https://doi.org/10.7717/peerj.11349
16. Noordam R, Zwetsloot CPA, de Mutsert R, et al. Interrelationship of the rs7903146 TCF7L2 gene variant with measures of glucose metabolism and adiposity: The NEO study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(2):150-157. doi: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.012
17. Srivastava A, Mittal B, Prakash J, et al. A multianalytical approach to evaluate the association of 55 SNPs in 28 genes with obesity risk in North Indian adults. *Am J Hum Biol*. 2017;29(2). doi: https://doi.org/10.1002/ajhb.22923
18. Сметанина С.А. Избыточная масса тела с детского и подросткового возраста как фактор риска метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста // *Медицинская наука и образование Урала*. — 2015. — Т. 16. — №2-1(82) — С. 87-89. [Smetanina SA. Childhood and adolescence overweight as a risk factor of metabolic syndrome in women of reproductive age. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. 2015;16(2-1(82)):87-89. (In Russ).]
19. Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска // *Атеросклероз*. — 2021. — Т.17. — №4. — С. 35-42. [Denisova DV, Gurazheva AA, Maximov VN. 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 Russ).] doi: https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-7-4-35-42
20. Nguimmo-Metsadjio A, Atogho-Tiedeu B, Noubiap JJ et al. Investigation of the association between the TCF7L2 rs7903146 (C/T) gene polymorphism and obesity in a Cameroonian population: a pilot study. *J Health Popul Nutr*. 2017;36(1):12. doi: https://doi.org/10.1186/s41043-017-0087-z
21. dbGene. [Internet]. FABP2 fatty acid binding protein 2 [Homo sapiens (human)]. — [cited 2023 Jan 17]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2169
22. Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Валеева Е.В., и др. Ассоциация полиморфизма rs1799883 гена FABP2 с различными нарушениями углеводного обмена у жителей Республики Татарстан // *Медицинский альманах*. — 2018. — Т. 57. — №6. — С. 116-120. [Valeeva FV, Khasanova KB, Valeeva EV et al. Association of rs1799883 polymorphism of the fabp2 gene with various disorders of carbohydrate metabolism in residents of the republic of Tatarstan. *Medicinskij al'manah*. 2018;57(6):116-120. (In Russ).]
23. Qiu CJ, Ye XZ, Yu XJ, et al. Association between FABP2 Ala54Thr polymorphisms and type 2 diabetes mellitus risk: a HuGE Review and Meta-Analysis. *J Cell Mol Med*. 2014;18(12):2530-5. doi: https://doi.org/10.1111/jcmm.12385
24. Яковлева А.А., Торгунакова А.В., Соболева О.А., Минина В.И. Полиморфизм генов FTO (rs9939609), FABP2 (rs1799883) и PPARG (rs1801282) и риск ожирения у мужчин, проживающих в Кузбассе // *Медицинская генетика*. — 2022. — Т. 21. — №9. — С. 13-16. [Yakovleva AA, Torgunakova AV, Soboleva OA, Minina VI. FTO (rs9939609), FABP2 (rs1799883), and PPARG (rs1801282) gene polymorphisms and obesity risk in men living in Kuzbass. *Medical Genetics*. 2022;21(9):13-16. (In Russ).] doi: https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.09.13-16
25. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., и др. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и TRP64ARG гена ADRB3), у населения России // *Вопросы питания*. — 2014. — Т. 83. — №2. — С. 35-41. [Baturin AK, Sorokina EJu, Pogozheva AV, et al. Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene TRP64ARG ADRB3) in Russian population. *Problems of nutrition*. 2014;83(2):35-41. (In Russ).]
26. Климова Т.М., Захарова Р.Н., Федоров А.И., и др. Полиморфизм Ala54Thr гена FABP2 и метаболический синдром в якутской популяции // *Якутский медицинский журнал*. — 2017. — Т. 59. — № 3. — С. 24-27 [Klimova TM, Zaharova RN, Fedorov AI, et al. Polimorfizm Ala54Thr gena FABP2 i metabolicheskij sindrom v jakutskoj populjacii. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2017;59(3):24-27. (In Russ.).]
