

АССОЦИАЦИИ -3826A>G ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *UCP1* (RS1800592) И УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ С ЦЕНТРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Введение. Выявление генно-средовых взаимодействий представляется перспективным методом для выявления причин ожирения. В данном исследовании была предпринята попытка оценить влияние полиморфизма -3826A>G *UCP1* (rs1800592) и уровня физической активности, а также взаимодействие этих факторов на показатели центрального ожирения в группе этнически русских женщин.

Материалы и методы. Программа исследования включала молекулярно-генетическое и антропометрическое обследование 124 взрослых женщин в возрасте от 18 до 33 лет с различным уровнем физической активности, проживающих в городе Москве. Для молекулярно-генетического исследования был выбран -3826A>G полиморфизм гена *UCP1* (rs1800592). Программа антропометрического исследования включала измерения длины, массы тела, обхвата талии и бедер, вычислялись индекс массы тела, индекс ожирения тела, соотношение талии к бедрам, соотношение талии к длине тела, или индекс центрального ожирения, процентное содержание жировой массы.

Результаты. Квантильный регрессионный анализ выявил, что физическая активность и -3826A>G полиморфизм гена *UCP1* (rs1800592) определяли центральное ожирение в изученной выборке русских женщин, однако из двух изученных факторов наибольшее влияние оказывала физическая активность. Снижение уровня физической активности было ассоциировано с более высокими значениями индекса центрального ожирения, процентного содержания жировой массы и индекса ожирения тела. В группе добровольцев были выявлены ассоциации между -3826A>G полиморфизмом гена *UCP1* (rs1800592) и повышенным жиротложением. В группе женщин, которые регулярно занимаются спортом, проверяемые гипотезы подтвердились только для одного из десяти квантилей распределения индекса центрального ожирения и индекса талии/бедра.

Заключение. Полиморфизм -3826A>G гена *UCP1* (rs1800592) и физическая активность в изученной выборке определяли повышенный риск набора жировой массы, однако влияние физической активности на исследуемые на антропометрические показатели было сильнее. Полиморфизм -3826A>G гена *UCP1* (rs1800592) оказывал значимое влияние на предрасположенность к накоплению жировой массы при отсутствии регулярных физических нагрузок. Снижение физической активности на фоне генетической предрасположенности может повысить риск развития ожирения.

Ключевые слова: центральное ожирение; *UCP1*; генно-средовые взаимодействия; физическая активность, антропология, генетика ожирения

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) количество людей, у которых диагностировали избыточный вес или ожирение, за последние 50 лет увеличилось почти в 3 раза. Полногеномный поиск ассоциаций выявил более 1000 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском развития ожирения [Yengo et al., 2018; Wainshtein et al., 2019]. Однако, ожирение определяется не только генетическими факторами, но также параметрами

среды. Некоторые факторы, например, уровень физической активности, диета, употребление алкоголя, курение, могут модифицировать влияние генетических факторов на антропометрические показатели, ассоциированные с ожирением, усиливая или уменьшая их проявление в фенотипе. В случае, когда средовые факторы сдерживают или наоборот усиливают генетические эффекты наблюдаются генно-средовые взаимодействия. Генно-средовые взаимодействия были выявлены для генов *FTO*, *UCP1*, *UCP3* и некоторых других [Kilpelainen et al., 2011; Rask-Andersen et al., 2017;

Bondareva et al., 2019]. Например, у носителей рискового А аллеля гена *FTO* (Т/А, rs9939609) в условиях гипокинезии наблюдается повышенная предрасположенность к накоплению жировой массы по сравнению с носителями исходного Т аллеля, однако, физическая активность нивелирует влияние этого варианта [Kilpelainen et al., 2011; Bondareva et al., 2019]. В группе физически активных испытуемых у носителей минорного Т аллеля гена *UCP3* (-55С/Т, rs1800849) ниже риск развития ожирения, чем у носителей исходного С аллеля [Alonso et al., 2005]. В группе больных диабетом второго типа для локуса rs3811791 (-112А>С *UCP1*) были обнаружены значимые взаимодействия с уровнем физической активности [Dong et al., 2020]. Так, у носителей рискового С аллеля в условиях гипокинезии был выше риск развития диабета второго типа [Dong et al., 2020]. Несмотря на большое количество исследований, направленных на выявление взаимодействий между различными генетическими вариантами, ассоциированными с ожирением, и средовыми факторами, российская популяция остается малоизученной. Выявление генно-средовых взаимодействий представляется перспективным методом для понимания причин развития ожирения и выработки стратегий для борьбы и профилактики ожирения [Lin et al., 2013].

В данном исследовании была предпринята попытка оценить влияние -3826A>G полиморфизма гена *UCP1* (rs1800592), уровня физической активности, а также эффект взаимодействия этих факторов на показатели центрального ожирения в группе русских женщин.

