

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОРЕЛЬСКАЯ

Наталья Аркадьевна

**РИСК ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, АБДОМИНАЛЬНОГО
ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА – НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ
ГЕНОТИПОВ ГЕНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖИРОВОЙ
МАССОЙ И ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, доцент
Беркович Ольга Александровна

Санкт-Петербург – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	
ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS9939609 ГЕНА,	
АССОЦИИРОВАННОГО С ЖИРОВОЙ МАССОЙ	
И ОЖИРЕНИЕМ, НА РИСК ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ,	
ДИСЛИПИДЕМИИ, ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА	
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Ожирение и метаболический синдром: определение, диагностика,	
эпидемиология и медико-социальное значение	14
1.1.1 Распространенность избыточного веса и ожирения	16
1.1.2 Связь ожирения с заболеваниями различных органов и систем ..	17
1.1.2.1 Заболевания сердечно-сосудистой системы и ожирение...	18
1.1.2.2 Заболевания почек, органов дыхательной системы,	
другие заболевания и ожирение.....	19
1.1.3 Абдоминальное ожирение и метаболический синдром.....	20
1.2 Патогенез ожирения и метаболического синдрома.....	24
1.2.1 Роль пищевого поведения и снижения физической активности	
в накоплении жировой массы.....	24
1.2.2 Роль жировой ткани в развитии ожирения	
и метаболического синдрома.....	26
1.2.3 Патогенез развития компонентов метаболического синдрома	
при абдоминальном ожирении	27
1.2.3.1 Патогенез артериальной гипертензии при ожирении.....	27
1.2.3.2 Патогенез нарушения обмена липидов при ожирении.....	28
1.2.3.3 Патогенез нарушения обмена глюкозы при ожирении	
и метаболическом синдроме.....	29
1.3 Генетические факторы в патогенезе ожирения	
и метаболического синдрома.	30
1.3.1 Механизмы влияния гена, ассоциированного	
с жировой массой и ожирением,	
на увеличение массы тела	33

1.3.2 Роль гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, как сенсора питательных веществ	34
1.3.3 Влияние гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, на сигнальный путь лептина-меланокортина	36
1.3.4 Каталитическая функция гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.....	37
1.4 Однонуклеотидные полиморфизмы гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, и их связь с избыточной массой тела и ожирением	38
1.4.1 Аллельные варианты полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, и его влияние на развитие ожирения	39
1.4.2 Влияние аллельных вариантов полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, на развитие гипертонической болезни, дислипидемии и метаболических нарушений	41
1.5 Лечение ожирения и метаболического синдрома и влияние генетических факторов на его эффективность	43
1.5.1 Модификация образа жизни как метод лечения ожирения.....	44
1.5.2 Влияние генетических факторов на эффективность лечения ожирения	44
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Общая характеристика работы	46
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1 Определение антропометрических показателей.....	48
2.2.2 Измерение артериального давления	49
2.2.3 Методика определения биохимических параметров	50
2.2.4 Методика определения липидного состава сыворотки крови	51
2.2.5 Методика определения уровня глюкозы в плазме крови	51
2.2.6 Методика определения уровня инсулина в сыворотке крови	51
2.2.7 Оценка уровня инсулинорезистентности	52
2.2.8 Определение аллельных вариантов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением	52

2.2.9 Методы статистического анализа	54
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ	56
3.1 Распределение генотипов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, в популяции жителей Санкт-Петербурга	56
3.2 Антропометрические показатели у обследованных пациентов и их связь с полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.....	59
3.3 Встречаемость артериальной гипертензии у обследованных лиц и ее связь с аллельным вариантом гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.....	64
3.4 Показатели липидного метаболизма у носителей различных генетических вариантов, обусловленных rs9939609 полиморфизмом гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.....	66
3.5 Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови у больных абдоминальным ожирением и здоровых людей и его связь с аллельным вариантом гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.....	69
3.6 Показатели метаболизма глюкозы у обследованных и их связь с аллельным вариантом гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.....	72
3.7 Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у обследованных и его связь с аллельным вариантом гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.....	75
3.8 Результаты динамического наблюдения за больными абдоминальным ожирением, участвовавшими в программах снижения веса тела	78
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	86
4.1 Распространенность абдоминального ожирения и метаболического синдрома у жителей Санкт-Петербурга и их связь с аллельным вариантом полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.....	86

4.2 Распределение аллельных вариантов полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, в популяции жителей Санкт-Петербурга	90
4.3 Полиморфизм rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, и риск абдоминального ожирения.....	92
4.4 Встречаемость артериальной гипертензии у обследованных лиц и полиморфизм rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.....	93
4.5 Полиморфизм rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, и нарушения липидного метаболизма	95
4.6 Метаболические показатели, С-реактивный белок у носителей различных генотипов rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.....	98
4.7 Влияние аллельного варианта полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением на снижение веса у пациентов на диете и при физической нагрузке	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Излишний вес и ожирение в последние годы стали одной из серьезнейших проблем здравоохранения во всем мире. По данным эпидемиологических исследований, количество людей, страдающих ожирением, с 1980 по 2013 годы неуклонно росло. Причем эта проблема затрагивает не только страны с развитой экономикой, но и страны с низким и средним уровнем дохода [273]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2014 году 39% людей в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, а 13% населения планеты страдали от ожирения. С патологическим увеличением жировой массы тела связан целый ряд заболеваний. Так, у людей, страдающих ожирением, крайне высок риск развития сахарного диабета второго типа [217]. Патологическое повышение массы тела сопровождается сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеоартритом, гиперлипидемией, нарушениями работы печени и почек [3, 116, 276]. Кроме того, показано, что оно повышает риск развития некоторых видов онкологических заболеваний. Особенно высок риск развития таких осложнений у людей с центральным, или абдоминальным типом ожирения (АО), сопровождающимся накоплением избыточной жировой ткани в районе живота [217]. Лечение ожирения и сопутствующих ему заболеваний создает существенную нагрузку на бюджет, составляя от 0,7% до 2,8% от всех расходов на здравоохранение [274].

Долгое время считалось, что только малоподвижный стиль жизни людей в развитых странах, доступность продуктов питания, сдвигающие энергетический баланс в положительную сторону, являются причиной ожирения. Однако в настоящее время стало очевидным, что в развитии ожирения важную роль играет наследственность. По современным данным, от 40 до 70% вариативности массы тела объясняется влиянием наследственных факторов [170, 173, 216]. В связи с этим представляется важным исследовать генетическую основу ожирения.

На настоящий момент стало понятно, что ожирение является, по-видимому, синдромом, в развитие которого вовлечено множество взаимодействующих генов, каждый из которых вносит небольшой вклад в создание избыточной массы тела. Для более полного понимания этой проблемы важно изучать такие гены, их вариации и механизмы влияния на пищевое поведение и метаболизм. Широко применяющийся в последнее время метод полногеномного поиска ассоциаций позволил выявить гены и варианты геномов, связанных с патологическим повышением массы тела [30, 255]. Одним из генов, связь которого с увеличением индекса массы тела (ИМТ) обнаружили в этих исследованиях, был ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением; официальное международное название гена – *FTO* (*fat mass and obesity associated*,); номер гена в международной базе данных OMIM – 610966. [27, 118]. К настоящему моменту выполнено большое количество работ, подтверждающих влияние *FTO* на увеличение ИМТ у людей из различных возрастных групп и популяций. Расстройства пищевого поведения, такие как переедание, предпочтение энергетически богатой пищи, желание есть при отсутствии голода, часто ассоциированы с однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) этого гена [186, 223, 238]. Одним из важных и наиболее изучаемых на данный момент ОНП описываемого гена является полиморфизм rs9939609 (Т/А), при котором в первом интроне гена *FTO* (16 хромосома) могут присутствовать либо тимин, либо аденин [27, 108, 118]. У людей, носителей генотипа АА (rs9939609) гена *FTO*, вес в среднем на 3 кг выше, чем у людей без такой однонуклеотидной замены [259]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных гену *FTO*, до сих пор нет не только четкого понимания механизма его влияния на набор лишнего веса, но и согласия по вопросу о его участии в развитии различных патологических состояний. В ряде работ показано непосредственное влияние различных вариантов однонуклеотидных замен в первом интроне данного гена на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, в других это влияние не обнаружено [54, 84]. Поэтому необходимо продолжать работу по поиску связи вариаций данного гена с нарушениями липидного обмена, артериальной гипертензией и другими компонентами метаболического синдрома

в различных популяциях людей. Это позволит набрать массив данных, необходимый для уточнения влияния гена *FTO* и его однонуклеотидных полиморфизмов на метаболические показатели. Знания о генетических факторах риска, связанных с набором лишнего веса, могут помочь в развитии стратегий по его профилактике и, в перспективе, остановить набирающую обороты эпидемию ожирения.

Степень разработанности проблемы

Согласно данным поисковой системы Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), с 2007 по 2016 год опубликовано 383 полнотекстовых статей и резюме, посвященных однонуклеотидному полиморфизму rs9939609 гена *FTO*, 204 из которых находятся в свободном доступе. В отечественной литературе встречаются лишь единичные исследования. Согласно ресурсам научной электронной библиотеки eLibrary.ru, за период с 2008 г. по 2016 год опубликовано всего 26 работ, из которых 5 являются обзорами литературы. Ассоциация различных метаболических показателей с аллельным вариантом полиморфизма rs9939609 гена *FTO* оценивалась только в 7 русскоязычных работах. Данные, полученные исследователями, во многом противоречивы, что, видимо, объясняется небольшим размером групп обследованных.

Таким образом, отсутствие единого мнения о влиянии полиморфизма rs9939609 гена *FTO* на развитие компонентов метаболического синдрома и малочисленность отечественных данных делает проведение исследований в этой области крайне актуальным.

Цель исследования – определить риск гипертонической болезни, абдоминального ожирения и метаболических нарушений у жителей Санкт-Петербурга – носителей различных генетических вариантов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.

Задачи исследования:

1. Определить и сопоставить распределение генетических вариантов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, в выборках жителей Санкт-Петербурга с абдоминальным ожирением и у здоровых людей.
2. Определить уровни артериального давления и антропометрические показатели (индекс массы тела, окружность талии) у больных абдоминальным ожирением и без него – носителей различных генетических вариантов полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.
3. Сравнить показатели липидного спектра, С-реактивного белка и мочевой кислоты у больных абдоминальным ожирением и лиц без него – носителей различных генетических вариантов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.
4. Изучить показатели углеводного обмена у людей – носителей различных генетических вариантов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.
5. Сравнить распределения генетических вариантов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением у больных с метаболическим синдромом и без него.
6. У больных абдоминальным ожирением оценить влияние генотипов ТТ, ТА и АА (rs9939609) гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, на динамику снижения веса на фоне диеты и сочетания диеты и физической нагрузки.

Научная новизна результатов исследования:

1. Впервые установлено, что в популяции жителей Санкт-Петербурга у носителей генотипа АА гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, увеличивается риск гипертонической болезни и абдоминального ожирения. Концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности выше, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ниже

у носителей генотипа АА гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, чем у носителей аллеля Т данного гена.

2. Получены новые данные о связи носительства генотипа АА гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, с повышением уровня С-реактивного белка у жителей Санкт-Петербурга.

3. Впервые установлено, что в популяции жителей Санкт-Петербурга у носителей аллеля А гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, степень снижения массы тела при соблюдении диеты больше, чем у носителей генотипа ТТ, а дозированная физическая нагрузка устраняет различия в степени снижения веса у лиц с разными генотипами гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

На основании результатов исследования генотипов гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, в популяции у жителей Санкт-Петербурга можно выделить группы повышенного риска абдоминального ожирения, гипертонической болезни, атерогенных дислипидемий. Так, к группе повышенного риска гипертонической болезни, атерогенных дислипидемий и абдоминального ожирения относятся носители генотипа АА гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением. Эффективность снижения веса тела при сочетании диеты и физической нагрузки не зависит от полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.