27. Liu Y, Wu G, Han L, et al. Association of the FABP2 Ala54Thr polymorphism with type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome: a population-based case-control study and a systematic meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):1155-68. doi: https://doi.org/10.4238/2015.February.6.19
28. dbGene. [Internet]. DRD2 dopamine receptor D2 [Homo sapiens (human)]. — [cited 2023 Jan 17]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1813
29. Radwan GN, Loffredo CA, El Setouhy MA, et al. Waterpipe Smoking And The DRD2/ANKK1 Genotype. *J Egypt Public Health Assoc*. 2010;85(3-4):131-48
30. Сидорова Е.Ю., Ахметова Э.А., Ашуров З.Ш., и др. Генетические ассоциации полиморфных вариантов генов MTNR1A (rs34532313), MTNR1B (rs10830963), CLOCK (rs1801260), DRD2 (rs1800497) с формами суицидального поведения у пациентов с алкогольной зависимостью // *Академический журнал Западной Сибири*. — 2022. — Т. 18. — №1 (94). — С. 23-29 [Sidorova EY, Ahmetova EA, Ashurov ZS et al. Genetic associations of polymorphic variants of MTNR1A (rs34532313), MTNR1B (rs10830963), CLOCK (rs1801260), DRD2 (rs1800497) genes with forms of suicidal behavior in patients with alcohol dependence *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2022;18 (1(94)):23-29. (In Russ.).]
31. Горгун О.В., Голоенко И.М., Объедков В.Г., и др. Связь риска возникновения острых лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств при антипсихотической терапии параноидной шизофрении // *Военная медицина*. — 2019. — Т. 50. — №1. — С. 32-40 [Gorgun OV, Golovenko IM, Obedkov VG, et al. The association between the risk of acute drug-induced extrapyramidal disorders in antipsychotic therapy of paranoid schizophrenia with polymorphism of neurometabolism genes and the xenobiotic detoxification system. *Voennaja medicina*. 2019;50(1):32-40. (In Russ.).]
32. Кибитов А.А., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., и др. TAQIA полиморфизм гена ANKK1/DRD2 (rs1800497) как генетический маркер нарушений пищевого поведения, ассоциированных с пищевой зависимостью, у пациентов с избыточной массой тела // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. — 2020. — №1. — С. 52-63. [Kibitov AA, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, et al. ANKK1/DRD2 gene Taq1A polymorphism (rs1800497) as a possible genetic marker of food-addiction-related eating disturbances in overweight patients. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2020;(1):52-63. (In Russ.).]
33. Васильева А.А., Негашева М.А., Васильев В.А. Полиморфизм генов дофаминового транспортера и дофаминового рецептора D2 ассоциирован с особенностями телосложения // *Вестник антропологии*. — 2020. — Т. 52. — №4. — С. 232-248. [Vasil'eva AA, Negasheva MA, Vasil'ev VA. Gene polymorphism of the dopamine transporter and dopamine receptor d2 is associated with physique. *The Herald of Anthropology*. 2020;52(4):232-248. (In Russ.).]
34. Palacios A, Canto P, Tejeda ME, et al. Complete sequence of the ANKK1 gene in Mexican-Mestizo individuals with obesity, with or without binge eating disorder. *Eur Psychiatry*. 2018;54:59-64. doi: https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.010

35. Obregón AM, Oyarce K, García-Robles MA, et al. Association of the dopamine D2 receptor rs1800497 polymorphism with food addiction, food reinforcement, and eating behavior in Chilean adults. *Eat Weight Disord*. 2022;27(1):215-224. doi: https://doi.org/10.1007/s40519-021-01136-1
36. Duran-Gonzalez J, Ortiz I, Gonzales E, et al. Association study of candidate gene polymorphisms and obesity in a young Mexican-American population from South Texas. *Arch Med Res*. 2011;42(6):523-31. doi: https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.10.010.
37. Aliasghari F, Nazm SA, Yasari S, et al. Associations of the ANKK1 and DRD2 gene polymorphisms with overweight, obesity and hedonic hunger among women from the Northwest of Iran. *Eat Weight Disord*. 2021;26(1):305-312. doi: https://doi.org/10.1007/s40519-020-00851-5
38. Hardman CA, Rogers PJ, Timpson NJ, Munafò MR. Lack of association between DRD2 and OPRM1 genotypes and adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(5):730-6. doi: https://doi.org/10.1038/ijo.2013.144.
