

## АССОЦИАЦИИ Т/А-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FTO С ХАРАКТЕРОМ ЖИРООТЛОЖЕНИЯ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК

Э.А. Бондарева<sup>1</sup>, М.А. Негашева<sup>2</sup>, А.В. Грудиева<sup>2</sup>, Т.В. Тарасова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> МГУ имени М.В.Ломоносова, НИИ и Музей антропологии, Москва

<sup>2</sup> МГУ имени М.В.Ломоносова, биологический факультет Москва

<sup>3</sup>Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск

*Ранний прогноз повышенного риска развития ожирения может быть основан на изучении генов и их вариантов, в наибольшей степени детерминирующих повышенную склонность к набору веса. Одними из молекулярно-генетических маркеров, связанных с риском развития ожирения, являются однонуклеотидные замены, расположенные в первом интроне гена FTO. Т/А-полиморфизм данного гена был изучен в различных этнических группах, среди людей, страдающих ожирением и метаболическим синдромом, а также в когортах, характеризующихся различными социально-экономическими условиями и особенностями образа жизни. Целью данного исследования было изучение ассоциаций Т/А-полиморфизма гена FTO с морфологическими характеристиками, отражающими особенности вариации и топографии подкожного жиротложения у юношей и девушек.*

*В работе были использованы материалы комплексного антропогенетического обследования 227 студентов различных вузов г. Саранска (105 юношей и 122 девушки в возрасте от 17 до 23 лет). Для характеристики особенностей телосложения, связанных с вариацией и топографией подкожного жира, использованы тотальные размеры тела (длина и масса тела), объемы талии и бедер (через ягодицы) и толщина 6 жировых складок (под лопаткой, на животе, на задней поверхности плеча, на предплечье, наружной поверхности бедра и на голени). У всех обследованных собраны образцы буккального эпителия для последующего генотипирования по полиморфному локусу гена FTO (Т/А, rs9939609). Частоты встречаемости генотипов гена FTO в обследованной выборке соответствовали распределению Харди-Вайнберга и, в целом, повторяют распределение для европейских популяций.*

*В результате проведенного исследования в мужской части выборки выявлены устойчивые ассоциации между полиморфизмом гена FTO и некоторыми показателями, характеризующими особенности телосложения, вариации и топографии подкожного жира: представители генотипа AA характеризуются относительно более высокими значениями индекса «обхват талии/обхват бедер» и склонностью к повышенному общему жиротложению с тенденцией к его локализации в области корпуса (преимущественно на животе). В женской выборке перечисленные особенности обнаружены на уровне тенденции. Представленное исследование по выявлению связей молекулярно-генетических маркеров с морфологическими признаками предполагает дальнейшую разработку с увеличением численности выборок и расширением спектра генетических маркеров.*

*Ключевые слова: антропогенетика, Т/А-полиморфизм FTO, морфологические особенности, абдоминальное ожирение, жиротложение*

## Введение

Одними из молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с риском развития ожирения, являются однонуклеотидные замены (rs9939609, rs1588413, rs8050136), расположенные в первом интроне гена *FTO* (fat mass and obesity-associated) [Speliotes et al., 2010]. *FTO* экспрессируется практически во всех тканях организма, но наибольшая концентрация мРНК данного гена характерна для нейронов ЦНС. В головном мозге наивысший уровень экспрессии наблюдается в ядрах гипоталамуса, ответственных за пищевое поведение [Timpson et al., 2008]. Точный механизм влияния белка *FTO* на склонность к набору веса, а также возможные изменения его активности из-за мутаций в нуклеотидной последовательности гена *FTO* до сих пор остаются неизвестными. Во многих исследованиях показаны ассоциации полиморфизма *FTO* со значением индекса массы тела у детей и взрослых [Vimaleswaran et al., 2012; Perusse et al., 2013]. Различные группы исследователей оценивают вклад гена *FTO* в развитие ожирения на уровне 8% [Eiks et al., 2010]. Тем не менее, результаты ряда исследований не подтверждают гипотезу о влиянии полиморфизма *FTO* на склонность к набору веса [Nakanen et al., 2009; Hubacek et al., 2011]. Противоречивые результаты были получены при изучении влияния молекулярно-генетических маркеров ожирения на потерю веса в ответ на изменение образа жизни [Schum et al., 2012; Vimaleswaran et al., 2016; Moleret et al., 2012]. Причины таких несогласованных результатов неясны. Вероятно, отсутствие ассоциаций между полиморфизмом *FTO* в некоторых исследованиях можно объяснить значительным влиянием особенностей образа жизни, социально-экономическими и экологическими факторами, влияющими на обследованную группу, возрастом испытуемых, а также полигенным характером ожирения.