Материалы и методы

Материалом для данного исследования послужили результаты антропогенетического обследования городского населения г. Москвы, а именно 124 этнических русских женщин в возрасте от 18 до 33 лет с разным уровнем физической активности. Материалы были собраны в НИИ и Музее антропологии МГУ имени М.В. Ломоносова в 2018 году по стандартной программе, включавшей антропометрическое и молекулярно-генетическое обследование. Этническую принадлежность устанавливали в ходе анкетирования добровольцев. В изученную выборку были включены испытуемые оба родителя которых являлись русскими. Средний возраст женщин составил $19,0 \pm 2,7$ лет. Среди добровольцев были выделены 2 подгруппы: регулярно занимающиеся спортом и физически неактивные испытуемые. Уровень физической активности был установлен в ходе анкетирования добровольцев.

В группу физически активных были отнесены испытуемые, которые регулярно занимаются спортом год и более ($n=54$). Для 90% испытуемых был характерен аэробный тип физических нагрузок, а для 10% – смешанный тип. К группе физически неактивных были отнесены испытуемые, которые не занимаются регулярно спортом ($n=70$).

Для молекулярно-генетического исследования был выбран полиморфизм гена *UCP1* rs1800592, для которого ранее были показаны ассоциации с предрасположенностью к накоплению жировой массы в некоторых популяциях [Cha et al., 2008; Chathoth et al., 2018]. Забор биологического материала (буккального эпителия) производился при помощи стерильных урогенитальных зондов. Геномные состояния определялись с помощью процедуры минисеквенирования с детекцией результатов в режиме MALDI-TOF, анализ проводился на базе ООО «Литех», г. Москва. Программа антропометрического обследования включала измерения длины (ДТ, см), массы тела (МТ, см), обхватов талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см). На основании измеренных показателей вычисляли антропометрические индексы: индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), индекс ожирения тела (BAI, %) [Bergman et al., 2011], соотношение талии к бедрам (WHR), соотношение талии к длине тела (индекс центрального ожирения WHtR). Для определения процентного содержания жировой массы тела была проведена биоимпедансометрия с помощью биоимпедансного анализатора водных секторов ABC-01 «МЕДАСС» (Россия). Было получено положительное заключение Комиссии по биоэтике Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (№ 91-о от 24.05.2018 г.). Сбор биологического материала осуществлялся с письменного информированного согласия обследуемого. Все добровольцы, участвовавшие в обследовании, были осведомлены о целях и методах обследования. Все данные анализировались в обезличенном виде.

Статистический анализ был выполнен в компьютерной среде R, версия 3.5.1 [RStudio Team, 2015]. Сравнение частот встречаемости генотипов гена *UCP1* (-3826A>G, rs1800592) в группах женщин с различным уровнем физической активности проводилось с помощью точного теста Фишера [Raymond, Rousset, 1995]. Был проведен стандартный разведочный анализ, где для количественных переменных оценивались нормальность распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка, наличие выбросов при помощи критерия Граббса, а также гетерогенность дисперсий с помощью теста Левене [Levene et al., 1960; Shapiro, Wilk, 1965; Grubbs, 1969]. По итогам разведочного анализа было решено использовать квантильную регрессию, так как для исследуемых

антропометрических показателей наблюдается отрицательный коэффициент асимметрии (от -1,36 до -3,35). Регрессия квантилей позволяет оценить медиану, а также верхние квантили распределения зависимой переменной. Предполагается, что влияние исследуемого варианта гена *UCP1* (-3826A>G, rs1800592) сильнее на более высоких значениях исследуемых антропометрических показателей [Koenker et al., 2001]. Квантильная регрессия не чувствительна к выбросам, не требует нормального распределения переменной-отклика, а также позволяет оценивать данные, для которых наблюдается гетероскедастичность и асимметрия [Koenker et al., 2001]. Для построения регрессионной модели был использован пакет `quantreg` (Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=quantreg>. Accessed: 08.07.2020). Для расчета стандартной ошибки квантильной регрессионной модели был использован алгоритм бутстреп. Регрессионной модели строились для квантилей 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 для того, чтобы оценить влияние физической активности и -3826A>G полиморфизма гена *UCP1* (rs1800592) на распределение исследуемых антропометрических признаков. С помощью квантильной регрессии оценивались ассоциации между исследуемыми антропометрическими показателями, физической активностью (физически активные – 0, физически неактивные – 1) и -3826A>G полиморфизмом гена *UCP1* (rs1800592). Ассоциативный анализ между полиморфизмом гена *UCP1* (rs1800592) и исследуемыми антропометрическими показателями был проведен в двух подгруппах (физически активных и физически неактивных), для того, чтобы оценить влияние полиморфизма в зависимости от уровня физической активности. Для анализа была выбрана доминантная модель наследования (AG+GG против AA). Также в модель было включено взаимодействие между такими предикторами, как -3826A>G полиморфизм гена *UCP1* (rs1800592) и физическая активность (*UCP1**ФА) для того, чтобы оценить совместное влияние рискованного варианта *UCP1* (rs1800592) и низкой физической активности на переменную-отклик. В качестве метода коррекции на множественное тестирование был выбран метод Бенджамини-Хохберга.

