

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FTO У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ**Л. М. Гарифуллина, Ш. С. Кадырова, Ю. Б. Ибрагимова**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: дети, абдоминальное ожирение, ген FTO.**Tayanch soʻzlar:** bolalar, abdominal semizlik, FTO geni.**Key words:** children, abdominal obesity, FTO gene.

Проведено исследование частоты проявления полиморфизма гена FTO (rs9939609) у 211 детей с ожирением и 104 детей с нормальной массой тела. Выявлено достоверное увеличение гомозиготного генотипа AA, что говорило о его влиянии на развитие заболевания, протективным генотипом являлся генотип TT, который достоверно преобладал у детей группы контроля. Отмечалась достоверное преобладание частоты наблюдения генотипа AA в группе детей с абдоминальным типом ожирения по сравнению с равномерным типом, что говорит о вкладе данного генотипа в развитие абдоминального типа ожирения. Также отмечалось достоверное преобладание аллеля T и генотипа TT у детей с равномерным типом ожирения по сравнению с абдоминальным типом ожирения.

SEMIZ BOLALARDA FTO GEN POLIMORFIZMINING XUSUSIYATLARI**L. M. Garifulin, Sh. S. Qodirov, Yu. B. Ibragimov**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Semizligi bo'lgan 211 nafar va normal vaznga ega bo'lgan 104 nafar bolada FTO (rs9939609) geni polimorfizmining chastotasi o'rganildi. Kasallikning rivojlanishiga ta'sirini ko'rsatuvchi AA gomozigot genotipining ishonchli o'sishi aniqlandi, protektiv genotipi nazorat guruhi bolalarida ishonchli ustunlik qilgan TT genotipi edi. Semizlikning teng taqsimlangan turiga nisbatan abdominal semizligi bo'lgan bolalar guruhida AA genotipini kuzatish chastotasi ning ishonchli ustunligi qayd etildi, bu esa ushbu genotipning abdominal semizlikni rivojlantirishga qo'shgan hissasi ni ko'rsatadi. Shuningdek, semirishning abdominal turiga nisbatan semirishning teng taqsimlangan turiga ega bolalarda T alleli va TT genotipining ishonchli ustunligi qayd etildi.

FEATURES OF FTO GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH OBESITY**L. M. Garifulina, Sh. S. Kadyrova, Yu. B. Ibragimova**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

A study of the frequency of FTO gene polymorphism (rs9939609) was conducted in 211 children with obesity and 104 children with normal body weight. A significant increase in the homozygous AA genotype was revealed, indicating its influence on the development of the disease, the protective genotype was the TT genotype, which significantly prevailed in children of the control group. A reliable prevalence of the AA genotype was noted in the group of children with abdominal obesity compared to the uniform type, which indicates the contribution of this genotype to the development of abdominal obesity. A reliable prevalence of the T allele and the TT genotype was also noted in children with uniform obesity compared to the abdominal type.

Актуальность проблемы. Генетические факторы занимают ведущее место в структуре факторов риска развития абдоминального ожирения, составляя от 25 до 70% [169]. 12-я версия генетической карты ожирения человека (Human Obesity Gene Map) включает более 600 генов, генетических маркеров и хромосомных регионов, непосредственно либо косвенно ассоциированных с фенотипом ожирения. Одним из таких генов является ген FTO (Fat Mass And Obesity Associated), ассоциированный с жировой массой и ожирением [1,2,3]. Литературные источники последних лет свидетельствуют, что генотип AA полиморфизма гена FTO (rs9939609) играет значительную роль в развитии ожирения у взрослых.

Ассоциацию rs9939609 FTO с ожирением в детской и подростковой популяции изучала Fabio Lauria и соавторами. Результаты исследования в очередной раз подтвердили данные о том, что носители гомозиготных аллелей AA гена FTO чаще страдали избыточной массой тела, нежели носители гомозиготы по T-генотипу [4]. Датские ученые, на достаточно большом количестве обследованных, не смогли выявить достоверные связи между индексом массы тела и уровнем лептина, C-реактивного белка, интерлейкинов 1 β , 6, 10, 18, специфических протеинов воспаления, фактора некроза опухоли среди представителей с носительством rs9939609 FTO [5].

Yeо G.S. в своих работах установил связь полиморфизма rs9939609 гена FTO риском формирования сахарного диабета 2-го типа в детской популяции Китая [6].

В нашем регионе подобных исследований проведено не было. В связи, с чем была поставлена **цель** по изучению особенностей полиморфизма гена FTO (rs9939609) у детей с аб-

доминантным типом ожирения в сравнительном аспекте с группой детей имеющих равномерный тип ожирения.