Среди однонуклеотидных замен в первом интроне *FTO* T/A-полиморфизм (rs9939609) является наиболее изученным. В подавляющем большинстве исследований (мета-исследования, исследования случай-контроль, исследования по поиску ассоциаций) мутантный А-аллель гена *FTO* обуславливает повышенный риск развития ожирения. Носители А-аллеля *FTO* демонстрируют большие значения индекса массы тела (ИМТ), жировую массу, концентрацию лептина в крови, более высокий уровень потребления калорий. Также исследовано влияние образа жизни на склонность к полноте у носителей разных генотипов гена *FTO*. Повышенное потребление с пищей насыщенных жиров, а также низкое соответствие употребляемой пищи

средиземноморской диете (PREDIMED – Prevención con Dieta Mediterránea, <http://www.predimed.es/>) в большей степени вредит носителям аллеля А (генотипы *FTO\*TA* и *FTO\*AA*), нежели носителям генотипа ТТ. Однако если носитель АА генотипа в значительной степени придерживается принципов средиземноморской диеты, то его ИМТ и окружность талии меньше или равны аналогичным показателям носителей генотипа ТТ, которые не придерживаются средиземноморской диеты. Аналогично, сидячий образ жизни носителей А-аллеля гена *FTO* приводит к ожирению, а регулярные физические нагрузки ослабляют негативное влияние А-аллеля. Результаты эксперимента по снижению калорийности пищи среди взрослых (24–66 лет) японок, имеющих лишний вес (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), показали, что носительницы двух аллелей риска (*FTO\*AA*) обладали большей жировой массой вначале эксперимента и потеряли меньше жира по его окончании по сравнению с женщинами, носительницами Т аллеля (генотипы *FTO\*TA* и *FTO\*TT*) [Matsuo et al., 2012]. Данный результат был воспроизведен в исследовании Food4Me (программа исследований, направленная на подбор индивидуального рациона питания, <http://www.food4me.org/>): взрослые европейцы – носители АА генотипа, употребляющие мало жареной пищи обладают большим значением ИМТ (+1,4 кг/м<sup>2</sup>) и обхватом талии (+3,1 см) по сравнению с носителями ТТ генотипа, употребляющими аналогичное количество жареной пищи. Также результаты данного исследования продемонстрировали, что, в целом, наличие в геноме двух А аллелей приводит к увеличению ИМТ на 0,9 кг/м<sup>2</sup> и окружности талии на 1,4 см по сравнению с носителями генотипа ТТ [Livingstone et al., 2016]. Таким образом, особенности образа жизни могут в значительной мере оказывать влияние на проявление T/A-полиморфизма гена *FTO*: сбалансированная низкокалорийная диета и активный образ жизни позволяют избежать развития ожирения на фоне негативного влияния А-аллеля и АА-генотипа *FTO*.

Цель данного исследования – изучение ассоциаций T/A-полиморфизма гена *FTO* с морфологическими характеристиками, отражающими особенности вариации и топографии подкожного жировоголожения у юношей и девушек (на примере антропологического обследования студенческой молодежи г. Саранска).

## Материалы и методы

В работе были использованы материалы комплексного антропогенетического обследования

227 студентов различных вузов г. Саранска (105 юношей и 122 девушки в возрасте от 17 до 23 лет). По этнической принадлежности родители у 60% обследованных – русские, у 30% респондентов – мордовской национальности или один из родителей русский, другой – мордвин. Данные о распределении частот встречаемости генотипов гена *FTO* у этнических мордвинцев отсутствуют. Однако влияние А-аллеля гена *FTO* на склонность к накоплению жира одинаково для всех этнических групп и рас [Speliotes et al., 2010; Vimala et al., 2012; Reinehr et al., 2014]. В этой связи, авторами было решено объединить группы этнических русских, потомков от смешанных браков, а также малочисленной группы этнических мордвинцев в одну выборку. Частоты встречаемости генотипов гена *FTO* в такой генерализованной выборке сходны с таковыми в европейских популяциях. Для характеристики особенностей телосложения, связанных с вариацией и топографией подкожного жира, в данном исследовании были использованы тотальные размеры тела (длина и масса тела), объемы талии и бедер (через ягодичцы) и толщина 6 жировых складок (под лопаткой, на животе, на задней поверхности плеча, на предплечье, на наружной поверхности бедра и на голени). У всех обследованных были собраны образцы буккального эпителия для последующего генотипирования по полиморфному локусу гена *FTO* (Т/А, rs9939609). Выделение геномной ДНК из собранных образцов буккального эпителия и генотипирование проводили в ООО «Литех» (г. Москва).

Все материалы комплексного обследования, анализируемые в статье, собраны с соблюдением правил биоэтики (экспертное заключение Комиссии МГУ по биоэтике, протокол № 55 от 26.03.2015), подписанием протоколов информированного согласия и деперсонализацией данных.