Материал исследования

Для решения задач, поставленных в работе, было обследовано 562 жителя Санкт-Петербурга. Все они были включены в одномоментное исследование, проводившееся по типу «случай-контроль». В этой группе оценивали антропометрические параметры, метаболические показатели, артериальное давление и выполняли идентификацию полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением. Из них пятьдесят четыре

человека, больных абдоминальным ожирением, были включены в проспективное исследование, продолжавшееся 6 месяцев. В этой группе оценивали антропометрические показатели перед началом программы снижения веса и через 6 месяцев после начала программы снижения веса.

Методы исследования

Клиническое обследование включало анализ анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей и артериального давления.

Биохимическое исследование включало в себя количественное определение показателей липидного спектра (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ)), концентрации С-реактивного белка (СРБ), глюкозы и инсулина, а также мочевой кислоты.

В ходе *молекулярно-генетического исследования* определяли аллельные варианты, обусловленные полиморфизмом rs9939609 гена *FTO*.

Методы статистического анализа. Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 22 («IBM Corporation», США). Характеристики выборок были представлены в виде среднего значения \pm ошибка среднего значения. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR). Как отсутствие ассоциации рассматривали OR=1, как положительную ассоциацию – OR>1, а OR<1 – как отрицательную ассоциацию с заболеванием (пониженный риск развития патологии). Анализ частотных характеристик качественных показателей проводили с помощью непараметрического критерия χ^2 . Сравнение количественных параметров осуществляли с использованием методов непараметрического (критерий Краскела-Уоллиса) и параметрического (ANOVA) дисперсионного анализа, а также критериев Стьюдента и Манна-Уитни-Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался

равным 0,05. Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p=95\%$.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Распределение генотипов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, в популяции жителей Санкт-Петербурга не отличается от распределения генотипов в российской популяции.

2. У жителей Санкт-Петербурга, являющихся носителями генотипа AA гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, риск гипертонической болезни, дислипидемии и абдоминального ожирения выше, чем у носителей аллеля T.

3. У больных абдоминальным ожирением немедикаментозное лечение приводит к улучшению метаболических показателей на фоне снижения массы тела. Успешность снижения веса при соблюдении диеты зависит от генотипов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением. У носителей аллеля A снижение показателей окружности талии, веса и индекса массы тела более выражено, чем у носителей генотипа TT. У больных абдоминальным ожирением успешность снижения веса на фоне сочетанного лечения гипокалорийной диетой и физической нагрузкой не зависит от полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.

Достоверность результатов исследования обеспечивается величиной выборки обследованных (562 обследованных), многообразием применяемых методов, соответствующих цели и задачам исследования, статистической значимостью результатов, согласованностью полученных данных и имеющихся результатов клинических и экспериментальных исследований по теме диссертации.

Апробация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Материалы исследования представлены в виде докладов и обсуждены на Научно-практической конференции с международным участием «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В.И. Колесова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2014); Юбилейной научной сессии «От трансляционных исследований – к инновациям в медицине» (Санкт-Петербург 2015).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 136 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 279 наименований, в том числе 254 – иностранных авторов. Основные результаты представлены в 34 таблицах и 10 рисунках.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS9939609 ГЕНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖИРОВОЙ МАССОЙ И ОЖИРЕНИЕМ, НА РИСК ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ДИСЛИПИДЕМИИ, ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Ожирение и метаболический синдром: определение, диагностика, эпидемиология и медико-социальное значение

Избыточный вес и ожирение относятся к наиболее распространенным на настоящий момент заболеваниям. Постоянный рост числа людей, страдающих ожирением, привел к тому, что ВОЗ рассматривает его как «неинфекционную эпидемию настоящего времени» [18, 25]. В связи с высоким риском развития опасных сопутствующих патологий, рост заболеваемости ожирением является серьезной медико-социальной проблемой. Поэтому актуальными задачами является диагностика избыточного веса и ожирения, а также выявление критериев патогенетически связанного с ним метаболического синдрома, для как можно более ранней коррекции этих состояний.

Для диагностики нарушений массы тела, а также для оценки степени выраженности ожирения, необходимо измерение параметра, отражающего соотношение веса и роста человека. С этой целью традиционно используется индекс массы тела, также называемый индексом Кетле. Этот антропометрический показатель был предложен Quetelet в 1835 году в качестве критерия для оценки недостаточного, избыточного веса и ожирения [209].

На измерении индекса массы тела основана классификация ожирения предложенная ВОЗ в 1997 году (таблица 1). Она позволяет определить степень ожирения, а также связанный с ней риск развития сопутствующих заболеваний.

Таблица 1 – Классификация недостаточного, избыточного веса и ожирения в зависимости от индекса массы тела (ВОЗ, 1997 г.)

Категория массы тела	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих ожирению заболеваний
Дефицит массы тела	менее 18,5	Низкий
Нормальный диапазон массы тела	18,5-24,9	Средний по популяции
Избыточная масса тела	25,0-29,9	Повышен
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40 и более	Чрезвычайно высокий

Однако, хотя ИМТ является основным критерием диагностики ожирения, этот показатель не всегда адекватно отражает содержание жировой ткани в организме и не позволяет различать избыточный вес, обусловленный избытком жировой или мышечной ткани. Существует большое количество данных, свидетельствующих о том, что характер распределения жира является важным маркером патологических процессов в организме [111, 165, 194]. На основе клинических наблюдений Vague еще в 1956 году выделил два основных типа ожирения [257]: «гиноидный» (также называемый женским, глутеоофemorальным или нижним), характеризующийся преимущественным отложением жира в области бедер и ягодиц, и «андроидный» (мужской, абдоминальный, центральный или верхний), характеризующийся избыточным накоплением жира главным образом, в районе живота [6, 17].

Висцеральный жир, откладывающийся в брюшной полости при абдоминальном ожирении, имеет ряд характерных особенностей, которые связаны с его строением, кровоснабжением, чувствительностью к гормональной регуляции и метаболическим профилем [6, 39, 133]. Для выявления избыточного отложения жира в абдоминальной области, используют такой показатель, как окружность талии (ОТ) [6, 18].

При сравнении результатов измерения ИМТ и ОТ было показано, что почти у всех людей со значением ИМТ, равным 30 кг/м^2 , ОТ превышает нормальные значения [6]. Как было показано I. Janssen и соавторами (2004), увеличение ОТ, а не ИМТ, является фактором риска развития диабета, остеоартрита, дислипидемии и некоторых видов рака [149]. Международная группа по изучению ожирения для количественной оценки массы тела рекомендует использовать сочетание показателей ИМТ и ОТ для более полной оценки ожирения [6].

Еще одним антропометрическим показателем, который используется для оценки ожирения и определения его типа, является отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Этот критерий был предложен J. Vague в 1956 году [257].

Измерение данного показателя позволяет более точно определить тип распределения жировой ткани. Так, при абдоминальном ожирении у мужчин соотношение окружности талии к окружности бедер более 0,9, у женщин – более 0,8 [15, 149]. По сравнению с ИМТ, такие показатели, как ОТ и ОТ/ОБ, сильнее связаны с метаболическими нарушениями, развитием сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смертью. При этом ОТ/ОБ является более чувствительным [267].

Таким образом, для диагностики избыточного веса и ожирения, а также для оценки типа распределения жировой массы в организме, необходимо использовать сочетание антропометрических показателей, что позволяет комплексно оценить нарушение массы тела и выявить его формы, которые более тесно связаны с метаболическими и сердечно-сосудистыми патологиями.

1.1.1 Распространенность избыточного веса и ожирения

Говоря об эпидемии ожирения, эксперты ВОЗ подчеркивают масштабы и скорость распространения данного заболевания среди населения планеты.

Распространенность ожирения в настоящее время весьма велика. В 2010 году избыточный вес (ИМТ 25-29 кг/м²) и ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²) были диагностированы у 50% взрослого населения Земли, причем увеличение массы тела распространено не только в экономически развитых странах, но и в странах с низким и средним уровнем дохода [273]. В Российской Федерации доля людей с этой патологией составила 49,1% [273]. При этом количество людей с увеличением массы тела стремительно растет [274]. По некоторым прогнозам, к 2030 году патологическое повышение массы тела будет диагностироваться у 58% взрослого населения планеты [120]. Отмечается тенденция к росту количества людей с резко выраженным, «морбидным» ожирением, т.е. с ИМТ \geq 40 кг/м² [125, 152]. Особую настороженность вызывает распространенность увеличения массы тела у детей. Так, в 2013 году у 42 миллионов детей в возрасте до 5 лет были диагностированы избыточный вес или ожирение [274].

1.1.2 Связь ожирения с заболеваниями различных органов и систем

Медико-социальное значение ожирения основано на стойкой связи этого патологического состояния с развитием серьезных заболеваний. На настоящий момент выявлена связь избыточного накопления массы тела с гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД2), артрозами, заболеваниями органов пищеварения, злокачественными новообразованиями, нарушениями психосоциального статуса [3, 6, 246].

Наиболее распространенным патологическим процессом, связанным с ожирением, является нарушение обмена глюкозы, которое проявляется увеличением резистентности к инсулину, повышением концентрации инсулина в крови, а также изменениями показателей теста толерантности к глюкозе. Эти метаболические нарушения лежат в основе развития сахарного диабета 2 типа.

Была обнаружена прямая корреляция между увеличением значений антропологических показателей абдоминального ожирения (ОТ, ОТ/ОБ) с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе [6]. Согласно результатам мета-анализа, проведенного D.P. Guh и коллегами (2009), отмечается выраженная ассоциация повышения массы тела с развитием СД2 [246]. По некоторым данным, ожирение может быть причиной 57% случаев этого заболевания [246].

1.1.2.1 Заболевания сердечно-сосудистой системы и ожирение

Огромное количество проведенных исследований подтверждают, что ожирение является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [184, 189, 222, 226, 246, 267]. При этом ведущую роль играет абдоминальное ожирение [149, 267]. Результаты мета-анализа, проведенного L. de Koning и соавторами (2007), выявили выраженную связь увеличения ОТ и ОТ/ОБ и риска ССЗ. При этом увеличение ОТ на 1 см повышало относительный риск манифестации сердечно-сосудистого заболевания на 2% (95% ДИ: 1-3%), а увеличение значения ОТ/ОБ на 0,01 единицу – на 5% (95% ДИ: 4-7%) [267].

Существенное значение имеет выявление связи увеличения массы тела с гиперлипидемией и дислипидемией [149], так как доказана роль нарушений обмена липидов в развитии атеросклероза, который является важным компонентом многих сердечно-сосудистых заболеваний [121]. Ряд исследований подтвердил связь между увеличением индекса массы тела и риском ИБС у мужчин и у женщин [140, 185, 246, 271]. Кроме того, была выявлена ассоциация показателей абдоминального ожирения (ОТ и ОТ/ОБ), и риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, а также увеличения общей смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [204, 246]. Другим опасным осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы может стать

острое нарушение мозгового кровообращения [66, 68, 246]. В различных исследованиях было показано, что увеличение ИМТ, ОТ и ОБ/ОТ ассоциировано с риском развития инсульта [66, 68].

Отдельного внимания заслуживает ассоциация ожирения с повышением артериального давления и гипертонической болезнью. Данные, полученные в рамках Национальной программы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), свидетельствуют об увеличении распространенности ГБ среди людей с повышенным весом [270].

Таким образом, ожирение является предрасполагающим фактором развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе угрожающих жизни пациента.