Результаты

Общая характеристика обследованной выборки представлена в таблице 1 и на рисунке 1.

Частота встречаемости минорного G аллеля гена *UCP1* (-3826A>G, rs1800592) в целом в обследованной выборке составила 25%. В европейских

популяциях частота встречаемости минорного аллеля варьирует от 15 до 27%. Распределение частот встречаемости генотипов *UCP1* в исследуемой группе подчиняется закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,31$, $p=0,57$). Группы с различным уровнем физической активности значимо не отличались по частотам встречаемости генотипов *UCP1* ($p=0,14$).

Физическая активность и -3826A>G полиморфизм гена *UCP1* определяли ожирение, однако из двух исследованных факторов наибольшее влияние оказывала физическая активность (рис. 1, табл. 1, табл. 2). Анализ, проведенный с помощью квантильной регрессии, показал, что уровень физической активности оказывал значимое влияние на исследуемые антропометрические показатели (табл. 1, рис. 1). У испытуемых с низким уровнем физической активности были значимо более высокие показатели BAI ($b=4,16$, $p=2*10^{-4}$), WHtR ($b=0,01$, $p=1*10^{-3}$) и процентного содержания жировой массы ($b=6,30$, $p=1*10^{-4}$). Для таких показателей как WHtR, WHR и BAI наблюдалось усиление влияния низкого уровня физической активности на верхних квантилях распределения (рис. 2). Например, низкий уровень физической активности увеличивал значение WHtR на 0,01 на 25% квантиле, на 0,02 на 50% квантиле (медиане) и 0,04 на 90% квантиле (рис. 2). У испытуемых с низким уровнем физической активности были выше значения процентного содержания жировой массы тела, однако влияние этого фактора было выше на нижних квантилях распределения (рис. 2). У физически неактивных женщин процентное содержание скелетно-мышечной массы было ниже, чем у физически активных (49,60% против 51,1%, $b=-1,14$, $p=3*10^{-3}$). При этом для ИМТ и уровня физической активности значимых ассоциаций обнаружено не было ($b=0,84$, $p=0,07$).

В группе женщин с низким уровнем физической активности были выявлены ассоциации между -3826A>G полиморфизмом гена *UCP1* (rs1800592) и повышенным жиротложением. Носители G аллеля (AG+GG) *UCP1* (-3826A>G, rs1800592) имели более высокие значения индекса центрального ожирения WHtR, процентного содержания жировой массы тела, индекса массы тела и индекса WHR (табл. 2). В группе спортсменов не все проверяемые гипотезы были подтверждены с учетом поправки на множественное тестирование (табл. 2). В группе испытуемых, которые регулярно занимаются спортом, значимые ассоциации были обнаружены только для одного (90%) из десяти рассматриваемых квантилей распределения индекса WHR ($b=0,03$, $p=0,05$) и индекса центрального ожирения WHtR ($b=0,01$, $p=0,01$, табл. 2).

Таблица 1. Морфологические характеристики исследуемой группы (M, Q1-Q3, N=124)
Table 1. Obesity-related traits of the studied cohort (M, Q1-Q3, N=124)

Параметр	UCP1	Физически неактивные женщины (n=70)				Физически активные женщины (n=54)				β, P
		N	Q1	M	Q3	N	Q1	M	Q3	
Обхват талии, см	AA	41	64,80	67,70	70,40	30	62,63	64,85	67,05	2,60, 0,05
	AG	25	65,65	71,00	74,25	18	64,90	65,55	68,55	
	GG*	4	–	66,10	–	6	64,50	65,50	65,60	
Обхват бедер, см	AA	41	91,40	94,40	98,10	30	88,20	90,40	93,85	4,71, 1*10 ⁻⁴
	AG	25	94,60	96,50	102,45	18	90,10	94,45	96,50	
	GG*	4	–	94,80	–	6	89,40	90,00	91,00	
Масса тела, кг	AA	41	51,70	56,20	59,30	30	50,48	54,70	58,78	1,48, 0,27
	AG	25	54,95	58,00	63,05	18	52,70	56,50	62,48	
	GG*	4	–	54,70	–	6	49,10	51,90	60,00	
ИМТ, кг/м ²	AA	41	19,54	20,81	21,93	30	18,91	19,81	20,54	0,84, 0,07
	AG	25	20,13	21,55	23,22	18	20,32	20,85	22,27	
	GG*	4	–	20,49	–	6	20,00	20,80	21,00	
ЖМТ, %	AA	41	23,84	25,97	28,80	30	21,42	24,65	27,90	6,30, 1*10 ⁻⁴
	AG	25	22,79	28,50	31,34	18	15,97	21,40	26,30	
	GG*	4	–	24,54	–	6	17,65	21,05	21,90	
Индекс WHR	AA	41	0,69	0,71	0,73	30	0,69	0,71	0,72	0,01, 0,10
	AG	25	0,70	0,71	0,75	18	0,70	0,72	0,73	
	GG*	4	–	0,70	–	6	0,72	0,73	0,78	
Индекс WHtR	AA	41	0,39	0,41	0,43	30	0,39	0,42	0,42	0,01, 1*10 ⁻³
	AG	25	0,40	0,43	0,46	18	0,40	0,43	0,48	
	GG*	4	–	0,41	–	6	0,70	0,71	0,72	
Индекс BAI, %	AA	41	24,92	26,97	28,42	30	22,06	24,26	26,1	4,16, 2*10 ⁻⁴
	AG	25	26,13	28,25	29,63	18	21,80	24,03	26,22	
	GG*	4	–	28,49	–	6	22,27	22,57	27,95	
СММ, %	AA	41	48,85	50,00	50,86	30	50,00	51,07	51,40	-1,14, 3*10 ⁻³
	AG	25	48,71	49,46	50,41	18	49,53	51,20	51,79	
	GG*	4	–	49,75	–	6	48,85	50,49	51,10	