Для статистической обработки полученных данных были использованы методы дисперсионного, факторного и канонического анализов (пакет программ Statistica 6.0) [Боровиков, 1998; Дерябин, 2007]. Одномерный дисперсионный анализ применен для установления неоднородности средних арифметических величин морфологических параметров, имеющих нормальное распределение, в группах обследованных с различными генотипами *FTO*. С помощью факторного анализа [Ким, Мьюллер, Клекка с соавт., 1989] изучены особенности вариации величины и топографии подкожного жировоголожения у юношей и девушек. Канонический анализ [Дерябин, 2007] использовался для исследования межгрупповых различий по показателям телосложения обследованных юношей и девушек, имеющих различные генотипы гена *FTO*. Для проверки соответствия распре-

деления изучаемых признаков нормальному был использован критерий Лиллиефорса [Lilliefors, 1967]. Для анализа различий показателей, не имеющих нормального распределения, в группах испытуемых с различными генотипами *FTO* применен критерий Краскела-Уоллиса. Для анализа достоверности различий в частотах встречаемости генотипов и аллелей исследованного гена был использован непараметрический критерий  $\chi^2$ .

## Результаты

В таблицах 1-3 представлены морфологические характеристики и частоты встречаемости генотипов гена *FTO* у обследованных юношей и девушек. Сравнение частот встречаемости генотипов гена *FTO* в подгруппах обследованных мужчин и женщин не выявило статистически достоверных различий (табл. 3).

В таблице 4 представлены средние значения изученных морфологических характеристик у юношей – носителей различных генотипов гена *FTO*, а на рисунке 1 – иллюстрация сравнительного анализа средних значений индекса отношения окружности талии к окружности бедер в этих группах.

Для изучения внутригрупповой изменчивости показателей жировоголожения и характеристики особенностей топографии подкожного жира в группах юношей и девушек был проведен факторный анализ толщины жировых складок, иллюстрация которых представлена на рисунках 2–3.

Для изучения особенностей межгрупповой изменчивости показателей телосложения у обследованных юношей и девушек, имеющих различные генотипы гена *FTO*, был проведен канонический (множественный дискриминантный) анализ, результаты которого для мужской выборки ( $p < 0,05$ ) представлены в таблице 5 и на рисунке 4.

## Обсуждение результатов

На сегодняшний день известно большое число полиморфных локусов генома человека, ассоциированных с предрасположенностью к набору веса и ожирением [Speliotes et al., 2010]. В рамках данного исследования нами было изучено влияние Т/А-полиморфизма гена *FTO* на антропометрические характеристики, отражающие особенности жировоголожения у студенческой молодежи г. Саранска. Частоты встречаемости генотипов гена *FTO* в обследованной выборке соответство-

**Таблица 1. Морфологические характеристики юношей и девушек в возрасте 17–23 лет, обследованных в г. Саранске**

Признаки	Юноши (N=105)		Девушки (N=122)	
	М	S	М	S
Вес, кг	75,0	12,4	55,9	7,4
Длина тела, см	178,3	5,8	163,8	5,6
Окружность талии, см	80,0	7,7	68,7	5,3
Окружность бёдер, см	96,0	7,1	92,6	5,6
Жировая складка под лопаткой, мм	14,2	7,4	13,7	5,6
Жировая складка на трицепсе, мм	12,8	6,1	18,2	5,9
Жировая складка на предплечье, мм	8,2	3,8	9,0	3,4
Жировая складка на животе, мм	25,5	13,9	27,1	8,9
Жировая складка на бедре, мм	21,3	11,4	36,5	7,5
Жировая складка на голени, мм	14,9	6,7	20,8	6,2
Средняя жировая складка, мм	16,1	7,5	20,9	5,3
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	23,6	3,7	20,8	2,7
Обхват талии / обхват бёдер	0,83	0,03	0,74	0,04
Количество жираотложения (по формуле Матейки), кг	20,7	11,2	21,9	6,5

**Таблица 2. Частоты встречаемости генотипов гена *FTO* в обследованной выборке студенческой молодежи г. Саранска (N=227)**

Генотип	Частоты встречаемости	Ожидаемые частоты встречаемости	Соответствие равновесию Харди-Вайнберга
<i>FTO*TT</i>	57 (25,3%)	58,3	$\chi^2_{HW} = 0,11$ $p = 0,73$
<i>FTO*TA</i>	115 (51,1%)	112,5	
<i>FTO*AA</i>	53 (23,6%)	54,3	

**Таблица 3. Частоты встречаемости генотипов гена *FTO* в подгруппах юношей и девушек, обследованных в г. Саранске**

Генотип	Юноши (N=105)	Девушки (N=122)	Достоверность различий
<i>FTO*TT</i>	23 (22,5%)	34 (27,7%)	$\chi^2 = 1,24$ $p = 0,53$
<i>FTO*TA</i>	52 (51,0%)	63 (51,2%)	
<i>FTO*AA</i>	27 (26,5%)	26 (21,1%)	