1.1.2.2 Заболевания почек, органов дыхательной системы, другие заболевания и ожирение

Избыточная масса тела и ожирение также могут способствовать развитию ряда заболеваний других органов, например, заболеваний почек, приводящих к хронической болезни почек (ХБП) [150, 200]. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что увеличение ИМТ связано с повышением риска развития этого тяжелого заболевания [63, 65, 183]. Также увеличение индекса массы связано с развитием терминальной стадии ХБП [45, 75, 193, 199, 200, 268].

Одной из наиболее частых патологий дыхательной системы, ассоциированных с увеличением массы тела, считается синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) [46, 197, 269]. Распространенность СОАС среди пациентов, страдающих ожирением, превышает 30%, а при морбидном ожирении распространенность достигает 50-98% [197]. Также связана с ожирением бронхиальная астма [67, 92, 181]. Увеличение массы тела является предрасполагающим фактором для клинической манифестации этого заболевания [181]. Кроме того, у тучных пациентов астма хуже поддается лечению [218].

Нарушение метаболизма липидов при ожирении часто способствует развитию неалкогольной жировой болезни печени, которая может протекать в форме жировой дистрофии печени (стеатоза печени) и неалкогольного стеатогепатита [10, 155, 165].

Еще одной нозологией, нередко ассоциированной с увеличением массы тела, считается остеоартрит [64, 159, 246]. К. Hagen и соавторы (2002) показали связь избыточного накопления жировой ткани с остеохондрозом [124], есть данные и об ассоциации с желчекаменной болезнью [207]. Ожирение может приводить к развитию злокачественных новообразований различной локализации. Среди изученных опухолей статистически значимые ассоциации с ожирением были выявлены для рака молочных желез, эндометрия, яичников, колоректального рака, рака почки и поджелудочной железы [246].

Таким образом, на настоящий момент выявлены стойкие ассоциации между накоплением избыточного веса и риском развития различных заболеваний, большинство из которых может приводить к инвалидизации и смертельным исходам.

1.1.3 Абдоминальное ожирение и метаболический синдром

Многочисленные клинические данные позволяют предположить наличие патогенетической связи между рядом заболеваний и ожирением. Поэтому для более точной диагностики и осуществления комплексного эффективного лечения ожирение объединяют с характерными метаболическими нарушениями и повышением артериального давления в единый симптомокомплекс, называемый метаболическим синдромом (МС). Это состояние характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного и липидного обмена, а также артериальной гипертензией [18, 25, 116, 276].

Сочетания характерных компонентов МС были описаны еще в начале XX века. В 1923 году шведский врач Eskil Kylin обратил внимание на то, что гипертензии в ряде случаев сопутствовали увеличение концентрации глюкозы и подагра [217]. Позже Jean Vague обратил внимание на частое сочетание абдоминального ожирения с сахарным диабетом и болями в груди, характерными для заболеваний сердечно-сосудистой системы [257]. Gerald Reaven предположил, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют центральную роль в патогенезе СД2, артериальной гипертензии (АГ) и ИБС. Эти нарушения в сочетании с абдоминальным ожирением получили название «синдром X» [210]. В течение последующих десятилетий исследователи объединяли различные компоненты метаболического синдрома под разными названиями, среди которых «смертельный квартет», «полиметаболический синдром», «синдром инсулинорезистентности», «метаболический сосудистый синдром» и др. [10, 15, 217].

Для диагностики метаболического синдрома используются критерии, разработанные различными организациями на основе клинических и лабораторных признаков основных компонентов этого комплексного заболевания [217].

В рамках работы по изучению и классификации сахарного диабета 2 типа ВОЗ разработала критерии для диагностики метаболического синдрома (таблица 2) [10, 15, 41, 153, 217]. Основным признаком этого синдрома, согласно критериям ВОЗ, является снижение чувствительности к инсулину. При наличии основного и двух любых дополнительных критериев можно говорить о метаболическом синдроме у пациента.

Существуют и другие критерии для диагностики этой патологии, разработанные комитетом экспертов экспертов Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program, NCEP) [10, 15, 94, 254], а также Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) [10, 153].

Таблица 2 – Диагностические критерии метаболического синдрома, предложенные ВОЗ (1999 г.)

<p>Инсулинорезистентность (наличие 1 из следующих признаков):</p> <ul style="list-style-type: none"> • сахарный диабет типа 2; • нарушенная гликемия натощак; • нарушение толерантности к глюкозе.
<p>Дополнительные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • антигипертензивная терапия или АД >140/90 мм. рт. ст.; • триглицериды >150 мг/дл; • холестерин ЛПВП: <35 мг/дл у мужчин, <39 мг/дл у женщин; • ИМТ >30 (кг/м²) и/или ОТ/ОБ: >0,9 у мужчин, >0,85 у женщин; • экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин или отношение альбумин/креатинин мочи >30 мг/г.

В клинической практике российского здравоохранения используются диагностические критерии, предлагаемые в «Национальных рекомендациях по диагностике и лечению метаболического синдрома» Российского кардиологического общества (таблица 3) [18]. Основной признак – абдоминальное ожирение, при котором ОТ превышает 80 см у женщин и 94 см у мужчин. К дополнительным критериям метаболического синдрома относят: артериальную гипертензию, повышение уровня триглицеридов, снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности и повышение содержание холестерина липопротеинов низкой плотности. Также среди дополнительных критериев выделяют гипергликемию натощак и нарушение толерантности к глюкозе. Наличие у пациента основного критерия – абдоминального ожирения и двух и более дополнительных критериев служит основанием для диагностики метаболического синдрома [18].

Таблица 3 – Диагностические критерии метаболического синдрома, предложенные в «Национальных рекомендациях по диагностике и лечению метаболического синдрома» (2009 г.)

<p>Основной критерий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ОТ>80 см у женщин, >94 см у мужчин.
<p>Дополнительные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АД>140/90 мм рт. ст.; • ТГ>1,7 ммоль/л; • ХС ЛВП<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин; • ХС ЛНП>3,0 ммоль/л; • глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л; • глюкоза в плазме крови через 2 ч после проведения перорального теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л.

На сегодняшний момент метаболический синдром диагностирован практически у 30% всего населения планеты [116, 276]. Одно из первых российских исследований, проведенное на случайной выборке взрослого населения (n=1800) в городе Чебоксары (Чувашская Республика, Приволжский федеральный округ), выявило метаболический синдром у 20,6% лиц в возрасте 30-69 лет. При этом у мужчин эта патология встречалась в 2,4 раза реже, чем у женщин, а количество больных МС увеличивалось с возрастом [18]. Однако требуются дальнейшие исследования, позволяющие оценить распространенность метаболического синдрома в России и популяционный состав лиц с этим заболеванием.

Благодаря характерному нарушению метаболизма углеводов при метаболическом синдроме, закономерно выявляется его связь с сахарным диабетом 2 типа. По данным экспертов ВОЗ, в последнее десятилетие распространенность метаболического синдрома примерно в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета, при этом в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [279]. Результаты исследований

продемонстрировали, что метаболический синдром увеличивает относительный риск таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ИБС и ишемический инсульт [58, 217, 248]. Кроме того, у людей с МС вследствие нарушения обмена липидов часто развивается неалкогольная жировая болезнь печени, которая является частой причиной цирроза и гепатобилиарной карциномы печени [155]. Выявляется связь этого симптомокомплекса и с риском развития заболеваний органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, злокачественных новообразований [217, 246].

Таким образом, увеличение распространенности ожирения, главным образом, абдоминального типа, приводит к росту заболеваемости ассоциированными с ним нозологиями. Эти заболевания, среди которых артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, а также поражения почек, органов дыхательной системы и так далее, требуют длительного дорогостоящего лечения, приводят к инвалидизации и служат основными причинами повышенной смертности населения. Накопленные данные свидетельствуют о том, что изучение ожирения и связанных с ним патологических процессов, а также механизмов, посредством которых на молекулярном уровне реализуются нарушения обмена веществ, является актуальной научной задачей и требует пристального внимания.

1.2 Патогенез ожирения и метаболического синдрома

1.2.1 Роль пищевого поведения и снижения физической активности в накоплении жировой массы

С точки зрения физиологии, в основе ожирения лежит нарушение баланса между поступлением энергии и ее расходом. Долгое время единственным общепризнанным считалось представление о причинах ожирения, которое

основывалось на нарушениях пищевого поведения (переедание, потребление пищи при отсутствии голода, предпочтение высококалорийных продуктов и т.д.) и снижении физической активности. Эти два фактора играют важную роль в накоплении избыточного веса и развитии ожирения [157].

Формирование патологического пищевого поведения и вредных пищевых предпочтений чаще всего происходит еще в детском возрасте [74]. Так, было показано, что ограничение родителями употребления ребенком привлекательной высококалорийной пищи (сладости, выпечка и т.д.) может в дальнейшем привести к приему пищи при отсутствии голода в ответ на внешние стимулы, предпочтению запрещенной ранее пищи, увеличению энергетической ценности употребляемых продуктов и, как следствие, избыточному весу и ожирению [74, 161]. Также далеко не последнюю роль играют семейные традиции, связанные с приемом пищи [8]. Помимо нарушений пищевого поведения, приводящих к увеличению поступающей в организм пищи, важную роль в развитии ожирения играет снижение физической активности, или гиподинамия [157]. Была установлена прямая взаимосвязь между физической активностью и риском развития диабета, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний [33, 51, 196]. Показано, что при гиподинамии резко замедляются липолиз и утилизация триглицеридов в мышечной и жировой тканях [69]. Также есть данные, свидетельствующие о том, что в мышцах снижается транслокация транспортеров глюкозы, что является одним из факторов развития резистентности к инсулину [18]. Уровень физической активности, рекомендованный ВОЗ, составляет от 60 мин в день при умеренной или интенсивной физической нагрузке [7], однако следует использовать персонализированный подход к разработке программы физических упражнений для снижения массы тела [157].

Таким образом, важную роль в патогенезе ожирения играет образ жизни и факторы внешней среды, причем отмечается важная роль патологического пищевого поведения. В настоящее время активно изучается роль различных биологически активных веществ, которые, запуская каскад обменных процессов, усугубляют течение ожирения и способствуют развитию связанных с ним патологий.

1.2.2 Роль жировой ткани в развитии ожирения и метаболического синдрома

Жировая ткань сама по себе вовлечена в патогенез ожирения, при этом степень влияния на системный метаболизм зависит от ее локализации [165]. Увеличение количества висцеральной жировой ткани, характерное для абдоминального ожирения, связано с выраженными изменениями энергетического гомеостаза, обмена углеводов и липидов [111, 194].

Висцеральная жировая ткань обладает рядом особенностей, среди которых богатая иннервация и васкуляризация, более крупные адипоциты [39, 133], а также большая плотность β 3- и α 2-адренорецепторов, рецепторов к глюкокортикоидам и андрогенам [133]. В висцеральной жировой ткани в значительной степени выражены процессы липогенеза и липолиза [194]. Таким образом, она обладает характерной чувствительностью к действию гормонов, которые регулируют метаболизм и накопление липидов.

Системные метаболические нарушения, опосредованные воздействием висцеральной жировой ткани, связаны с выделением из нее свободных жирных кислот в портальный кровоток и поступлением их в печень, где они нарушают связывание инсулина гепатоцитами [25, 165, 194]. Благодаря этому развивается инсулинорезистентность и снижение экстракции инсулина печенью, что ведет к гиперинсулинемии. Кроме того, избыток свободных жирных кислот может ингибировать усвоение глюкозы скелетными мышцами и приводить к периферической резистентности к инсулину [111].