Примечания. Q1, M, Q3 – первый, второй (медиана), и третий квартили, G* минорный рисковый аллель *UCP1*, ИМТ – индекс массы тела, ЖМТ% – процентное содержание жировой массы.

Notes., Q1, M, Q3 – the first, second (median) and the third quantiles, G* – minor risk allele *UCP1*, BMI – body mass index, BF - body fat content.

Предполагается, что у носителей рискового G аллеля *UCP1* (-3826A>G, rs1800592) на фоне нерегулярных занятий спортом будет значимо выше риск развития центрального ожирения. В связи с этим была предпринята попытка оценить эффект взаимодействия -3826A>G полиморфизма гена *UCP1* (rs1800592) и уровня физической активности. Квантильная регрессия не выявила значимых генно-средовых взаимодействий. Эффект взаимодействия между полиморфизмом гена *UCP1* (rs1800592) и уровнем физической активности был обнаружен только для одного из десяти квантилей (90% квантиль) индексов WHR (b=0,03, p=0,04) и WHtR (b=0,04, p=0,05), однако P-значение не достигло порогового значения с учетом поправки на множественное тестирование.

Обсуждение

В данном исследовании было показано, что в изученной выборке молодых русских женщин, проживающих в Москве, физическая активность и -3826A>G полиморфизм гена *UCP1* (rs1800592) определяли повышенный риск развития центрального ожирения, однако влияние физической активности было сильнее, чем исследуемого варианта rs1800592.

В целом в обследованной выборке носители рискового G аллеля *UCP1* (-3826A>G, rs1800592) обладали повышенным ожирением, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [Cha et al., 2008; Chathoth et al., 2018]. Наибольшее влияние исследуемого -3826A>G полиморфизма *UCP1* (rs1800592) наблюдалось на более высоких зна-