Материал и методы: нами обследовано 211 детей с первичным экзогенно-конституциональным ожирением, в возрасте от 7 до 18 лет ($12,29 \pm 0,28$ лет), из которых мальчиков было 114 (54,0%), а девочек 97 (46,0%), а так же 104 детей с нормальной массой тела аналогичного возрастного состава ($12,36 \pm 0,31$ лет), с распределением мальчиков 61 (58,6%) и девочек 43 (41,3%).

Диагноз ожирения ставился на основании рекомендации ВОЗ, рассчитывалось стандартное отклонение – SD (standart deviation) индекса массы тела (ИМТ) с учетом пола и возраста детей [7].

В соответствии с целью исследования нами были сформированы нижеследующие группы: I группа - 123 детей с абдоминальным ожирением, (висцеральное ожирение, осложненное ожирение) с объемом талии (ОТ) более 90 перцентиля для соответствующего возраста и пола (ИМТ $30,61 \pm 0,83$ кг/м²). II группу составили - 88 детей с равномерным типом ожирения (простое ожирение) с ОТ ниже 90 перцентиля соответственно возрасту и полу (ИМТ $25,96 \pm 0,45$).

Проведено антропометрическое обследование детей с определением ИМТ, ОТ, объемом бедер (ОБ), соотношением ОТ/ОБ.

Исследование полиморфизма гена FTO (rs9939609) проводилось с помощью полимеразной цепной реакции методом аллельной дискриминации. Реакции обратной транскрипции и ПЦР проводились с использованием коммерческих наборов ООО НПФ «Литех» (Российская Федерация).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере программой Statistica 10. Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (s), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). При генетических исследований вычислялись частоты аллелей и частоты аллельных сочетаний и их соответствие равновесию Харди-Вайнберга по критерию χ^2 с расчетными, отвергая нулевую гипотезу при $P < 0,05$.

Результаты исследования. В ходе наших исследований, в первую очередь была определена частота встречаемости полиморфизма гена FTO (rs9939609) у детей с экзогенно-конституциональным ожирением и различными типами распределения жировой ткани. В качестве контроля была представлена кровь условно здоровых детей с нормальной массой тела без наличия хронической патологии.

В ходе исследования выявлено, что распределение частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена FTO (rs9939609) у здоровых детей узбекской популяции с нормальной массой тела, не отличалось от мировых литературных данных и составило частоту генотипа T/T в 40,4% случаев, генотипа T/A в 43,2% случаев, и в наименьшем процентном отношении генотип A/A в 16,3% случаев, при этом частота встречаемости аллеля T наблюдалась в 62,0%, а мутантного аллеля A в 38% (табл. 1).

Ген FTO влияет на метаболизм в целом. Белковый продукт гена FTO экспрессируется преимущественно в гипоталамусе, ответственном за энергетический обмен. Выявлено, что

Таблица 1.

Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма гена FTO (rs9939609) у детей с ожирением и нормальной массой тела.

Генотипы	Дети с ожирением n=211		Группа контроля n=104		χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	abc	%	abc	%						
T/T	57	27,0	42	40,4	5,779	0,017	0,7	0,485; 0,923	0,546	0,333-0,897
T/A	105	49,7	45	43,2	1,178	0,278	1,2	0,888; 1,489	1,299	0,810-2,083
A/A	49	23,2	17	16,3	1,989	0,159	1,4	0,862; 2,341	1,548	0,841-2,849
Аллели	n=422		n=208							
T	219	52,0	129	62,0	5,775	0,017	1,5	1,037; 1,547	1,514	1,078-2,124
A	203	48,0	79	38						

отмечается выраженная ассоциация генотипа A23525T с увеличением ИМТ, жировой ткани, склонности к ожирению, при этом у пациентов имеющих гомозиготный генотип A23525A был в 2,4 раз выше риск развития ожирения. Так по данным литературных источников распространенность мутантного аллеля А гена FTO встречается от 12 до 53 % популяции, т.е. полученные нами данные частоты аллеля А у детей обследованных в Самаркандской области относятся к среднестатистическим величинам.

Для подтверждения ассоциации полиморфизма гена FTO (rs9939609) с развитием экзогенно-конституционального ожирения у детей нами проведено сравнение частот генотипов детей с ожирением с показателями условно здоровых детей.

При сравнительной характеристике общей выборки детей с ожирением с группой контроля выявлено, что наблюдаемое распределение частот генотипов не отличалось от теоретически ожидаемого по уравнению Харди-Вайнберга. Полиморфизм гена FTO (rs9939609) характеризовался наличием всевозможных генотипов у детей в группах наблюдения. При этом, в обеих группах фактически полученные частоты генотипов согласуются с ожидаемыми частотами их распределения т.е. равновесие Харди-Вайнберга соблюдалось, и указывало на отсутствие выраженных факторов динамики в популяции.