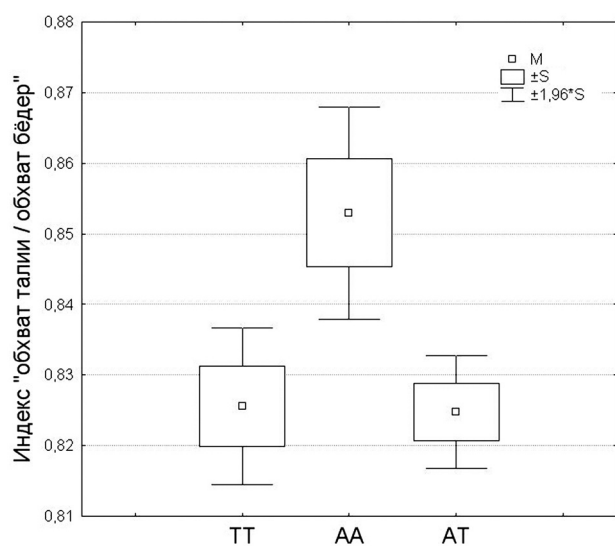


Рис. 1. Средние значения величин индекса «обхват талии/обхват бёдер» у юношей – носителей различных генотипов гена *FTO* ( $p=0,04$ )

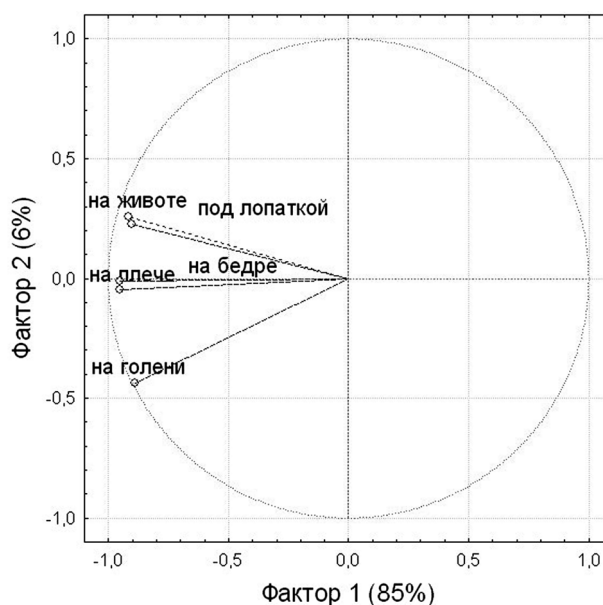


Рис. 2. Результаты факторного анализа толщины жировых складок в группе юношей

Таблица 4. Морфологические характеристики юношей – носителей различных генотипов гена *FTO*

Признаки	Генотип гена <i>FTO</i>		
	<i>FTO*AA</i>	<i>FTO*AT</i>	<i>FTO*TT</i>
Вес, кг	77,0	75,8	71,9
Длина тела, см	178,2	178,8	178,0
Окружность талии, см	81,9	80,0	78,0
Окружность бёдер, см	95,9	97,0	94,2
Жировая складка под лопаткой, мм	15,8	14,2	12,3
Жировая складка на трицепсе, мм	13,6	13,4	10,9
Жировая складка на предплечье, мм	7,9	8,8	7,3
Жировая складка на животе, мм	26,1	27,2	21,0
Жировая складка на бедре, мм	22,9	22,2	18,0
Жировая складка на голени, мм	16,9	15,1	12,7
Средняя жировая складка, мм	17,2	16,8	13,9
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	24,2	23,7	22,7
Обхват талии / обхват бёдер	0,85*	0,82	0,82
Количество жировотложения (по формуле Матейки), кг	22,2	21,6	17,7

Примечания. \* –  $p < 0,001$ .

Таблица 5. Результаты канонического анализа морфологических признаков в группе юношей

Признаки	Стандартизованные коэффициенты канонических (К) переменных	
	К 1	К 2
Длина тела	0,33	0,19
Окружность талии	2,96	-0,27
Окружность бёдер	-2,58	0,15
Жировая складка под лопаткой	0,55	-0,31
Жировая складка на трицепсе	-0,71	0,03
Жировая складка на животе	-0,57	0,79
Жировая складка на бедре	0,48	-0,13
Жировая складка на голени	0,63	0,71
Описываемая изменчивость	87%	13%
Средние значения канонических переменных для разных генотипов гена <i>FTO</i>		
Варианты генотипов	К 1	К 2
AA	0,85	0,08
AT	-0,40	0,12
TT	-0,09	-0,37