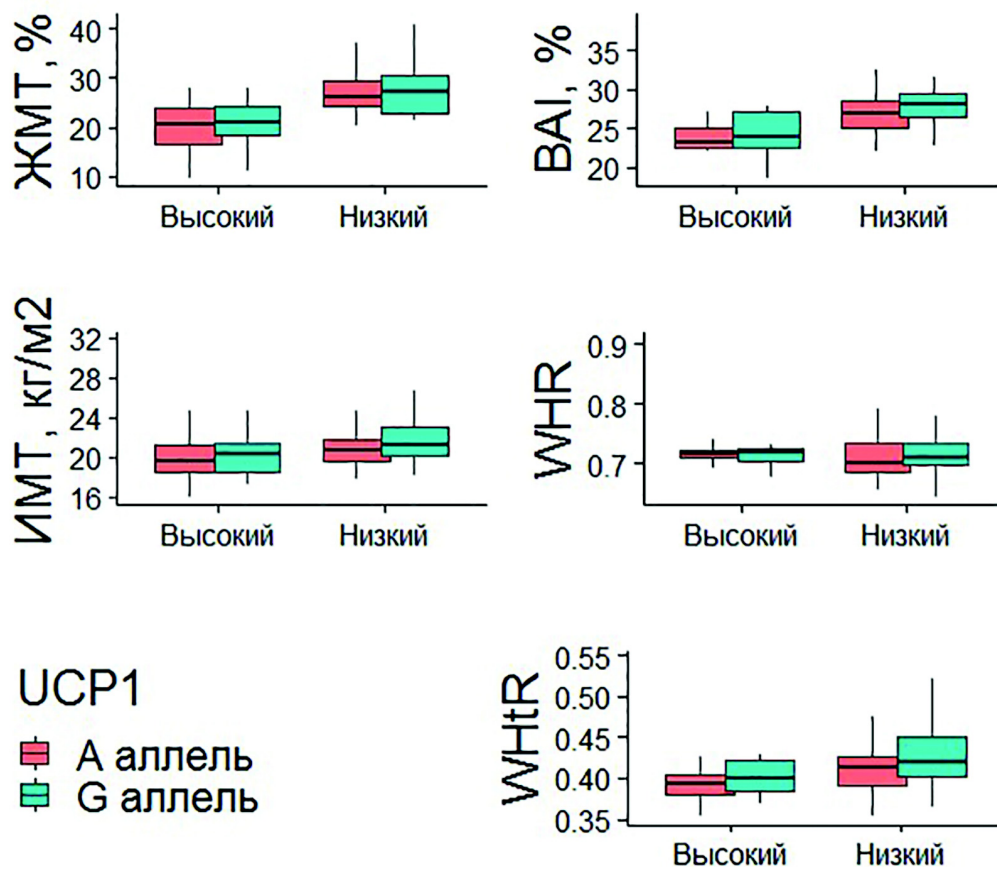


Рисунок 1. Диаграммы размаха для показателей жировой массы тела (ЖМТ, %), индекса ожирения тела (BAI, %), индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), индекса центрального ожирения (WHR), индекса талии/бедр (WHR) в обследованной выборке в зависимости от уровня физической активности (низкий и высокий уровень физической активности) и геномного состояния по rs1800592 *UCP1* (AG+GG vs AA). Групповые значения представлены медианой, в качестве меры рассеяния использованы нижний и верхний квартили

Figure 1. Boxplots of body fat percentage (BAI), body adiposity index (BAI), body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), waist to height ratio (WHtR) in physically active and physically nonactive individuals according to rs1800592 *UCP1* genotypes (AG+GG vs AA)

чениях исследуемых показателей, отражающих центральное ожирение, что может свидетельствовать о влиянии других факторов, например, особенностей диеты. Также следует заметить, что влияние -3826A>G полиморфизма гена *UCP1* было сильнее у испытуемых с низким уровнем физической активности. В группе с высоким уровнем физической активности не все проверяемые гипотезы были подтверждены с учетом поправки на множественное тестирование. Так в группе физически активных были выявлены ассоциации между -3826A>G полиморфизмом гена *UCP1* (rs1800592) и индексами центрального ожирения WHtR и талии/бедр WHR, однако связь была слабее, чем в группе с низким уровнем физической активности, что может говорить о значимом влиянии физической активности на фенотипическое проявление исследуемого варианта *UCP1* (rs1800592).

Из двух изученных факторов физическая активность сильнее влияла на развитие ожирения. Низкий уровень физической активности независимо от других факторов повышал риск развития ожирения. Группа женщин с низким уровнем физической активности обладала более высокими показателями, отражающими центральное ожирение, по сравнению с группой физически активных испытуемых. Уровень физической активности был значимо ассоциирован с такими показателями как индекс центрального ожирения WHtR, индекс ожирения BAI и процентным содержанием жировой массы, но не ИМТ, что может говорить о том, что индексы WHtR и BAI являлись лучшими предикторами ожирения, чем ИМТ в группах с разным уровнем физической активности [Sayeed et al., 2003; Lee et al., 2008]. У физически активных испытуемых повышение значений ИМТ может быть