При комплексном сравнении аллелей и генотипов между детьми с ожирением и контрольной группой выявлены достоверные различия по частоте аллелей (А,Т) между группами сравнения. Выявлено, что у детей контрольной группы отмечалось преобладание аллеля Т (62%), что было статистически выше по сравнению с детьми с ожирением 52% ($\chi^2=5,779$, $p=0,017$, $RR= 1,5$ $95\%CI=1,037-1,547$, $OR=1,514$, $95\%CI=1,078-2,124$). Данные факты подтверждают предположения авторов которые соотносили присутствие аллеля Т с существенным снижением риска накопления избыточной массы тела и ожирением, что связано с тем, что ген, имеющий в своем составе нуклеотид А, более подвержен экспрессии, чем ген, в составе которого имеется нуклеотид Т.

Также статистически различался гомозиготный генотип Т/Т который составил 40,4% у детей в группе контроля и 27,0% у детей с ожирением ($\chi^2=5,779$, $p=0,017$, $RR=0,7$, $95\%CI=0,485-0,923$, $OR=0,546$, $95\%CI=0,333-0,897$). При этом шанс встретить, данный генотип у детей с нормальной массой тела в 0,546 раз снижал шансы детей по развитию экзогенно-конституционального ожирения.

При этом гетерозиготный генотип Т/А преобладал у детей с ожирением, 49,7% по сравнению с группой контроля 43,2%, но различия статистически не различались ($\chi^2=1,178$, $p=0,278$, $RR=1,2$, $95\%CI=0,888-1,489$, $OR=1,299$, $95\%CI=0,810-2,083$).

При анализе мутантного гомозиготного генотипа АА, отвечающего за развитие ожирения, статистически значимых различий по сравнению с группой контроля нами получено не было, 23,2% в основной группе и 16,3% у детей контрольной группы ($\chi^2=1,989$, $p=0,159$, $RR=1,4$, $95\%CI=0,862-2,341$, $OR=1,548$, $95\%CI=0,841-2,849$).

Основной целью нашей работы являлось оценить вклад полиморфизма гена FTO (rs9939609) в развитие абдоминального ожирения и развившегося на его фоне метаболического синдрома у детей, в связи с этим мы исследовали частоту распределения гена FTO в зависимости от типа распределения жировой ткани, общую характеристику распределения частот аллелей и генотипов можно увидеть в таблице 2.

Проведено сравнительное исследование между двумя типами распределения жировой массы у детей с экзогенно-конституциональным ожирением, т.е. у детей с абдоминальным

Таблица 2.

Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма гена FTO (rs9939609) в зависимости от типа ожирения у детей.

Генотипы	АО n=123		РО n=88		Группа контроля n=104	
	abc	%	abc	%	abc	%
Т/Т	24	19,5	33	36,4	42	40,4
Т/А	64	52,04	41	46,6	45	43,2
А/А	35	28,4	14	16,0	17	16,3
Аллели	n=246		n=176		n=208	
Т	112	45,5	107	61	129	62,0
А	134	54,5	69	39	79	38

Таблица 3.

Сравнительная характеристика распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма гена FTO (rs9939609) у детей с АО и РО.

Генотипы	АО n=123		РО n=88		c ²	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	abc	%	abc	%						
T/T	24	19,5	33	36,4	8,418	0,004	0,5	0,332; 0,815	0,404	0,217- 0,752
T/A	64	52,04	41	46,6	0,608	0,436	1,1	0,843; 1,479	1,243	0,719- 2,151
A/A	35	28,4	14	16,0	4,529	0,034	1,8	1,026; 3,119	2,102	1,052- 4,202
Аллели	n=246		n=176							
T	112	45,5	107	61	9,579	0,002	1,4	1,119; 1,725	1,855	1,252- 2,749
A	134	54,5	69	39						

типом распределения жировой ткани и равномерным типом, при этом у детей данной выборки соблюдалось равновесие Хайди-Вайберга, при котором не отмечалось различий по наблюдаемым и ожидаемым частотам генотипов.

Проведено сравнительное исследование между двумя типами распределения жировой массы у детей с экзогенно-конституциональным ожирением, т.е. у детей с абдоминальным типом распределения жировой ткани и равномерным типом, при этом у детей данной выборки соблюдалось равновесие Хайди-Вайберга, при котором не отмечалось различий по наблюдаемым и ожидаемым частотам генотипов.