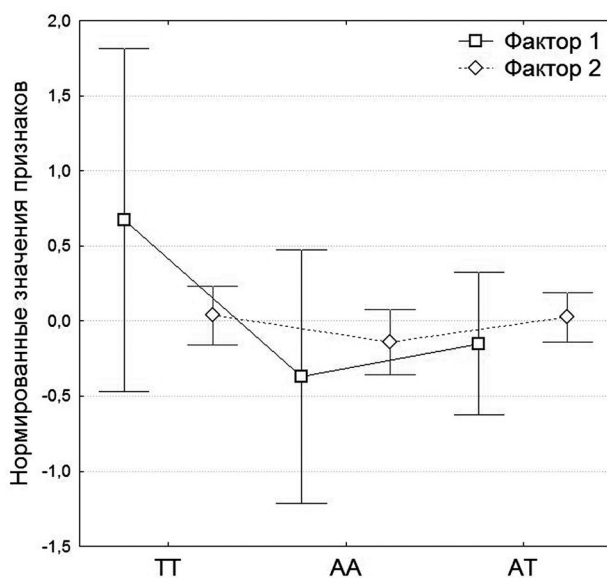


Рис. 3. Средние значения 1 и 2 факторов, характеризующих общее жировотложение и особенности топографии подкожного жира, в группах юношей – носителей различных генотипов гена *FTO*

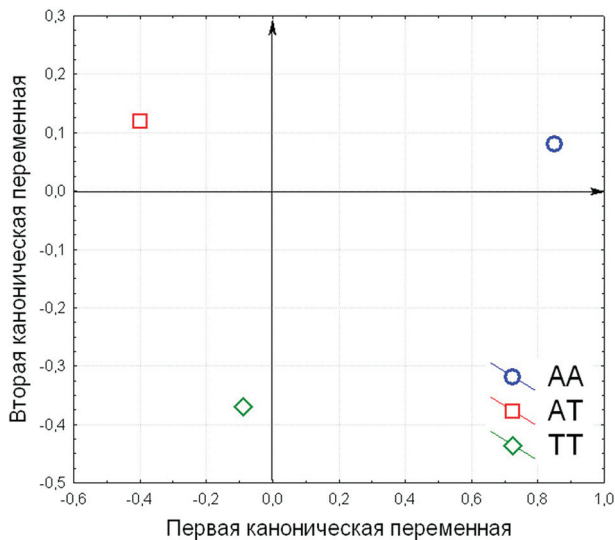


Рис. 4. Средние значения канонических переменных для групп юношей – носителей различных генотипов гена *FTO*

вали распределению Харди-Вайнберга (таблица 2), и в целом повторяют распределение для европейских популяций: *FTO\*TT* – 24,7% *FTO\*TA* – 52% *FTO\*AA* – 23,3% [Vimalaswaran et al., 2012].

Результаты одномерного дисперсионного анализа показателей телосложения не выявили статистически достоверных различий между группами обследованных, имеющих различные генотипы гена *FTO*, по подавляющему большинству проанализированных признаков (тотальные размеры тела, обхваты талии и бедер, толщина кожно-жировых складок) как в мужской, так и в женской выборках. Однако в группе юношей носители генотипа *AA* демонстрируют более высокие значения многих показателей, связанных с увеличением количества подкожного жира, по сравнению с носителями генотипов *AT* и *TT* (табл. 4). Так, например, средние значения массы тела (77,0 кг) и окружности талии (81,9 см) у носителей генотипа *AA* больше по сравнению с носителями хотя бы одного исходного *T*-аллеля (75,8 кг и 71,9 кг; 80,0 см и 78,0 см). Также для носителей генотипа *AA* характерны большие значения толщины кожно-жировых складок под лопаткой, на плече, бедре и голени; более высокие значения ИМТ (24,2 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с респондентами, обладающими генотипами *AT* и *TT* (23,7 и 22,7 кг/м<sup>2</sup>) и большее количество общего жираотложения, рассчитанного по формуле Матейки (22,2 кг по сравнению с 21,6 кг и 17,7 кг – у представителей генотипов *AT* и *TT* соответственно).

В выборке обследованных девушек, описанные для юношей ассоциации генотипа *AA* с

большим количеством жира, имеют характер тенденции и не являются статистически достоверными. Вероятно, на морфологические особенности девушек в этом возрасте оказывает сильное влияние желание соответствовать современным стандартам красоты, и они сознательно изменяют свой образ жизни, чтобы избежать набора лишнего веса.