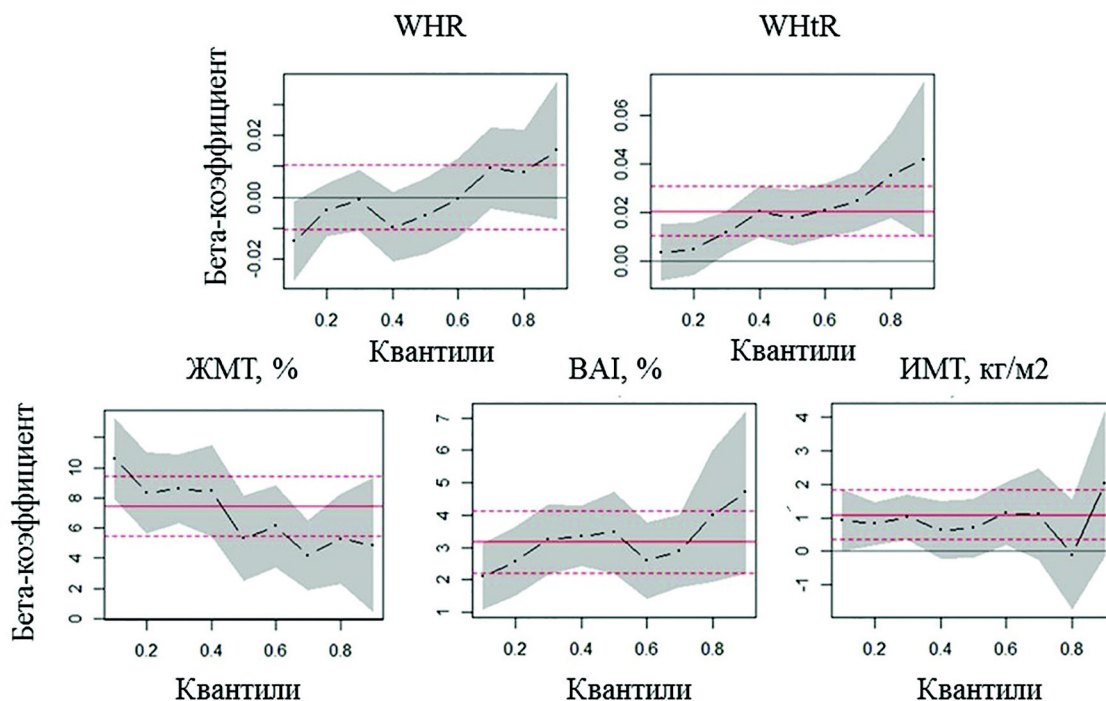


Рисунок 2. Результаты квантильного регрессионного анализа, оценивающего ассоциации между физической активностью и квантилями распределения жировой массой тела (ЖМТ, %), индексом ожирения тела (BAI, %), индексом массы тела (ИМТ, кг/м²), индексом центрального ожирения (WHR), индексом талии/бедра (WHR) в обследованной выборке

Figure 2. Quantile regression plots of body fat percentage, body adiposity index (BAI), body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), waist to height ration (WHtR) according to physical activity level

Примечания. По оси ординат указаны изменения бета-коэффициентов (b), полученные при построении регрессионных моделей, для различных квантилей распределения исследуемых признаков. По оси абсцисс указаны квантили Q10, Q20, Q30, Q40, Q50, Q60, Q70, Q80, Q90 – 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% и 90% квантили.

Notes. Changes of the beta (b) value of the coefficients (in y-axis) at different quantiles (in x-axis) Q10, Q20, Q30, Q40, Q50, Q60, Q70, Q80, Q90 – 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% and 90% quantiles.

следствием повышения содержания безжировой массы тела, а не жировой [Freedman et al., 2005; Torstveit et al., 2012].

Предполагается, что физическая активность модифицирует влияние полиморфизма гена *UCP1* (rs1800592), усиливая его проявление в группе физически малоактивных испытуемых. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, где было показано, что образ жизни может модифицировать влияние генетических факторов на риск развития ожирения [Kilpelainen et al., 2011; Rask-Andersen et al., 2017; Bondareva et al., 2019]. Такие факторы, как количество сна, количество часов просмотра телепередач, уровень физической активности и диета модифицируют влияние генетических факторов [Kilpelainen et al., 2011; Young et al., 2016; Rask-Andersen et al., 2017; Bondareva et al., 2019]. Так, у мужчин, проживающих в г. Москве, было показано, что полиморфизм гена *FTO* оказывает значимое влияние на предрасположенность к накоплению жировой массы только в случае снижения уровня

физической активности [Bondareva et al., 2019]. Анализ базы данных UK Biobank показал, что такие факторы, как низкий уровень физической активности, диета и количество сна при генетической предрасположенности повышают риск развития ожирения [Young et al., 2016].

Необходимо заметить, что данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, исследуемый -3826A>G вариант гена *UCP1* (rs1800592) объясняет небольшой процент вариабельности исследуемых антропометрических признаков и не может являться весомым предиктором для предсказания ожирения. На данный момент известно около 1000 рисковых вариантов генов, ассоциированных с ожирением, однако общий вклад этих вариантов в общую дисперсию составляет не более 6% [Yengo et al., 2018]. Исследование генно-средовых взаимодействий может повысить процент объясненной дисперсии. Во-вторых, размер исследуемой выборки (n=124) является пороговым для достижения статистической мощности и обнаружения значимых взаимодействий. В-третьих,

Таблица 2. Ассоциации минорного G аллеля (AG+GG) гена UCP1 (rs1800592) в группе физически активных (N=54) и неактивных женщин (N=70), обнаруженные с помощью регрессии квантилей (бета-коэффициент – Я, P-значение – P)

Table 2. Association of the minor G allele of the rs1800592 UCP1 and obesity-related traits in physically active (N=54) and physically inactive females (N=70) revealed by quantile regression analysis (Я – regression coefficient, P – p-value)