Помимо выделения в кровоток продуктов липолиза, висцеральная жировая ткань секретирует большое количество различных гормонов и их предшественников, адипокинов, провоспалительных цитокининов. Эти вещества не только ассоциированы с массой тела, но связаны также с инсулинорезистентностью, повышением артериального давления и увеличением концентрации ХС ЛПНП и триглицеридов и соответствующим снижением содержания ХС ЛПВП [39, 47, 217].

Таким образом, жировая ткань, особенно при абдоминальном типе нарушения, активно влияет на метаболические процессы. Следовательно, накопление избыточной жировой ткани является фактором, способствующим нарушениям обмена углеводов и липидов, который все более усугубляет течение ожирения и связанных с ним патологий.

1.2.3 Патогенез развития компонентов метаболического синдрома при абдоминальном ожирении

1.2.3.1 Патогенез артериальной гипертензии при ожирении

Одним из факторов, приводящих к развитию артериальной гипертензии при метаболическом синдроме, является инсулинорезистентность и ее следствие – компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулин стимулирует симпатическую нервную систему и вызывает задержку натрия с мочой [190]. С другой стороны, инсулин воздействует на эндотелий сосудов, регулируя секрецию оксида азота и эндотелина 1 [143]. При ожирении наблюдалось снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, вызванной инсулином [86]. Недавние исследования показали, что воспаление и оксидативный стресс, сопровождающие повышенное содержание висцеральной жировой ткани, также влияют на эндотелий сосудов микроциркуляторного русла, что может приводить к возникновению дисбаланса между секрецией вазодилататоров и вазоконстрикторов [178].

Также вклад в развитие артериальной гипертензии могут вносить увеличение концентрации лептина, приводящее к стимуляции симпатической нервной системы и повышению артериального давления [25, 89, 97, 127, 219], и гиперволемиа, связанная с реабсорбцией натрия в проксимальных канальцах почек, вызванная действием инсулина и усугубляемая нарушением обмена глюкозы [10, 25, 62, 151, 190].

Таким образом, комплексное влияние гормональных факторов, активация симпатической нервной системы приводят к дисфункции эндотелия и увеличению общего периферического сопротивления сосудов, что в совокупности с прогрессирующими нарушениями водно-электролитного баланса способствует развитию артериальной гипертензии у больных АО.

1.2.3.2 Патогенез нарушения обмена липидов при ожирении

Еще одним патологическим состоянием, которое относят к компонентам метаболического синдрома, является гиперлипидемия и дислипидемия, которая заключается в увеличении концентрации ТГ и ЛПНП и снижении уровня ЛПВП [25, 70, 121, 217]. Гипертриглицеридемия связана с увеличением количества жиров, поступающих с пищей, с выделением адипоцитами свободных жирных кислот и усилением синтеза ТГ в печени, а также со снижением липолиза циркулирующих ТГ [154, 217]. Гипертриглицеридемия способствует усилению синтеза высоко атерогенных липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и, как следствие, увеличивает количество ЛПНП, обладающих атерогенной активностью. При этом нарушается функция ЛПВП и увеличивается выведение этих частиц почками [70]. Эти процессы способствуют формированию характерного дислипидемического профиля, при котором отмечается повышение концентрации ТГ и ЛПНП, понижение уровня ЛПВП. Такой профиль может стать причиной развития сопутствующих заболеваний.

Таким образом, избыточное накопление жировой массы занимает важное место в патогенезе метаболического синдрома и активно влияет на все его компоненты. Современные методы исследования позволяют определить роль генетических факторов в развитии ожирения и связанных с ним патологий.

1.2.3.3 Патогенез нарушения обмена глюкозы при ожирении и метаболическом синдроме

Ключевыми звеньями патогенеза метаболического синдрома являются тканевая инсулинорезистентность, которая заключается в снижении эффектов эндогенного и экзогенного инсулина, и развивающаяся вслед за ней компенсаторная гиперинсулинемия [15, 25]. Механизмы снижения чувствительности периферических тканей к инсулину при ожирении изучены недостаточно [265].

Следует отметить значительный вклад висцеральной жировой ткани и секретируемых ею веществ в снижение чувствительности к инсулину. Таким эффектом обладают лептин, адипонектин, а также свободные жирные кислоты, поступающие в порталный кровоток [194]. Избыток свободных жирных кислот может снизить чувствительность периферических тканей к инсулину [111, 157], также описано токсическое действие повышения концентрации липидов на бета-клетки поджелудочной железы [256].

Постоянное поступление с пищей большого количества углеводов поддерживает высокий уровень глюкозы в крови, приводя к гиперинсулинемии [277]. Повышение концентрации инсулина в условиях сниженной чувствительности к нему помогает поддерживать в норме углеводный обмен, но способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений. С течением времени происходит дальнейшее блокирование инсулиновых рецепторов и депонирование глюкозы и жиров, полученных с пищей, в жировой ткани, что способствует усилению инсулинорезистентности. Постоянно существующая гиперинсулинемия приводит к истощению секреторного аппарата бета-клеток поджелудочной железы, следствием чего является снижение толерантности к глюкозе [25, 277].

1.3 Генетические факторы в патогенезе ожирения и метаболического синдрома

Хотя большой объем накопленных данных подтверждает, что важная роль в развитии ожирения отводится таким факторам, как образ жизни, характер питания и тип пищевого поведения, а также интенсивность и частота физической нагрузки, было показано, что наследственные факторы являются основой этого патологического состояния [78]. В пользу такого утверждения говорит то, что разные люди в разной степени подвержены накоплению избыточного веса. Важно идентифицировать гены, ответственные за развитие ожирения, изучить вариации этих генов и молекулярные механизмы их воздействия на пищевое поведение и регуляцию энергетического обмена [78].

Одно из ранних наблюдений относительно влияния наследственных факторов на накопление избыточной массы тела было сделано в 1956 году Кларком и соавторами при изучении близнецов [80]. Исследователи показали, что вес тела и окружность талии являются параметрами, которые наиболее сильно связаны с генетическими факторами. С тех пор был накоплен массив данных о роли наследственности в увеличении индекса массы тела, при этом степень влияния колеблется в диапазоне от 30% до 70% [170, 173, 216]. Полученные результаты усилили интерес исследователей к поиску генетических основ ожирения, однако конкретного гена, связанного с ожирением у большинства популяций, найдено не было [27].

Существуют моногенные формы ожирения, они наблюдаются приблизительно у 7% детей с тяжелым ожирением, клиническая манифестация которого наблюдалась в раннем возрасте [83]. Всего на настоящий момент известно 9 локусов, мутации в которых приводят моногенному ожирению [78]. Однако такие мутации встречаются крайне редко, и увеличение массы тела этого типа наблюдается менее чем у 0,01% популяции. У большинства людей с повышенным ИМТ это патологическое состояние является полигенным.

В последнее время широко применяется современный метод полногеномного поиска ассоциаций, используемый для обнаружения генов и их вариантов, связанных с определенным фенотипическим признаком [123], в данном случае – с развитием ожирения [30, 255]. Также интерес представляет связь генов с развитием других компонентов метаболического синдрома, имеющих важное медико-социальное значение – нарушением обмена глюкозы [114] и артериальной гипертензией [206].

Одним из генов, связь которого с увеличением индекса массы тела была выявлена в ходе исследования методом полногеномного поиска ассоциаций, является *FTO* – ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (fat mass and obesity associated) [78, 118]. Ген *FTO* расположен у человека на 16 хромосоме, где занимает участок более 400 000 пар оснований нуклеотидов, и содержит 9 экзонов. Белковый продукт этого гена состоит из 505 аминокислот и локализуется в ядре клетки [249]. На сегодняшний день большое количество исследований подтвердило связь гена *FTO* с развитием избыточного веса и ожирения, активно обсуждается вопрос о его влиянии на артериальную гипертензию, метаболические нарушения.

Впервые ген *FTO* был обнаружен в составе делеции участка 8 хромосомы при создании трансгенных мышей. Целью работы было получение животных с активированным геном человека *Na-ras* под промотором β -интерферона [205]. В ходе эксперимента у одного из полученных животных наблюдалось нарушение строения передних конечностей. В результате данной работы была получена доминантная мутация, ассоциированная с нарушением развития передних конечностей. Это нарушение было вызвано делецией участка 8 хромосомы у мышей, данную мутацию назвали *Fatso*, также используется сокращение *Ft* (от англ. «fused toes» – «сросшие пальцы») [195, 205]. У гетерозиготных животных с мутацией *Ft* отмечались полидактилия, гиперплазия тимуса и некоторые дефекты развития. У мышей, гомозиготных по этому локусу, наблюдалась высокая летальность в эмбриональной стадии развития [87]. Дальнейшие исследования показали, что делеция, лежащая в основе мутации *Ft*, захватывает 6 генов, одним из которых является ген *FTO* [195]. До 2007 года *FTO* оставался

«геном с неизвестными функциями и путями передачи сигнала», пока не была выявлена его связь с избыточным весом и ожирением у людей [27, 259]. Это стало причиной активного изучения *FTO* группами исследователей со всего мира.

Было показано, что *FTO* экспрессируется в различных тканях организма человека, таких как жировая ткань, надпочечники, мышцы и островки поджелудочной железы. Однако наиболее высокий уровень экспрессии *FTO* отмечается в головном мозге; в некоторых ядрах гипоталамуса, в частности, в аркуатном, паравентрикулярном, дорсомедиальном и вентромедиальном, где обнаруживается большое количество иРНК *FTO* [27]. Как было показано ранее, эти ядра связаны с регуляцией энергетического гомеостаза [275].

Группа исследователей под руководством Church получила геноинженерных мышей с одной или двумя дополнительными копиями гена *FTO* [192]. У таких животных наблюдалось резкое увеличение количества съеданной пищи, которое приводило к выраженному увеличению массы тела и жировой ткани. При этом у мышей с чрезмерной экспрессией *FTO* не было выявлено изменений расходования энергии или физической активности. Таким образом, чрезмерная экспрессия *FTO* у животных приводила к выраженному увеличению общей массы тела и массы жировой ткани на фоне увеличения количества потребляемой пищи.

Недостаточная экспрессия *FTO* у мышей была ассоциирована с нарушениями развития, замедлением постнатального роста и частой гибелью животных в неонатальном возрасте [38, 136]. Эти данные позволяют предположить, что *FTO* играет важную роль в развитии организма на ранних стадиях. У животных с недостаточной функцией этого гена также отмечается снижение массы тела [38, 136]. Кроме того, у мышей с мутацией, которая ведет к потере функции гена *FTO*, гетерозиготные животные были менее восприимчивы к диете с богатым содержанием жиров, вызывающей ожирение [136].

Потеря функции гена *FTO* у человека, которая наблюдается при мутации R316Q, ведет к задержке постнатального роста и психомоторного развития. Также для этой мутации характерны микроцефалия, лицевой дисморфизм, пороки развития мозга, патологии сердца и, в результате, высокий уровень младенческой

смертности [167]. Однако не было обнаружено связи между утратой одной функциональной копии *FTO* и каким-либо патологическим фенотипом. Также описаны гетерозиготные мутации в экзоне описываемого гена, которые приводили к потере его функции; такие мутации обнаруживались как при избыточном весе и ожирении, так и у людей с нормальным значением ИМТ [203].

Белковый продукт гена *FTO* принадлежит к суперсемейству Fe(II) 2- α -кетоглутаратзависимых диоксигеназ (деметилаз) [249] и является деметилазой нуклеиновых кислот. Результаты исследований функции белка *FTO* *in vitro* свидетельствуют о том, что он способен катализировать деметилирование 3-метилтимина и 3-метилурацила в одноцепочечных ДНК и РНК, приводя к образованию тимина и урацила соответственно [249].