Единственная характеристика телосложения, показавшая статистически достоверные (на самом высоком уровне значимости) различия между представителями различных генотипов гена *FTO*, – индекс отношения обхвата талии к обхвату бёдер (в мужской выборке  $p < 0,001$ ). Этот индекс является весьма информативной соматической характеристикой проявления степени полового диморфизма и условно называется показателем андроморфии и гинекоморфии. Для женщин наиболее гармоничными являются значения индекса в диапазоне от 0,6 до 0,8, морфологически выражающиеся в узкой талии и широких бедрах (форма тела «груша»). Значения больше 0,8 указывают на увеличение общего количества жираотложения на корпусе (преимущественно на животе) и на усиление признаков андроморфии – изменение топографии жираотложения от женского варианта (преобладание на бедрах) к мужскому (локализация жира на корпусе, форма тела «яблоко»). Полученные средние значения этого индекса для обследованных юношей (0,83) и девушек (0,74) вполне соответствуют гармоничным мужскому и женскому вариантам телосложения.

На рис. 1 представлены средние значения этого индекса у юношей – носителей различных генотипов гена *FTO*. Юноши, носители генотипа *AA*, демонстрируют статистически достоверное (критерий Краскела-Уоллиса,  $N=11,02$   $p=0,004$ ) увеличение значений отношения обхвата талии к обхвату бёдер, что свидетельствует о большем жираотложении на корпусе и предрасположенности к абдоминальному (преимущественно на животе) варианту топографии подкожного жира. Следует отметить, что в женской выборке получены аналогичные результаты (близкие к статистически достоверным,  $N=4,9$   $p=0,09$ ): у девушек, носителей генотипа *AA*, отмечены немного более высокие значения этого индекса по сравнению с другими генотипами, т.е. для них выявлена та же тенденция накопления подкожного жира на корпусе и абдоминальность в топографии подкожного жираотложения. Полученные данные позволяют заключить, что среди обследованных юношей и девушек носители гомозиготного генотипа (*FTO\*AA*) обладают большим жираотложением, преимущественно на животе. Влияние исследованного *T/A*-полиморфизма гена *FTO* прослеживается не толь-

ко среди людей, страдающих ожирением или имеющим значительный избыточный вес, но и среди условно-здоровых юношей и девушек, не страдающих ожирением. Полученные результаты хорошо согласуются с данными многочисленных исследований, посвященных изучению генетических маркеров ожирения. Таким образом, АА-генотип гена *FTO* является надежным предиктором повышенного риска развития трункального ожирения (накопление подкожного жира на корпусе и абдоминальность в топографии его отложения), которое, в свою очередь, увеличивает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [Moleres et al., 2012], некоторых видов рака [Vimalaswaran et al., 2016], метаболического синдрома и диабета 2 типа [Schum et al., 2012].

В результате проведения факторного анализа толщины жировых складок в группах юношей и девушек получены новые интегративные показатели – факторы, характеризующие общее жиротложение и особенности топографии подкожного жира (см. рис. 2). Первый фактор несет информацию об уровне общего жиротложения: обследованные с более толстыми жировыми складками будут иметь большие отрицательные значения первого фактора (левая часть диаграммы). Второй фактор противопоставляет жировые складки на корпусе (под лопаткой и на животе) складкам на конечностях, прежде всего жировой складке на голени. Студенты с большим жиротложением в области корпуса (трункальный тип) будут иметь большие значения второго фактора. При более выраженном жиротложении на конечностях (экстремитальный тип) студенты будут характеризоваться меньшими величинами этого фактора. Рассмотрим, каким образом новые интегративные показатели жиротложения (общей величины и особенностей локализации) варьируют у студентов с различными генотипами гена *FTO*. Для анализа межгрупповых различий по 1-му фактору использовался критерий Краскела-Уоллиса, т.к. распределение значений этого фактора не соответствует нормальному. Для межгруппового анализа величины 2-го фактора проводился одномерный дисперсионный анализ. В мужской выборке выявлены статистически достоверные различия между значениями 1-го фактора в подгруппах юношей – носителей альтернативных генотипов гена *FTO* ( $H=9,06$ ,  $p=0,01$ ). Представители генотипа АА по сравнению с носителями других генотипов демонстрируют увеличение общего количества жиротложения (см. рис. 3).

На заключительном этапе исследования был проведен канонический (множественный дискриминантный) анализ показателей телосложения у юношей и девушек – носителей различных генотипов гена *FTO*, результаты которого для мужской

выборки ( $p<0,05$ ) представлены в таблице 5 и на рисунке 4. На положительном полюсе изменчивости первой канонической переменной произошло достоверно значимое выделение группы юношей – носителей генотипа АА, для которых наиболее информативными характеристиками являются большие значения обхвата талии и пониженные значения обхвата бёдер (эти признаки обладают максимальными абсолютными значениями нагрузочных коэффициентов). Уровень межгрупповых различий по первой канонической переменной составляет величину около 1,3 внутригруппового среднего квадратического отклонения. Для получения более наглядного представления о величине таких различий можно сказать, что по длине тела они составили бы около 8 см (внутригрупповая «сигма» для длины тела равна 6 см).