Показатель		Q10	Q20	Q30	Q40	Q50	Q60	Q70	Q80	Q90
<i>Группа физически неактивных женщин (n=70)</i>										
ЖМТ, %	β	-0,54	-0,95	0,51	1,26	1,65	1,41	2,63	2,44	6,13
	p	0,40	0,17	0,74	0,18	0,08	0,27	0,02	1*10 ⁻³	0,05
ИМТ, кг/м ²	β	0,17	0,40	0,97	0,76	0,48	1,18	1,94	2,09	3,31
	p	0,82	0,52	0,05	0,20	0,55	0,14	9*10 ⁻³	3*10 ⁻³	1*10 ⁻⁴
Индекс Т/Б (WHR)	β	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,04
	p	0,06	0,03	0,13	0,55	0,39	0,94	0,68	0,46	9*10 ⁻³
Индекс центрального ожирения WHtR	β	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	0,02	0,07
	p	0,15	0,02	0,31	0,61	0,19	0,16	2*10 ⁻³	0,26	5*10 ⁻³
Индекс ожирения тела, %	β	1,40	1,51	1,97	2,20	1,64	1,24	1,07	0,49	1,47
	p	1*10 ⁻³	0,06	0,04	0,02	0,08	0,16	0,15	0,60	0,13
<i>Группа физически активных женщин (n=54)</i>										
ЖМТ, %	β	-3,73	-2,56	0,31	0,85	-0,22	0,03	0,29	1,48	0,10
	p	0,05	0,08	0,80	0,56	0,91	0,99	0,90	0,33	0,92
ИМТ, кг/м ²	β	-0,03	-0,06	-0,06	0,001	0,66	0,60	0,80	-0,46	1,30
	p	0,91	0,92	0,90	1*10 ⁻³	0,34	0,42	0,07	0,63	0,29
Индекс Т/Б (WHR)	β	0,001	-0,01	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,01
	p	0,68	0,25	0,39	0,86	0,86	0,69	0,64	0,57	1*10 ⁻⁴
Индекс центрального ожирения WHtR	β	0,01	0,001	0,001	0,001	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03
	p	0,16	0,89	0,80	0,92	0,19	0,31	0,35	0,01	0,05
Индекс ожирения тела BAI, %	β	-1,55	-0,70	0,32	0,37	0,65	0,59	1,51	1,65	1,18
	p	0,07	0,07	0,30	0,36	0,16	0,57	0,31	0,22	0,21

Примечания. Q10, Q20, Q30, Q40, Q50, Q60, Q70, Q80, Q90 – 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% и 90% квантили.

Notes. Q10, Q20, Q30, Q40, Q50, Q60, Q70, Q80, Q90 – 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% and 90% quantiles.

исследование было проведено на основе перекрестных данных (cross-sectional), которые не позволяют оценить изменения во времени, а именно как изменение уровня физической активности может модифицировать влияние полиморфизма гена UCP1 на риск развития ожирения.

Таким образом, в случае носительства рискового G аллеля гена UCP1 (-3826A>G, rs1800592) недостаток физической активности усиливает риск развития ожирения и сопутствующих ему заболеваний, что особенно важно в современных условиях мегаполиса, где наблюдаются снижение уровня физической активности и увеличение потребления высококалорийной пищи. Однако для подтверждения эффекта взаимодействия необходимы дополнительные исследования как в группе мужчин, так и в группе детей и подростков.

Заключение

Полиморфизм -3826A>G гена UCP1 (rs1800592) и физическая активность в изученной выборке определяли повышенный риск набора жировой массы, однако влияние физической активности на исследуемые антропометрические показатели было сильнее. Полиморфизм -3826A>G гена UCP1 (rs1800592) оказывал значимое влияние на предрасположенность к накоплению жировой массы при отсутствии регулярных физических нагрузок. Снижение физической активности на фоне генетической предрасположенности может повысить риск развития ожирения.

Благодарности

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РФФИ №20-09-00276 «“Жирогенное” окружение мегаполиса. Многофакторный подход к идентификации эндогенных и экзогенных факторов риска ожирения у взрослого населения г. Москвы».

Информация об авторе

Парфентьева Ольга Ивановна; ORCID ID: 0000-0001-7895-6887; parfenteva.olga@gmail.com.

Поступила в редакцию 07.05.2020,
принята к публикации 13.06.2020.

Parfenteva O.I.

*Lomonosov Moscow State University, Anuchin Research Institute and Museum of Anthropology,
Mokhovaya st., 11, Moscow, 125009, Russia*

ASSOCIATION OF 3826A >G *UCP1* GENE POLYMORPHISM AND PHYSICAL ACTIVITY LEVEL WITH CENTRAL OBESITY

Introduction. Identification of genotype-environment interactions has implementation for understanding the etiology of obesity. Here, the association between -3826A>G polymorphism *UCP1* (rs1800592) and level of physical activity with obesity-related traits was examined in the group of Russian females.

Materials and methods. A cross-sectional study of 124 females of 18-33 years old living in Moscow was performed. The genotype of rs1800592 (*UCP1* gene) was determined. Height, body mass, waist, and hip circumferences and body fat mass were measured. Waist to hip ratio (WHR), waist to height ratio (WHtR), body mass index (BMI), and body adiposity index (BAI) were calculated. Quantile regression analysis was used.

Results. Quantile regression analysis revealed that the -3826A>G polymorphism of *UCP1* (rs1800592) and physical activity were significantly associated with obesity-related traits. However, physical activity had a greater influence on obesity-related traits. Decreased level of physical activity is associated with increased WHtR, body fat and BAI. Risk G allele is associated with increased fat accumulation in the studied cohort. Decreased level of physical activity enhanced the effect of *UCP1* gene polymorphism rs1800592 on obesity-related traits in the studied cohort.