1.3.1 Механизмы влияния гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, на увеличение массы тела

В настоящий момент функции *FTO* и их значение в развитии ожирения активно изучаются, однако единого механизма описано не было.

Ген *FTO* экспрессируется в различных фетальных тканях и тканях взрослого организма, однако наиболее выражена его экспрессия в гипоталамусе, в частности – в аркуатном ядре, отвечающем за энергетический гомеостаз [27]. В связи с этим Gulati и соавторы высказали предположение о том, что механизм, посредством которого ген *FTO* влияет на общую массу тела и жировую массу, связан с гипоталамо-гипофизарной системой и воздействием на пищевое поведение [213].

Исследования показали, что экспрессия *FTO* в аркуатном ядре гипоталамуса у грызунов после 48-часового голодания достоверно снижается. При этом наблюдается увеличение экспрессии этого гена у лабораторных животных, которые находились на диете, богатой жирами, в течение 10 недель [249]. С другой стороны, уровень экспрессии *FTO* в аркуатном ядре связан

с количеством пищи, которую принимают грызуны в эксперименте, как показали Tung и соавторы. Они использовали аденовирус-ассоциированные векторные конструкции, локально повышающие или снижающие экспрессию *FTO* в гипоталамусе крыс. При чрезмерной экспрессии этого гена количество съедаемой пищи снижается, а повышение аппетита связано с низким уровнем экспрессии *FTO* [132]. В отличие от экспериментальных моделей с потерей функции гена, в описываемом эксперименте изменения носили транзиторный характер, что свидетельствует в пользу прямого действия *FTO* на пищевое поведение. Gao и соавторы показали, что для мышей, у которых наблюдалась локальная недостаточная экспрессия *FTO* в гипоталамусе, характерен такой же фенотип, как для животных с недостаточной экспрессией этого гена во всем организме. У мышей обеих групп выявлялись задержка роста и уменьшение размеров тела, при этом отмечалось увеличение относительной массы жировой ткани [121, 137, 246, 247]. Полученные данные позволяют предположить, что действие *FTO* главным образом реализуется в центральной нервной системе.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что экспрессия изучаемого гена в аркуатном ядре гипоталамуса связана с поступлением питательных веществ, при этом уровень его экспрессии в данном отделе мозга оказывает влияние на аппетит и количество съедаемой пищи. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что одним из механизмов реализации гипоталамусом функции по поддержанию энергетического гомеостаза является система с обратной связью; роль сенсора, чувствительного к поступлению питательных веществ, в этой системе играет *FTO*.

1.3.2 Роль гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, как сенсора питательных веществ

В связи с тем, что *FTO* связан с регуляцией поступления питательных веществ в головном мозге, Yeо и соавторами была выдвинута гипотеза,

отводящая этому гену роль «датчика насыщения», который действует на уровне клетки [278]. Он может выполнять эту функцию через изменение транскрипции в ответ на поступление в клетку незаменимых аминокислот. В экспериментах на культурах мышинных эмбриональных фибробластов, клеточных линий N46 (мышинные клетки гипоталамуса) и HEK293 (клетки эмбриональной почки человека) было показано, что количество иРНК и белкового продукта гена *FTO* значительно снижаются в ответ на недостаточное поступление в клетку незаменимых аминокислот. Повышение уровня этих веществ приводит к восстановлению уровня иРНК и белка. Скорость уменьшения количества иРНК выше, чем скорость ее естественной деградации [101]. Это свидетельствует о том, что при недостаточном поступлении в клетку питательных веществ регуляция экспрессии *FTO* происходит на уровне транскрипции [278].

Исследования показали, что один из механизмов, посредством которого осуществляется действие *FTO* в ответ на изменение поступления незаменимых аминокислот в клетку, связан белковым комплексом mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1, комплекс белков-мишеней рапамицина у млекопитающих). Этот комплекс регулирует трансляцию с иРНК и рост клетки, а его активация зависит от количества аминокислот внутри клетки [169]. При достаточном количестве ресурсов и энергии для синтеза белка и роста происходит активация комплекса mTORC1 и запускается трансляция белка. Если аминокислот или энергии недостаточно, этот комплекс не активируется, что приводит к подавлению синтеза белка [81, 223]. Однако для работы этой системы необходим посредник, передающий информацию о содержании аминокислот в клетке комплексу mTORC1. Роль такого посредника может играть *FTO*, при этом его действие опосредовано через аминокислот-ацил-тРНК-синтетазы. Для конкретных аминокислот существуют отдельные аминокислот-ацил-тРНК-синтетазы, однако для того, чтобы соединить свободные аминокислоты с их тРНК, должен образоваться мультиферментный синтетазный комплекс (МСК), состоящий, по меньшей мере, из 9 различных ферментов [255]. Разрушение МСК внутри клетки вызывает снижение количества аминокислот-ацил-тРНК-синтетаз и их активности, что, в свою

очередь, препятствует трансляции [171]. Было показано, что экспрессия лейцил-тРНК-синтетазы, одного из возможных компонентов мультиферментного синтетазного комплекса, напрямую зависит от экспрессии *FTO* [213]. В связи с этим было выдвинуто предположение, что механизм сенсорного действия *FTO* при достаточном поступлении аминокислот основан на поддержании стабильного уровня МСК в клетке, что приводит к активации белкового комплекса mTORC1 и дальнейшему синтезу белка и росту клетки.

В экспериментах с использованием генетически модифицированных мышей при блокировании экспрессии *FTO* у животных наблюдалось снижение веса, причем главным образом это происходило за счет потери мышечной ткани [203]. Возможно, этот феномен связан с активацией аутофагии. Многочисленные исследования подтвердили, что этот процесс может быть вызван клеточным голоданием и служит для поддержания энергетического баланса, необходимого для выживания клетки [156]. В организме животных с выключенной экспрессией *FTO* клетки не способны оценивать уровень аминокислот, с этим связано неактивное состояние mTORC1 и замедление трансляции белков. Это способствует развитию и усилению аутофагии, которая наиболее выражена в поперечно-полосатой мышечной ткани, содержащей наибольшее количество белков в организме. Поэтому при блокировании экспрессии *FTO* потеря веса происходит за счет активной деградации компонентов клеток, в которую вовлечена в первую очередь мышечная ткань.

1.3.3 Влияние гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, на сигнальный путь лептина-меланокортина

В ряде исследований было выявлено, что *FTO* может регулировать пищевое поведение. Было сделано предположение, что эта регуляция может быть опосредована сигнальным белком и активатором транскрипции Stat3. Проведенные исследования показали, что повышение экспрессии *FTO*

в аркуатном ядре гипоталамуса приводит к увеличению количества иРНК Stat3 [117]. Транскрипционный фактор Stat3 экспрессируется во всех клетках организма, его важной функцией является передача сигнала от рецептора лептина. Ранее было показано, что при повышении концентрации этого гормона, связанном с приемом пищи, взаимодействие лептина и его рецептора в нейронах гипоталамуса, главным образом, аркуатного ядра, приводит к ослаблению аппетита [160]. Поэтому при снижении экспрессии *FTO* в этой области головного мозга уменьшается и количество Stat3, что нарушает передачу сигнала по сигнальному пути лептина-меланокортина и приводит к развитию патологического пищевого поведения, которое проявляется гиперфагией и накоплением избыточной массы тела.

1.3.4 Каталитическая функция гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением

Помимо функции «датчика питательных веществ», *FTO* может регулировать клеточный метаболизм благодаря своей каталитической активности. Известно, он является деметилазой одноцепочечных нуклеиновых кислот [249], одним из субстратов которой может служить N6-метиладенозин. Он регулирует трансляцию, сплайсинг и транспорт иРНК [179]. В исследовании *in vitro* с использованием клеточной линии НЕК 293 кратковременная чрезмерная экспрессия *FTO* вызывала уменьшение общего количества N6-метиладенозина в транскриптах, синтезируемых клетками. Это указывает на способность *FTO* влиять на процессы синтеза белка, осуществляя каталитическую функцию [31].

Также было показано, что *FTO* может взаимодействовать как с метилированными, так и неметилированными промоторами. Благодаря этому усиливается присоединение ССААТ-связывающих энхансерных белков (СAAA – Enhancer binding proteins, С\EBPs) к ДНК. Следовательно, благодаря своей

каталитической деметилазной активности *FTO* может выполнять функцию ко-активатора транскрипции как с активных промоторных участков ДНК, так и с промоторов, блокированных метилированием [250]. Так как белки C/EBPs играют важную роль в транскрипционной регуляции адипогенеза, их ко-активация, связанная с деметилазной активностью *FTO*, оказывает влияние на развитие жировой ткани и ее метаболизм.

1.4 Однонуклеотидные полиморфизмы гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, и их связь с избыточной массой тела и ожирением

Хотя на сегодняшний момент накоплено большое количество данных относительно молекулярных механизмов работы *FTO*, пути его воздействия на развитие ожирения до конца не ясны. Помимо мутаций в гене *FTO*, явно нарушающих его функцию, на накопление жировой массы могут влиять однонуклеотидные полиморфизмы этого гена – варианты последовательности ДНК, которые различаются одним азотистым основанием. Благодаря современному методу полногеномного поиска ассоциаций было обнаружено более 60 ОНП гена *FTO*, оказывающих воздействие на индекс массы тела [147]. В результате ряда исследований было показано, что некоторые однонуклеотидные замены в гене *FTO* (например, такие как, rs1121980, rs1421085, rs17817449, rs8050136, rs9930506, rs9939609) оказывают влияние на пищевое поведение, которое проявляется перееданием, приемом пищи при отсутствии голода и увеличением доли высококалорийной пищи в рационе [27, 186, 221, 223, 238, 261]. В исследовании, проведенном Albuquerque и коллегами, было показано, что однонуклеотидный полиморфизм rs1421085 гена *FTO* у детей был достоверно ассоциирован с ожирением, но не с избыточным весом [42]. В другой работе были получены доказательства того, что ОНП rs1121980, rs1421085, rs17817449 и rs9930506 ассоциированы с увеличением индекса массы тела и ожирением [108].

Таким образом, роль однонуклеотидных полиморфизмов гена *FTO* в развитии ожирения связана с увеличением количества поступающей в организм энергии, что является ключевым фактором накопления излишней жировой массы.

1.4.1 Аллельные варианты полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, и его влияние на развитие ожирения

Несмотря на большое количество изучаемых ОНП гена *FTO*, только для некоторых из них показана выраженная связь с увеличением массы тела. Одним из таких вариантов данного гена является однонуклеотидный полиморфизм rs9939609. Для этого ОНП характерно присутствие либо тимина, либо аденина в первом интроне гена *FTO* (16 хромосома) [27]. Вариант этого гена с наличием аденина называют аллелью А, если в описываемой позиции определяется тимин, говорят об аллельном варианте Т.

На сегодняшний день получено большое количество данных о связи носительства аллеля А rs9939609 гена *FTO* с увеличением ИМТ, ОТ и ОБ у детей и взрослых [13, 108, 118, 146, 186]. Было показано, что для людей, которые имеют генотип АА rs9939609 изучаемого гена, характерно увеличение веса в среднем на 3 кг по сравнению с носителями аллеля Т [27, 259].

Аллельные частоты полиморфизма rs9939609 могут быть разными в разных популяциях. Например, у жителей Восточной и Центральной Европы частота встречаемости генотипа АА равна 45%, у японцев и китайцев – всего 14% [144, 147, 264]. За последнее время были получены некоторые данные о частоте встречаемости аллеля А среди жителей разных регионов России [1, 2, 5, 4, 22].