Для выборки обследованных девушек статистически значимое разделение на представителей различных генотипов гена *FTO* ( $p<0,01$ ) показали результаты пошагового дискриминантного анализа с выделением аналогичных для юношей доминирующих признаков межгрупповой изменчивости: обхват талии противопоставляется обхвату бёдер. Однако отчетливого выделения генотипа АА в женской выборке не наблюдается.

Таким образом, как и следовало ожидать, результаты канонического анализа на статистически значимом уровне подтвердили существование устойчивой связи между некоторыми показателями телосложения и полиморфизмом гена *FTO*. Наиболее информативным показателем, характеризующим особенности трункального типа жиротложения с преимущественной локализацией жира на животе (ассоциированного в группе обследованных юношей с генотипом АА), является соотношение обхватов талии и бёдер.

По итогам проведенного исследования можно сделать **вывод** о существовании устойчивых ассоциаций между полиморфизмом гена *FTO* и некоторыми показателями, характеризующими особенности телосложения, вариации и топографии подкожного жира. В мужской выборке выявленные связи прослеживаются наиболее отчетливо: носители генотипа АА характеризуются относительно более высокими значениями индекса «обхват талии/обхват бёдер» и склонностью к повышенному общему жиротложению с тенденцией к его локализации в области корпуса (преимущественно на животе). Отсутствие достоверных ассоциаций Т/А-замены *FTO* с особенностями жиротложения в женской выборке может быть связано с активным образом жизни девушек, стремлением соответствовать современным стандартам красоты, регулярными физическими нагрузками во время обучения в вузе, а также с небольшим возрастом обследованных. Возможно,

индивидуальная генетическая предрасположенность к накоплению жира проявится у обследованных девушек с возрастом. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования влияния особенностей образа жизни на риск развития ожирения, который обусловлен T/A-полиморфизмом гена *FTO*.

**В заключение** следует отметить, что, несмотря на выявленные ассоциации выбранного молекулярно-генетического маркера с повышенным жиротложением, ожирение носит полигенный характер. Подавляющее большинство аллелей риска оказывают лишь незначительный эффект на индивидуальную предрасположенность к ожирению. Суммарный эффект от взаимодействия этих мутаций в рамках одного генома определяет индивидуальную генетическую предрасположенность к набору веса и ожирению, которая, в свою очередь, подвергается влиянию множества разнонаправленных ко-факторов окружающей среды. Полигенный характер ожирения осложняет прогноз индивидуальной предрасположенности и требует поиска ключевых генов, их сочетаний и межгенных взаимодействий, полиморфизм которых в наибольшей степени определяет генетический контроль над набором жировой массы. Представленное исследование по выявлению связей полиморфизмов генотипов с морфологическими признаками предполагает дальнейшую разработку с увеличением численности выборок и расширением спектра генетических маркеров.

### Благодарности

Работа выполнена при поддержке РФФИ: грант № 15-06-06901 «Молекулярно-генетические маркеры роста у представителей различных этнических групп, проживающих на территории России» и грант № 15-06-03511 «Исследование феномена биосоциальной адаптации современной молодежи в условиях информационного общества начала XXI века соматическими, физиологическими и дерматоглифическими методами».

### Библиография

Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA. М.: КомпьютерПресс, 1998. 267 с.  
 Дерябин В.Е. Решение задач обработки антропологических данных с использованием компьютера. М.: МГУ, 2007. 79 с.  
 Ким Дж.О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р., Олдендерфер М.С., Блэшфилд Р.К. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. М.: Финансы и статистика, 1989. 215 с.