Discussion. -3826A>G polymorphism of *UCP1* (rs1800592) and decreased level of physical activity were associated with a higher risk of obesity in the studied cohort. The association between -3826A>G polymorphism of *UCP1* (rs1800592) and obesity-related traits was modified by of physical activity. The combined effect of low level of physical activity and -3826A>G gene polymorphism of *UCP1* (rs1800592) leads to a higher risk of obesity.

Keywords: central obesity; *UCP1*; gene-environment interactions; physical activity, anthropology, genetics of obesity

References

- Alonso A., Martн A., Corbalн M.S., Martнnez-Gonzбlez M.A., Forga L. et al. Association of *UCP3* gene-55C> T polymorphism and obesity in a Spanish population. *Annals of nutrition and metabolism*, 2005, 49 (3), pp. 183–188.
- Bergman, R.N., Stefanovski, D., Buchanan, T.A., Sumner, A.E. et al. A better index of body adiposity. *Obesity*, 2011, 19 (5), pp. 1083–1089.
- Bondareva E.A., Popova E.V., Ketlerova E.S., Kodaneva L.N., Otgon G. Physical activity attenuates the effect of the T/A polymorphism on obesity-related phenotypes in adult Russian males. *Human. Sport. Medicine*, 2019, 19, pp. 3.
- Cha M.H., Kang B.K., Suh D., Kim K.S., Yang Y. et al. Association of *UCP1* genetic polymorphisms with blood pressure among Korean female subjects. *J. of Korean medical science*, 2008, 23 (5), pp. 776–780.

- Chathoth S., Ismail M. H., Vatte C., Cyrus C., Al Ali Z. et al. Association of Uncoupling Protein 1 (UCP1) gene polymorphism with obesity: a case-control study. *BMC medical genetics*, 2018, 19 (1), pp. 203.
- Dong C., Lv Y., Xie L., Yang R., Chen L. et al. Association of UCP1 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and their interaction with physical activity and sedentary behavior. *Gene*, 2020, 739, pp. e144497.
- Freedman D.S., Wang J., Maynard L.M., Thornton J.C., Mei Z. et al. Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. *International J. of obesity*, 2005, 29 (1), pp. 1–8.
- Grubbs F.E. Procedures for detecting outlying observations in samples. *Technometrics*, 1969, 11 (1), pp. 1–21.
- Kilpeläinen T.O., Qi L., Brage S., Sharp S.J., Sonestedt E. et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med*, 2011, 8 (11), pp. e1001116.
- Koenker R., Hallock K.F. Quantile regression. *J. of economic perspectives*, 2001, 15 (4), pp. 143–156.
- Lin X., Lee S., Christiani D.C., Lin X. Test for interactions between a genetic marker set and environment in generalized linear models. *Biostatistics*, 2013, 14 (4), pp. 667–681.
- Lee C.M., Huxley R.R., Wildman R.P., Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J. of clinical epidemiology*, 2008, 61 (7), pp. 646–653.
- Levene H. Robust tests for equality of variances. *Stanford University Press*, 1960, pp. 278–292.
- RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA, 2015.
- Rask-Andersen M., Karlsson T., Ek W.E., Johansson E. Gene-environment interaction study for BMI reveals interactions between genetic factors and physical activity, alcohol consumption and socioeconomic status. *PLoS genetics*, 2017, 13 (9), pp. e1006977.
- Raymond M., Rousset F. An exact test for population differentiation. *Evolution*, 1995, 49 (6), pp. 1280–1283.
- Sayeed M.A. Mahtab H., Latif Z.A., Khanam P.A., Ahsan K.A. et al. Waist-to-height ratio is a better obesity index than body mass index and waist-to-hip ratio for predicting diabetes, hypertension and lipidemia. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 2003, 29 (1), pp. 1–10.
- Shapiro S., Wilk M. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 1965, 52 (3–4), pp. 591–611.
- Torstveit M. K., Sundgot-Borgen J. Are under- and overweight female elite athletes thin and fat? A controlled study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2012, 44 (5), pp. 949–957.
- Koenker R. Quantile regression in r: a vignette. Available at: CRAN: <http://cran.r-project.org>. Accessed 08.07.2020.
- Wainschtein P., Jain, D.P., Yengo, L., Zheng, Z., Cupples, L.A. et al. Recovery of trait heritability from whole genome sequence data. *BioRxiv*, 2019, pp. e588020.
- Yengo L., Sidorenko J., Kemper K.E., Zheng Z., Wood A.R. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in <“ 700000 individuals of European ancestry. *Human molecular genetics*, 2018, 27 (20), pp. 3641–3649.

Information about Author

Parfenteva Olga Ivanovna; ORCID: 0000-0001-7895-6887; parfenteva.olga@gmail.com.