39. dbGene. [Internet]. FTO FTO alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase [Homo sapiens (human)]. — [cited 2023 Jan 17]. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79068
40. Кочетова О.В., Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов FTO и MC4R с развитием ожирения в популяции татар // *Генетика*. — 2015. — Т. 51. — №2. — С. 248–255. [Kochetova OV, Korytina GF, Akhmadishina LZ, et al. Association of polymorphic variants of FTO and MC4R genes with obesity in a Tatar population. *Russian Journal of Genetics*. 2014;50(12):1326-1333. (In Russ.).] doi: https://doi.org/10.7868/S0016675814120054
41. Шакирова А.Т., Егорова Э.С., Лутфуллин И.Я., и др. Ассоциация полиморфизма rs9939609 T/A гена FTO с избыточной массой тела в детской популяции республики Татарстан // *Вопросы детской диетологии*. — 2017. — Т. 15. — №1. — С. 5-8. [Shakirova AT, Egorova ES, Lutfullin IYa et al. Association of the FTO gene rs9939609 T/A polymorphism with overweight in the pediatric population of the Republic of Tatarstan. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2017;15(1):5–8. (In Russ).]
42. Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Шилина Н.М., и др. Факторы риска формирования избыточной массы тела и ожирения у детей дошкольного и школьного возраста // *Российский педиатрический журнал*. — 2022. — Т. 3. — №1 — С. 250. [Pyryeva EA, Gmoshinskaya MV, Shilina NM et al. Overweight and obesity risk factors in preschool and school children. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):250. (In Russ.).]
43. Хромова Н.В., Ротарь О.П., Ерина А.М., и др. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в российской популяции // *Артериальная гипертензия*. — 2013. — Т. 19. — №4. — С. 311-319. [Khromova NV, Rotar OP, Erina AM, et al. Association of rs9939609 FTO gene polymorphism with metabolic syndrome and its components in russian population. *Arterial'naya Gipertenziya («Arterial Hypertension»)*. 2013;19(4):311-319. (In Russ).]
44. Павлова Н.И., Куртанов Х.А., Соловьева Н.А., и др. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с развитием ожирения в популяции якутов // *Современные проблемы науки и образования*. — 2018. — №5 — С. 34. [Pavlova NI, Kurtanov HA, Solov'eva NA, et al. Association of polymorphism rs9939609 FTO gene with development of obesity in the yakut population. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2018;5(34):34. (In Russ).]
45. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., и др. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга // *Доктор.Ру*. — 2018. — Т. 152. — №8 — С. 20-24. [Boyarinova MA, Rotar OP, Kostareva AA, et al. Association between the FTO Gene rs9939609 Polymorphism and Metabolic Health in Obese Patients Living in St. Petersburg. *Doctor.Ru*. 2018; 8(152): 20–24 (In Russ).]
46. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д., Абд Али А.Х., и др. Взаимосвязь генов FTO, PON1, BDKRB2 у детей и подростков с ожирением в г. Ростове-на-Дону // *Российский педиатрический журнал*. — 2022. — Т. 3. — №1 — С. 62. [Bocharova OV, Teplyakova ED, Abd Ali A, et al. Correlation of FTO, PON1, BDKRB2 genes and obesity in children and adolescents in Rostov-on-Don. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):62. (In Russ).]