Lilliefors. H.W. On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown // J. Amer. Statistical Association, 1967. Vol. 62. P. 399–402.  
 Moleres A., Rendo-Urteaga T., Zulet M.A., Marcos A., Campoy C., Garagorri J.M., Martinez J.A., Azcona-Sanjulian M.C., Marti A.; EVASYON Study Group. Obesity susceptibility loci on body mass index and weight loss in Spanish adolescents after a lifestyle intervention // J. Pediatr., 2012. Vol. 161. P. 466–470.  
 Perusse L., Rankinen T., Hagberg J.M., Loos R.J., Roth S.M., Sarzynski M.A., Wolfarth B., Bouchard C. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2012 // Med. Sci. Sports Exerc., 2013. Vol. 45. P. 824–831.  
 Reinehr T., Wolters B., Roth C.L., Hinney A. FTO Gene: Association to Weight Regain after Lifestyle Intervention in Overweight Children // Horm. Res. Paediatr., 2014. Vol. 81. P. 391–396  
 Schum J., Blumenstock G., Weber K., Schweizer R., Pfaff C., Schurr N., Ranke M.B., Binder G., Ehehalt S.; DISKUS-Study Group. Variants of the FTO gene in obese children and their impact on body composition and metabolism before and after lifestyle intervention // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes., 2012. Vol. 120. P. 128–131.  
 Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., Monda K.L., Thorleifsson G., Jackson A.U., Allen H.L., Lindgren C.M., Luan J., Magi R., Randall J.C., Vedantam S., Winkler T.W., Qi L., Workalemahu T., Heid I.M., Steinthorsdottir V., Stringham H.M., Weedon M.N., Wheeler E., Wood A.R., Ferreira T., Weyant R.J., Segru A.V., Estrada K., Liang L., Nemesh J., Park J.-H., Gustafsson S., Kilpelainen T.O., Yang J., Bouatia-Naji N., Esko T., Feitosa M.F., Kutalik Z., Mangino M., Raychaudhuri S., Scherag A., Smith A.V., Welch R., Zhao J.H., Aben K.K., Absher D.M., Amin N., Dixon A.L., Fisher E., Glazer N.L., North K.E., McCarthy M.I., Hirschhorn J.N., Ingelsson E., Loos R.J.F. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index // Nat. Genet., 2010. Vol. 42. P. 937–948.  
 Timpson N.J., Emmett P.M., Frayling T.M., Rogers I., Hattersley A.T., McCarthy M.I., Smith D.G. The fat mass and obesity-associated locus and dietary intake in children // Am. J. Clin. Nutr., 2008. Vol. 88. P. 971–978.  
 Vimalaswaran K.S., Angquist L., Hansen R.D., Bouatia-Naji N., Holst C., Tjonneland A., Overvad K., Jakobsen M.U., Boeing H., Meidtner K., Palli D., Masala G., Saris W.H., Feskens E.J., Wareham N.J., Sorensen T.I., Loos R. Association between FTO variant and change in body weight and its interaction with dietary factors: the DiOGenes study // Obesity (Silver Spring), 2012. Vol. 20. P. 1669–1674.  
 Vimalaswaran K.S., Bodhini D., Lakshmi Priya N., Ramya K., Anjana R. M., Sudha V., Lovegrove J.A., Kinra S., Mohan V. and Radha V. Interaction between FTO gene variants and lifestyle factors on metabolic traits in an Asian Indian population // Nutrition & Metabolism., 2016. Vol. 13. P. 39–43.

Контактная информация:

Бондарева Эльвира Александровна:

e-mail: Bondareva.E@gmail.com;

Негашева Марина Анатольевна: e-mail: negasheva@mail.ru;

Грудиева Анна Вячеславовна: e-mail: grudieva@yandex.ru;

Тарасова Татьяна Викторовна:

e-mail: tarasovatv1960@mail.ru.



## **T/A-POLYMORPHISM OF THE *FTO* GENE IS ASSOCIATED WITH FAT ACCUMULATION TRAITS IN YOUNGSTERS**

E.A. Bondareva<sup>1</sup>, M.A. Negasheva<sup>2</sup>, A.V. Grudieva<sup>2</sup>, T.V. Tarasova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Lomonosov Moscow State University, Institute and Museum of Anthropology, Moscow*

<sup>2</sup> *Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow*

<sup>3</sup> *Ogarev Mordovia State University, Saransk*

*Early prediction of obesity risk will be facilitated by the identification of the main genes and their relevant genetic variants. Outstanding among the many genes associated with obesity is the *FTO* gene. SNP's in the first intron of the *FTO* gene are associated with overweight and obesity risk. The *FTO* T/A-polymorphism has emerged as one of the most important obesity susceptibility gene variants known to date, which has been studied in different ethnicities, among obese people and people with metabolic syndrome, and among cohorts with different socioeconomic status. The aim of the present paper was to study associations between T/A-polymorphism of the *FTO* gene and obesity-related morphological traits in youngsters of both sexes.*

*227 students of different Saransk universities (122 females and 105 males), aged from 17 to 23 years, took part in the investigation. The program included anthropometric measurements (30), and the collection of buccal smears for genetic analysis (*FTO*, rs9939609). Distribution of the genotype frequencies is consistent with Hardy–Weinberg equilibrium, and, in general, is the same as in the European populations. Significant differences are revealed for obesity-related morphological traits: in the male subgroup AA genotype carriers have increased total body fat accumulation, higher waist-to-hip ratio with primary abdominal fat accumulation. In the female subgroup these trends are not statistically significant. But female students with AA genotype demonstrate higher values for skinfold thickness and increased waist-to-hips ratio. It is possible that individual predisposition to overweight and obesity will appear in female carriers of the risk genotype later with age.*

**Keywords:** *anthropogenetics, *FTO* gene polymorphism, obesity, abdominal obesity, morphological traits*