Для более полного понимания роли варианта полиморфизма rs9939609 гена *FTO* на развитие ожирения и связанных с ним метаболических нарушений необходимо изучение молекулярных механизмов. Было показано, что

полиморфизмы гена *FTO* ассоциированы с поступлением энергии [186, 223], а не с ее расходом [76]. Ряд исследователей выявили связь аллеля А rs9939609 гена *FTO* с повышением аппетита, более медленным достижением чувства сытости [186] и предпочтением более калорийной, энергетически насыщенной пищи [115, 182]. Для носителей генотипа ТА изображения пищи были более привлекательными, а чувство насыщения развивалось дольше [31]. Благодаря этим наблюдениям было сделано предположение, что механизм влияния полиморфизма rs9939609 гена *FTO* на увеличение массы тела может быть связан с гормонами, регулирующими пищевое поведение на уровне центральной нервной системы.

Также связан с энергетическим гомеостазом и с изменением массы тела, который может быть активирован под воздействием *FTO*, ген *Irx3* [187]. Он экспрессируется в гипоталамусе, при этом у мышей с искусственно заблокированным геном *Irx3* наблюдается снижение массы тела по сравнению с мышами дикого типа. При исследовании геномных взаимодействий на участке, окружающем первый интрон гена *FTO*, было обнаружено, что промотор гена *Irx3* взаимодействует с участками, в которых выявляются однонуклеотидные замены. По всей видимости, эти участки интрона гена *FTO* содержат энхансерные элементы для гена *Irx3* [187].

Таким образом, было высказано предположение, что полиморфизм rs9939609 гена *FTO* может влиять на транскрипцию других генов. Однако для создания полной картины воздействия этого ОНП на накопление избыточной жировой ткани требуются дальнейшие исследования.

Аллельный вариант ОНП гена *FTO* влияет на увеличение массы тела как у детей, так и у взрослых. Показана связь олигонуклеотидных замен гена *FTO*, в частности, rs9939609 полиморфизма, с увеличением ИМТ в детском возрасте [27, 174, 186, 259]. По-видимому, влияние варианта гена *FTO* на избыточное накопление жировой ткани начинается в раннем возрасте и продолжается на протяжении жизни. Было показано, что наличие одной копии аллеля А приводит к росту индекса массы тела на $0,2 \text{ кг/м}^2$ у детей в возрасте 7 лет, а в 11 лет

увеличивает этот показатель на $0,4 \text{ кг/м}^2$ [27]. У подростков ассоциация однонуклеотидного полиморфизма гена *FTO* и изменения массы тела может быть менее выражена, что связано с активными изменениями гормонального и метаболического профиля в этот период [182].

Многочисленные исследования выявляют ассоциацию между ОНП гена *FTO* и накоплением избыточной жировой массы у взрослых [13, 82, 118, 146]. В недавнем крупномасштабном исследовании с участием взрослых представителей европеоидной расы было показано, что аллель А оказывает значительное влияние на ИМТ и ОТ [146]. Scuteri и коллеги выявили выраженную ассоциацию однонуклеотидных замен в этом гене с увеличением ИМТ у жителей Сардинии [118]. Однако в некоторых популяциях, например среди жителей Китая, ассоциации rs9939609, как и других ОНП гена *FTO*, с антропометрическими показателями не наблюдалось [264].

1.4.2 Влияние аллельных вариантов полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, на развитие гипертонической болезни, дислипидемии и метаболических нарушений

В ряде исследований была выявлена связь между генотипом АА (rs9939609) гена *FTO* и нарушениями обмена глюкозы, характерными для метаболического синдрома: инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и снижением толерантности к глюкозе [158, 174, 262]. Остается открытым вопрос, имеет ли место непосредственное влияние однонуклеотидной замены в интроне гена *FTO* на регуляцию метаболизма углеводов, или это действие опосредовано накоплением избыточной жировой ткани. Результаты исследования, в котором принимали участие почти 40 000 взрослых и детей из Великобритании, выявили влияние полиморфизма rs9939609 гена *FTO* на развитие диабета, при этом

эффект был опосредован повышением массы тела [27]. Однако в крупномасштабном мета-анализе, проведенном Li и соавторами, на основе данных об аллельном варианте полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и нарушениях обмена глюкозы у 96 551 жителей стран Восточной и Южной Азии, была подтверждена ассоциация этого ОНП с сахарным диабетом 2 типа, независимо от наличия ожирения [49].

Целью многих работ было выявление ассоциации аллельных вариантов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и артериальной гипертензии. Исследования, проведенные в Китае и Финляндии, выявили связь генотипа AA с повышением артериального давления у детей [163, 230]. Были получены данные, выявляющие увеличение средних значений артериального давления у носителей генотипа AA (rs9939609) гена *FTO*, у которых наблюдалось увеличение индекса массы тела [28]. Также у этих людей был повышен риск сердечно-сосудистой патологии. Результаты мета-анализа, включавшего данные 57 464 пациентов с артериальной гипертензией и 41 256 контрольных случаев, свидетельствуют о выраженной связи ОНП гена *FTO* и повышения артериального давления, однако корреляция исчезала после корректировки по ИМТ [105]. Скорее всего, именно накопление избыточной жировой массы и связанные с ним изменения метаболизма, а не генотип, являлись причинами развития артериальной гипертензии.

Дислипидемия является важным звеном патогенеза метаболического синдрома и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений. Freathy и соавторы выявили высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛПВП у лиц с генотипом AA (rs9939609) гена *FTO*, но после корректировки по ИМТ корреляции не наблюдалось [262]. Некоторые исследования выявляют утолщение внутренней оболочки сонных артерий у носителей А аллеля гена *FTO* [163, 230], что свидетельствует о развитии атеросклеротических изменений сосудов.

В настоящее время ведется поиск ассоциации *FTO* и метаболического синдрома [211, 243], однако результаты исследований различаются в разных популяциях, а также в связи с использованием разных критериев этого заболевания. Также есть данные о связи аллельного варианта полиморфизма

rs9939609 с другими нарушениями, сопровождающими ожирение, например, с уровнем С-реактивного белка [55, 263], адипонектина [98], лептина [82].

Накопленный массив данных позволяет предположить, что аллельные варианты полиморфизма rs9939609 гена *FTO* могут оказывать влияние на развитие избыточного веса и ожирения, а также способствовать патогенезу других компонентов метаболического синдрома. Знание роли генетических факторов и определение аллельных вариантов ОНП генов, связанных с ожирением, в развитии метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний позволит предсказать риск развития этих заболеваний и подобрать адекватную схему лечения.

1.5 Лечение ожирения и метаболического синдрома и влияние генетических факторов на его эффективность

Ожирение – это патологическое состояние, которое требует активного лечения, причем начинать коррекцию веса следует в молодом возрасте, чтобы избежать развития патогенетически связанных с ним заболеваний. Изучение вариантов генов, задействованных в развитии ожирения, может быть полезным для определения эффективности лечения. При лечении ожирения удовлетворительным результатом следует считать уменьшение массы тела на 10-15% в течение первого года лечения, на 5-7% в течение второго года и отсутствие прибавки массы тела в дальнейшем [17, 157]. Доказано, что снижение массы тела на 10% приводит к уменьшению общей смертности на 20%, смертности в связи с диабетом – на 30%, а смертности от онкологических заболеваний, часто сопутствующих ожирению, – на 40% [251]. Комплексный подход к лечению ожирения включает коррекцию образа жизни, включая изменение пищевых привычек и увеличение физической активности, медикаментозную терапию и хирургическое лечение [78].

1.5.1 Модификация образа жизни как метод лечения ожирения

Известно, что важную роль в развитии ожирения играют нарушения пищевого поведения [157]. Поэтому для лечения патологических типов пищевого поведения необходима поведенческая модификация, которая заключается в постепенном изменении образа жизни пациента. Основными принципами диетотерапии являются исключение из рациона высококалорийных продуктов, ограничение количества жиров и насыщенных жирных кислот, увеличение доли клетчатки. Показана необходимость соблюдения редуцированной диеты, т.е. снижение калорийности до 1600-1800 ккал/сутки [17]. Кроме диетотерапии в коррекцию образа жизни пациентов с избыточным весом и ожирением обязательно должно входить увеличение физической активности. Рекомендуются регулярные физические нагрузки умеренной интенсивности, например дозированная ходьба, плавание, велотренажер и т. д. Занятия должны длиться по 30-45 мин, необходимая частота – 4-5 занятий в неделю [15].

1.5.2 Влияние генетических факторов на эффективность лечения ожирения

В последние годы благодаря развитию современных методов исследований было показано значение однонуклеотидных полиморфизмов некоторых генов, в частности – гена *FTO*, на избыточное накопление массы тела и развитие связанных с ним метаболических и сердечно-сосудистых нарушений [13, 27, 262]. В связи с высокой медико-социальной значимостью этой патологии актуальной задачей является поиск ассоциаций ОНП с эффективностью снижения массы тела.

Было показано, что низкая физическая активность способствует реализации влияния АА генотипа на увеличение индекса массы тела и количества жировой массы [168]. В результате проведенных исследований связи ОНП гена *FTO* и эффекта от изменения стиля жизни с целью снижения веса не было выявлено [99, 135, 231]. Однако по некоторым данным наличие аллеля А гена *FTO* оказывает

влияние на эффективность отдельных компонентов коррекции образа жизни, таких как диетотерапия [26, 172] или увеличение физической активности [107]. Так, получены данные, свидетельствующие о более быстрой потере веса при соблюдении низкокалорийной диеты носителями генотипа AA [253], однако результаты другого исследования показывают обратное [40, 90]. Также существуют противоречивые данные о скорости увеличения массы тела после прекращения диетотерапии у носителей разных аллельных вариантов [26, 104, 228]. Возможно, это связано с использованием разных программ снижения веса.

Влияние ОНП генов, ассоциированных с ожирением, на эффективность медикаментозной терапии в настоящее время активно изучается. Например, по результатам трех независимых исследований ОНП гена, кодирующего гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (GNB3), он связан с более эффективной потерей веса при приеме сибутрамина [198, 272]. Однако данных о влиянии аллельного варианта полиморфизмов гена *FTO* на снижение массы тела под действием лекарственных средств пока получено не было. В некоторых работах обнаружено, что эффективность хирургического лечения у пациентов с различными генотипами гена *FTO* различается. В шведском исследовании у носителей генотипа GG rs16945088 гена *FTO*, связанного с ожирением, потеря веса была в среднем на 3 кг меньше, чем у остальных пациентов, перенесших хирургическое лечение. При этом ассоциация с эффективностью лечения выявлялась при выполнении бандажирования желудка и была не достоверной при шунтировании желудка [56]. В другом исследовании с участием 1001 пациента с тяжелым ожирением была выявлена выраженная ассоциация аллельного варианта полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с максимальной потерей веса после операции шунтирования желудка [126].

На основании полученных данных можно заключить, что генетические факторы, и, в частности, однонуклеотидная замена полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, оказывают влияние на эффективность снижения массы тела различными способами. Поэтому определение аллельного варианта этого ОНП позволит создать персонализированную схему лечения ожирения, что повысит эффективность терапии и снизит риск развития тяжелых осложнений.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика работы

Работа проводилась на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения РФ и ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с 2010 по 2015 год. Все участники исследования относились к европеоидной расе и проживали на территории Санкт-Петербурга. Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное согласие на участие в нем. Критериями включения в исследование были возраст 30-55 лет и наличие информированного согласия. Критериями исключения были: наличие вторичных форм ожирения (болезнь и синдром Иценко-Кушинга, гипотиреоз, генетически обусловленные синдромы с ожирением); вторичные артериальные гипертензии; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3 степени; наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) (Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2009)); пороки сердца; ишемическая болезнь сердца; острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, черепно-мозговые травмы, органические заболевания головного мозга в анамнезе; острые воспалительные заболевания; обострения хронических воспалительных заболеваний; текущий миокардит, перикардит; сахарный диабет тип 1, сахарный диабет тип 2 (с осложнениями); значимая патология почек и печени; наличие системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов; наличие злокачественных новообразований; алкоголизм, наркомания.