При анализе распределения частоты в подгруппах выявлено, что у детей с абдоминальным ожирением частота генотипа АА была более высокой (28,4%) по сравнению с группой детей с равномерным типом ожирения (16%) со статистически значимым преимуществом (c²=4,529, p=0,034, RR=1,8, 95%CI=1,026-3,119, OR=2,102, 95%CI=1,052-4,202), т.е. шанс встретить данный генотип с мутантными аллелями у детей с абдоминальным ожирением был в 2,1 раз больше, по сравнению с детьми с равномерным типом ожирения. Данный факт позволяет отнести генотип АА к предрасполагающему по развитию абдоминального ожирения.

Статистические различия по частоте распределения отмечались относительно гомозиготного гена Т/Т, так его частота у детей с абдоминальным типом ожирения составила 19,5%, тогда как у детей с равномерным типом ожирения у 36,4% (c²=8,418, p=0,004, RR=0,5, 95%CI=0,332-0,815, OR=0,404, 95%CI=0,217-0,752) (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют, что у детей с абдоминальным ожирением шанс встретить данный генотипа был всего 0,404 раза, что является показателем протективного действия данного генотипа в предотвращении развития абдоминального ожирения.

Частота гомозиготного генотипа Т/А гена FTO показала, почти одинаковое распределения в группах детей с ожирением 52,04% у детей с абдоминальным типом и 46,6% у детей с равномерным типом ожирения (c²=0,608, p=0,436, RR=1,1, 95%CI=0,843-1,479, OR=1,243, 95%CI=0,719-2,151).

В общем частота проявления генотипов с содержанием мутантного аллеля А (А/А и Т/А) составила 80,44%, по сравнению с детьми с равномерным типом ожирения 62,6% (c²=8,418, p=0,004, RR=0,5, 95%CI=0,332-0,815, OR=1,565, 95%CI=1,120-2,188). Таким образом генотипы А/А и Т/А являлись предрасполагающими к развитию абдоминального ожирения с последующим развитием метаболических осложнений (табл. 3).

Заключение. Таким образом выявлено, что полиморфизм гена FTO (rs9939609) является одним из факторов генетической предрасположенности к развитию ожирения, а именно в его абдоминальному типу. При этом отмечалось достоверное увеличение гомозиготного генотипа АА, что говорило о его влиянии на развитие заболевания, т.е. генотип был предрасполагающим к развитию ожирения. Протективным генотипом являлся генотип ТТ, который достоверно преобладал у детей группы контроля.

Отмечалась достоверное преобладание частоты наблюдения генотипа АА в группе детей с абдоминальным типом ожирения по сравнению с равномерным типом, что говорит о вкладе данного генотипа в развитие абдоминального типа ожирения. Наличие аллели А

повышает риск накопления избыточной жировой висцеральной ткани при абдоминальном ожирении. Это объясняется тем, что ген, содержащий в своём составе нуклеотид А, подвержен большей экспрессии, чем ген, в составе которого имеется нуклеотид Т. Также отмечалось достоверное преобладание аллеля Т и генотипа ТТ у детей с равномерным типом ожирения по сравнению с абдоминальным типом ожирения.

Использованная литература:

1. Баирова Т.А., Шенеман Е.А., Рычкова Л.В., Иевлева К.Д.. Ген FTO и его роль в развитии ожирения и избыточной массы тела у детей. Педиатрия. 2017; 96 (4): 186–193.
2. Насибулина Э.С. Ассоциация полиморфизма гена FTO с избыточной массой тела в российской популяции / Э.С. Насибулина, Р.Р. Шагимарданова, А.В. Борисова, И.И. Ахметов // Казанский медицинский журнал. – 2012 г. – том 93, №5. – С. 823-826.
3. Хромова Н.В., Ротарь О.П., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Алексеева Н.П., Костарева А.А., Конради А.О., Шляхто Е.В. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции // Артериальная гипертензия. Том 19, № 4 / 2013. С. 311-319.
4. Fabio Lauria, Alfonso Siani, Bammann K, Foraita R, Huybrechts I, Iacoviello L, Koni AC, Kourides Y, Marild S, Molnar D, Moreno LA, Pigeot I, Pitsiladis YP, Veidebaum T, Russo P; IDEFICS Consortium. Prospective Analysis of the Association of a Common Variant of FTO (rs9939609) with Adiposity in Children: Results of the IDEFICS Study. PLoS One. 2012; 7 (11): e48876.
5. Zimmermann E, Skogstrand K, Hougaard DM, Astrup A, Hansen T, Pedersen O, Sorensen TI, Jess T. Influences of the common FTO rs9939609 variant on inflammatory markers throughout a broad range of body mass index. PLoS One. 2011; 6 (1): e15958.
6. Yeo G.S. The role of the FTO (Fat Mass and Obesity Related) locus in regulating body size and composition // Molecular and cellular endocrinology. – 2014. – Т. 397. – №. 1 -2. – С. 34-41.
7. World Health Organisation. WHO Child growth standarts: Methods and development. Geneva: WHO; 2017