47. Maculewicz E, Leońska-Duniec A, Mastalerz A, et al. The Influence of FTO, FABP2, LEP, LEPR, and MC4R Genes on Obesity Parameters in Physically Active Caucasian Men. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):6030. doi: https://doi.org/10.3390/ijerph19106030
48. Chiang KM, Chang HC, Yang HC, et al. Genome-wide association study of morbid obesity in Han Chinese. *BMC Genet*. 2019;20(1):97. doi: https://doi.org/10.1186/s12863-019-0797-x
49. dbGene. [Internet]. MC4R melanocortin 4 receptor [Homo sapiens (human)]. - [cited 2023 Jan 17]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4160
50. Price RA, Li WD, Zhao H. FTO gene SNPs associated with extreme obesity in cases, controls and extremely discordant sister pairs. *BMC Med Genet*. 2008;9:4. doi: https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-4
51. Ramos AV, Bastos-Rodrigues L, Resende BA, et al. The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and cardiovascular risk in Brazilian individuals. *BMC Med Genet*. 2012;13:101. doi: https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-101
52. Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизм гена рецептора меланокортина // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2020. — Т. 6. — №4. — С. 318-323. [Avzaletdinova DSh, Morugova TV, Sharipova LF, Kochetova OV. Eating behavior in patients with type 2 diabetes and melanocortin receptor gene polymorphism. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(6):318–323. (In Russ).] doi: https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323
53. Мельникова Е.С., Мустафина С.В., Рымар О.Д., и др. Ассоциация полиморфизмов генов SLC30A8 и MC4R с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. №3. — С. 215-225. [Mel'nikova ES, Mustafina SV, Rymar OD et al. Association of polymorphisms of genes SLC30A8 and MC4R with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2022;25(3):215-225. (In Russ).] doi: https://doi.org/10.14341/DM12767
54. Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Шенеман Е.А., и др. Влияние полиморфизма гена MC4R на антропометрические параметры у подростков с избыточной массой тела и ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №2 — С. 22-28. [Ievleva KD, Bairova TA et al. Effect of MC4R gene polymorphism on food intake in adolescents with overweight and obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):22-28. (In Russ).] doi: https://doi.org/10.14341/omet9680
55. Yu K, Li L, Zhang L, et al. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. *Gene*. 2020;733:144372. doi: https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144372
56. Srivastava A, Mittal B, Prakash J, et al. Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] Polymorphisms with Obesity in Northern India. *Oman Med J*. 2014;29(2):114-8. doi: https://doi.org/10.5001/omj.2014.28
57. da Fonseca ACP, Abreu GM, Zembrzuski VM, et al. The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:667-684. doi: https://doi.org/10.2147/DMSO.S199542
58. Cyrus C, Ismail MH, Chathoth S, et al. Analysis of the Impact of Common Polymorphisms of the FTO and MC4R Genes with the Risk of Severe Obesity in Saudi Arabian Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(3):170-177. doi: https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0218
59. Rovite V, Petrovska R, Vaivade I, et al. The role of common and rare MC4R variants and FTO polymorphisms in extreme form of obesity. *Mol Biol Rep. 2014;*41(3):1491-500. doi: https://doi.org/10.1007/s11033-013-2994-4

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Иванова Анастасия Андреевна**, к.м.н. [**Anastasiya A. Ivanova**]; адрес: Российская Федерация, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9460-6294; eLibrary SPIN: 2299-0463; e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Шабанова Елизавета Сергеевна [Elizaveta S. Shabanova]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9033-1588; eLibrary SPIN: 3319-8546; e-mail: jarinaleksi@list.ru
Зорина Валентина Валентиновна [Valentina V. Zorina]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7846-7933; e-mail: walentina.zorina@bk.ru
Гуражева Анна Александровна [Anna A. Gurazheva]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1547-624X; eLibrary SPIN: 2299-0463; e-mail: annapalna1@mail.ru
Максимова Софья Владимировна [Sofia V. Maksimova]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2472-181X; SPIN-код: 1111-7184; AuthorID: 1073860; e-mail: 99naruto@mail.ru
Малютина Софья Константиновна, д.м.н., профессор [Sofia K. Malyutina]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6539-0466; SPIN:6780-9141; e-mail: smalyutina@hotmail.com
Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [Vladimir N. Maksimov]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7165-4496; eLibrary SPIN: 9953-7867; e-mail: medik11@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Иванова А.А., Шабанова Е.С., Зорина В.В., Гуражева А.А., Максимова С.В., Малютина С.К., Максимов В.Н. Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов *TCF7L2, FABP2, FTO, DRD2, MC4R* с морбидным ожирением у женщин // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 278-287. doi: https://doi.org/10.14341/omet13048

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanova AA, Shabanova ES, Zorina VV, Gurazheva AA, Maksimova SV, Malyutina SK, Maksimov VN. Association of single nucleotide variants of the *TCF7L2, FABP2, FTO, DRD2, MC4R* genes with morbid obesity in women. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):278-287. doi: https://doi.org/10.14341/omet13048