Исследуемую выборку разделяли на группы по наличию абдоминального ожирения, в группу сравнения отбирали пациентов без абдоминального ожирения, в основную группу – с его наличием. Основная группа и группа сравнения формировались по одним и тем же критериям включения/исключения, кроме изучаемого заболевания. В итоге участники группы сравнения соответствовали участникам основной группы по полу и возрасту.

В данном популяционном ретроспективном исследовании случай-контроль всего было обследовано 562 человека (108 мужчин и 454 женщин), из них 362 пациента с абдоминальным ожирением и 200 здоровых людей, в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст составил $44,5 \pm 0,28$ лет). Из 362 больных АО у 193 человек (54,7% от группы пациентов с АО) был диагностирован метаболический синдром, из них 156 (53,2%) женщин и 37 (61,7%) мужчин. Статистически значимой разницы между частотой возникновения МС у мужчин и женщин обнаружено не было ($p=0,2$). Средний возраст у лиц с метаболическим синдромом был выше, чем у пациентов без МС ($46 \pm 0,5$ лет и $42,7 \pm 1,9$ лет, соответственно; $p < 0,001$).

Участникам был выполнен тщательный сбор анамнеза, измерение антропометрических показателей (рост, вес, окружность талии, окружность бедер), артериального давления, определение уровней глюкозы, инсулина, С-реактивного белка, липидного спектра (уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов), а также определение аллельных вариантов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена *FTO*.

Для изучения связи генотипа с успешностью различных программ снижения веса, пятьдесят четыре человека из группы больных АО (19 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст составил $42,78 \pm 0,88$ лет) участвовали в проспективном исследовании, продолжавшемся 6 месяцев. Эти пациенты были разделены на группы по методу снижения веса. В первую группу входили пациенты, в течение шести месяцев придерживавшиеся сбалансированной гипокалорийной диеты, во вторую – пациенты, соблюдавшие такую же диету и дополнительно получавшие аэробные физические нагрузки. Участники первой

и второй групп не различались по полу и возрасту. В обеих группах определяли аллельные варианты, обусловленные полиморфизмом rs9939609 гена *FTO*. Участникам этого исследования было выполнено измерение антропометрических показателей (рост, вес, окружность талии, окружность бедер), а также проведено измерение артериального давления, определены уровни глюкозы, инсулина, С-реактивного белка, параметров липидного спектра как в начале исследования, так и через 6 месяцев после начала программы снижения веса.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Определение антропометрических показателей

Для диагностики абдоминального ожирения всем исследуемым проводили антропометрические измерения: измеряли окружность талии и окружность бедер (ОБ). ОТ измеряли в положении стоя, точкой измерения являлась середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Вычисляли соотношение ОТ/ОБ, предложенное J. Vague в 1956 году [257]. При абдоминальном ожирении это соотношение у мужчин более 0,9, а у женщин – более 0,8. После определения веса и роста пациентов вычисляли индекс массы тела по формуле (1), предложенной А.Ж. L.Quetelet в 1835 году [209] и утвержденной ВОЗ (индекс Кетле):

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{рост, см})^2} \quad (1)$$

При этом за нормальную массу тела принимали ИМТ от 18,5 кг/м² до 24,9 кг/м²; ИМТ от 25,0 кг/м² до 29,9 кг/м² расценивали как избыточную массу тела, а за ожирение принимали ИМТ, равный 30 кг/м² и более.

2.2.2 Измерение артериального давления

Диагностику гипертонической болезни и определение стадии и степени заболевания проводили на основании данных анамнеза, физикального осмотра и инструментального обследования. Гипертоническая болезнь диагностировалась методом исключения симптоматических артериальных гипертензий. У всех обследуемых при сборе анамнеза уточняли длительность абдоминального ожирения и гипертонической болезни, степень повышения артериального давления (АД) в прошлом, наличие гипертонических кризов и наследственной предрасположенности к гипертонической болезни и ожирению, оценивали результаты применявшегося ранее лечения антигипертензивными препаратами.

Согласно Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии (ВОЗ-МОГ, 1999), второму и третьему пересмотру Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2004, 2008), больными артериальной гипертензией считались лица, у которых уровень артериального давления составлял 140/90 мм рт. ст. и выше. В зависимости от уровня АД (Рекомендации ВНОК, 2004, 2008, Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2003, 2007) выделяется АГ 1-й степени (систолическое АД 140-159 мм рт. ст. и/или диастолическое АД 90-99 мм рт. ст.), АГ 2-й степени (систолическое АД 160-179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД 100-109 мм рт. ст.) и АГ 3-й степени (систолическое АД ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст.), однако пациенты с АГ 3-й степени в исследование не включались.

Измерение АД выполняли по методу Н. С. Короткова сфингоманометром с соблюдением правил измерения АД (Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии экспертов ВНОК, 2004, 2008) [9, 19]. Пациент во время исследования находился в положении сидя в удобной позе, рука находилась на столе на уровне сердца, манжета накладывалась на плечо, нижний край ее фиксировался на 2 см выше локтевого сгиба. Размер манжеты подбирался

в соответствии с размером руки с тем, чтобы раздуваемая часть манжеты охватывала не менее 80% окружности плеча. Все пациенты были предупреждены о необходимости исключения употребления кофе и крепкого чая в течение одного часа перед исследованием. Кроме того, рекомендовалось не курить как минимум в течение 30 мин до исследования и отменить прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли. Артериальное давление измеряли в покое после пятиминутного отдыха. В манжету быстро накачивали воздух до уровня давления, превышающего систолическое АД на 20 мм рт. ст. Давление в манжете снижали со скоростью 2 мм рт. ст. в секунду, АД измеряли с точностью до 2 мм рт. ст. За систолическое давление принимали уровень давления, при котором появлялся 1 тон (1-я фаза тонов Короткова), за диастолическое – уровень давления, при котором происходило исчезновение тонов (5-я фаза тонов Короткова). Для оценки уровня АД выполняли три измерения с интервалом не менее минуты. Если разница измерений составляла более 5 мм. рт. ст., проводили дополнительное измерение. За регистрируемое значение принимали среднее из двух последних измерений.

2.2.3 Методика определения биохимических параметров

Забор крови проводился в стандартную пробирку для определения биохимических показателей. Все параметры определяли в Центральной диагностической лаборатории Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Глюкозооксидазным методом выполняли количественное определение глюкозы в плазме венозной крови натощак. С-реактивный белок определяли усиленным латексными частицами иммунотурбидиметрическим методом (высококчувствительный метод) с использованием набора «CRP (Latex) HS COBAS» («Roche Diagnostics», Швейцария).

2.2.4 Методика определения липидного состава сыворотки крови

Забор крови проводился из локтевой вены после четырнадцатичасового голодания, после пятнадцатиминутного отдыха в положении сидя. Кровь забирали в стандартную пластиковую пробирку без стабилизатора. Концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов определяли ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе UniCel DxС 800 Beckman Coulter (США). Показатели липидного спектра сыворотки крови определяли следующими способами: ОХС – энзиматическим колориметрическим методом, ТГ – энзиматическим колориметрическим методом с глицерол-фосфатоксидазой и 4-аминофеназоном, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП – гомогенным энзиматическим колориметрическим методом в соответствии с инструкциями к наборам (Beckman Coulter, США). Содержание холестерина в липопротеинах различной плотности выражалось в ммоль/л.

2.2.5 Методика определения уровня глюкозы в плазме крови

Забор крови проводился из локтевой вены после четырнадцатичасового голодания. Кровь забирали в стандартную пластиковую пробирку без стабилизатора. Уровень глюкозы определялся в плазме крови глюкозооксидазным методом на автоматическом биохимическом анализаторе UniCel DxС 800 Beckman Coulter (США) с использованием реактивов фирмы Beckman (США).

2.2.6 Методика определения уровня инсулина в сыворотке крови

Для определения уровня инсулина в сыворотке производили забор крови натощак в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования

в течение 10 мин со скоростью 1000 г отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровня инсулина образцы хранили при температуре -20 °С. Определение инсулина сыворотки проводили методом хемилюминисцентного анализа с использованием наборов фирмы Beckman Coulter (Великобритания) на иммунохимическом анализаторе Access (Beckman Coulter, Великобритания).

2.2.7 Оценка уровня инсулинорезистентности

Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью модели оценки гомеостаза НОМА (Homeostasis model assesment) с вычислением коэффициентов инсулинорезистентности и секреции инсулина [128] (Matthews D.R. et al., 1985) следующим образом:

Индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР рассчитывали по формуле (2):

$$\text{НОМА – ИР} = \frac{\text{инсулин натощак, мкЕд/мл} \times \text{глюкоза натощак, ммоль/л}}{22,5} \quad (2)$$

2.2.8 Определение аллельных вариантов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением

Для определения аллельных вариантов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена *FTO* проводилось выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови модифицированным методом фенольно-хлороформной экстракции по N. Blin и D.W. Stafford (1976) [61]. В пластиковую пробирку, содержащую 0,3 мл 0,5 М раствора Na₂ЭДТА (pH=8,0) в качестве антикоагулянта, забирали кровь в количестве 5 мл самотеком из локтевой вены. Для предотвращения образования тромбов кровь перемешивали, несколько раз

переворачивая пробирку. Переносили 0,5 мл взятой крови в микроцентрифужную пробирку, в которую заранее был добавлен 1 мл раствора NaCl 37,5мМ (рН=7,5), тщательно перемешивали, затем для осаждения лейкоцитов центрифугировали со скоростью 800 g в течение 7 мин при 4 °С. Отбирали супернатант и дважды промывали осадок тем же раствором. Полученный осадок ядер ресуспендировали в 300 мкл подогретого буфера (300 мМ ацетат натрия, 50 мМ Na₂ЭДТА, рН=7,5), содержащего протеиназу К (110 мкг/мл) и саркозил (0,55%). Инкубировали образцы в течение трех часов при температуре 65 °С до получения гомогенного раствора. К каждому образцу добавляли равный объем насыщенного фенола (в растворе 0,1 Трис-НСl, рН=8,0, содержащего 0,2% 8-гидроксихинолина и 0,2% 2-меркаптоэтанола), осторожно перемешивали до гомогенного состояния и центрифугировали при 3 500 g в течение 5 мин. Отбирали водную фазу и проводили повторную экстракцию белков равным объемом смеси хлороформа и изоамилового спирта (в отношении 24:1) при тех же условиях центрифугирования. Переносили осветленный лизат в новые пробирки, добавляли два объема холодного 96%-го этанола, перемешивали, выдерживали 1 час при температуре -20 °С и центрифугировали при 4 000 g в течение 10 мин. Осадок ДНК промывали 1 мл 70%-го этанола, подсушивали при комнатной температуре в течение 30-40 мин и ресуспендировали в 100 мкл буфера TE (10 мМ Трис-НСl, 1 мМ ЭДТА, рН=8,0). Оценку качества геномной ДНК проводили в 0,7%-м агарозном геле.

Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием аллель-специфичных праймеров фирмы Applied Biosystems (США) на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System (США).

Амплификация выполнялась в конечном объеме реакционной смеси, равном 25 мкл. Для амплификации использовался набор реагентов для проведения ПЦР фирмы «Синтол» (Россия) и аллель-специфичные праймеры с флуоресцентным зондом фирмы Applied Biosystems (США). Реакционная смесь включала 2 мкл геномной ДНК, 2,5 мкл дНТФ, 2,5 мкл MgCl₂, 2,5 мкл 10х ПЦР буфера Б, 0,2 мкл

Taq ДНК-полимеразы, 1,25 мкл 20х рабочего раствора аллель-специфичных праймеров и флуоресцентных зондов и 14,05 мкл стерильной свободной от ДНК-аз воды на каждую пробу.

Аmplификацию ДНК проводили в следующем режиме: начальная денатурация – 3 мин при 95 °С; затем 40 циклов: денатурация – 15 с при 95 °С, отжиг и элонгация – 40 с при 63 °С.

2.2.9 Методы статистического анализа

В работе анализировалась выборка объемом 562 наблюдения. Изучали 17 переменных, из которых 3 признака были дискретными, качественными (наличие абдоминального ожирения, наличие гипертонической болезни, аллельный вариант однонуклеотидного полиморфизма гена FTO) и 14 признаков – непрерывными, количественными (окружность талии, окружность бедер, индекс массы тела, вес, уровень артериального давления, уровень в крови С-реактивного белка, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, инсулина, глюкозы, мочевой кислоты, индексы инсулинорезистентности). Массив данных был подготовлен так, чтобы можно было сравнивать весь имеющийся набор сведений в анализируемых группах и подгруппах разного уровня и сопряжения.

Для анализа полученных данных использовали программу IBM SPSS Statistics версии 22.0.0.0 («IBM Corporation», США). Данный статистический пакет осуществляет все расчеты по стандартным формулам математической статистики, используя только существующие данные (все пропуски исключаются из расчетов и не учитываются при формировании выводов). Используемые системой методы статистического анализа не требуют специального контроля достаточности количества наблюдений, все допустимые оценки и заключения делаются при автоматическом учете фактически имеющихся данных.

Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро-Уилка, равенство генеральных дисперсий проверяли при помощи критерия Ливиня.

Значимость различий в частоте аллелей и генотипов сравниваемых выборок определяли с использованием таблиц сопряженности и критерия χ^2 . Те же методы применяли для определения влияния генотипа на такие качественные признаки, как наличие АО и гипертонической болезни. Относительный риск развития АО и гипертонической болезни в зависимости от генотипа оценивали по отношению шансов (odds ratio, OR). Как отсутствие ассоциации рассматривали $OR=1$, как положительную ассоциацию – $OR>1$, а $OR<1$ – как отрицательную ассоциацию аллеля с заболеванием (пониженный риск развития патологии).

Оценку связи между численными параметрами проводили при помощи коэффициента корреляции Спирмена (R_s).

Значимость связи генотипа с уровнем глюкозы, инсулина, С-реактивного белка, показателями липидного спектра сыворотки крови, индексом инсулинорезистентности определяли методом непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. В качестве апостериорного критерия после теста Краскела-Уоллиса использовали тест Манна-Уитни-Вилкоксона с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Если в анализ входили две группы, использовали критерий Стьюдента в случае нормального распределения параметров и критерий Манна-Уитни, если данные не были распределены нормально. Для сравнения данных в связанных группах использовали однофакторный дисперсионный анализ с повторениями в случае нормального распределения, а в случае отклонения распределения данных от нормального – его непараметрический аналог (тест Фридмана).

Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05. Доверительные интервалы, приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p=95\%$. Численные данные представлены как средние \pm ошибка среднего.

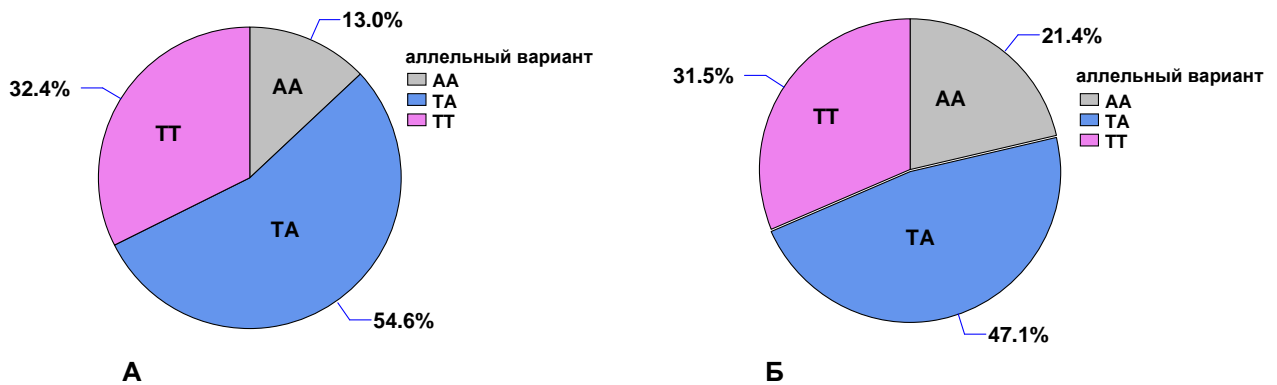
Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Распределение генотипов, обусловленных полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, в популяции жителей Санкт-Петербурга

В отобранной совокупной выборке, включавшей в себя 562 жителя Санкт-Петербурга, генотипы rs9939609 гена *FTO* распределялись следующим образом: ТТ – 31,7% (178 человек), ТА – 48,6% (273 человека), АА – 19,7% (111 человек).

Среди мужчин распределение генотипов было следующим: ТТ – 32,4% (35 человек), ТА – 54,6% (59 человек), АА – 13,0% (14 человек) (рисунок 1, А). Среди женщин генотип ТТ был выявлен у 31,5% (143 человека), генотип ТА – у 47,1% (214 человек), АА – 21,4% (97 человек) (рисунок 1, Б). У мужчин и женщин распределение АА, ТА и ТТ генотипов значимо не различались ($\chi^2=4,15$, $p=0,13$) (рисунок 1).



А – мужчины; Б – женщины.

Рисунок 1 – Распределение генотипов rs9939609 гена *FTO* ($p=0,13$).

Таким образом, как среди мужчин, так и среди женщин, вошедших в исследование, преобладает генотип ТА rs9939609 гена *FTO*, наименее часто

встречается носительство генотипа AA rs9939609 гена *FTO*, что отличается от данных по распределению генотипов в европейской популяции, но согласуется с данными, полученными в ряде работ на выборках из российских популяций.

В группе больных абдоминальным ожирением (362 человека) варианты генотипов распределялись следующим образом: TT – 30,7% (111 человек), TA – 45,3% (164 человека), AA – 24,0% (87 человек) (рисунок 2). В группе сравнения на вариант генотипа TT приходилось 33,5% наблюдений (67 человек), TA – 54,5% (109 человек), AA – 12,0% (24 человека) (рисунок 2). Среди больных АО было больше носителей генотипа AA, чем в группе сравнения (87 человек и 24 человека, соответственно; $p=0,02$).

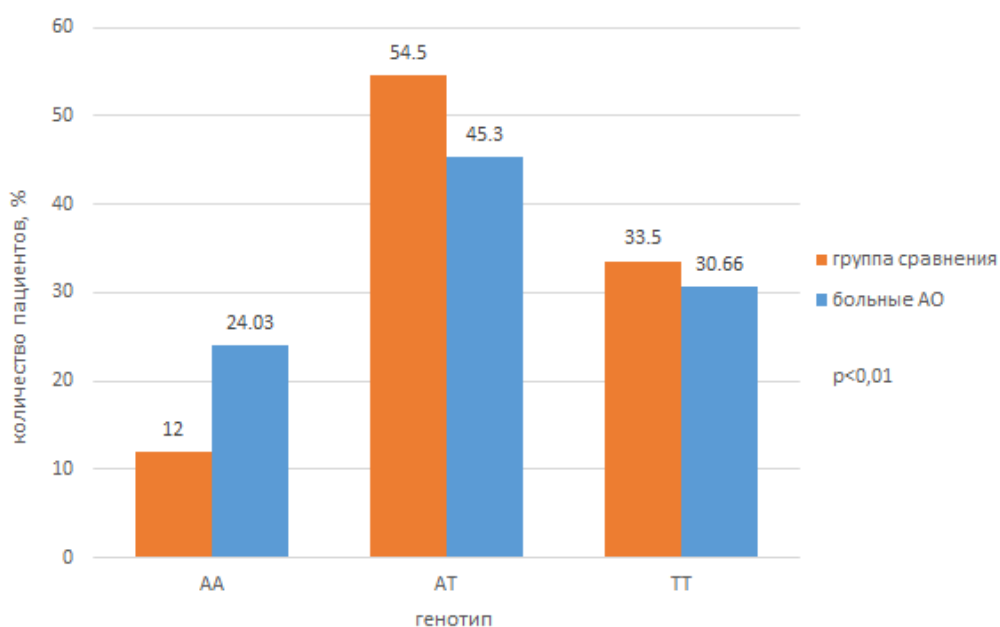


Рисунок 2 – Распределение генотипов rs9939609 гена *FTO* в группе больных абдоминальным ожирением и группе сравнения.

Среди мужчин с АО частота генотипов была следующей: TT – 28,6% (18 человек), TA – 50,8% (32 человека), AA – 20,6% (13 человек) (рисунок 3, А); среди женщин с АО: TT – 31,1% (93 человека), TA – 44,2% (132 человека), AA – 24,7% (74 человека) (рисунок 3, Б). Распределения генотипов у мужчин и женщин с АО не различались.

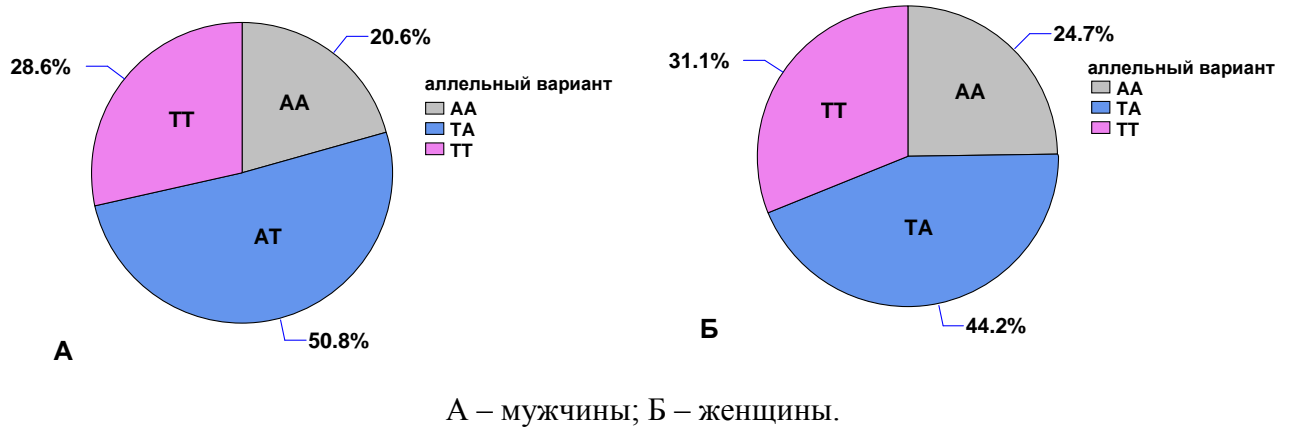


Рисунок 3 – Распределение генотипов rs9939609 гена *FTO* больных абдоминальным ожирением.

Среди мужчин группы сравнения генотип ТТ встречался у 37,8% обследованных (17 человек), ТА – у 60,0% (27 человек), АА – у 2,2% (1 человек). У женщин из группы сравнения варианты генотипов распределялись следующим образом: ТТ – 32,3% (50 человек), ТА – 52,9% (82 человека), АА – 14,8% (23 человека) (рисунок 4).

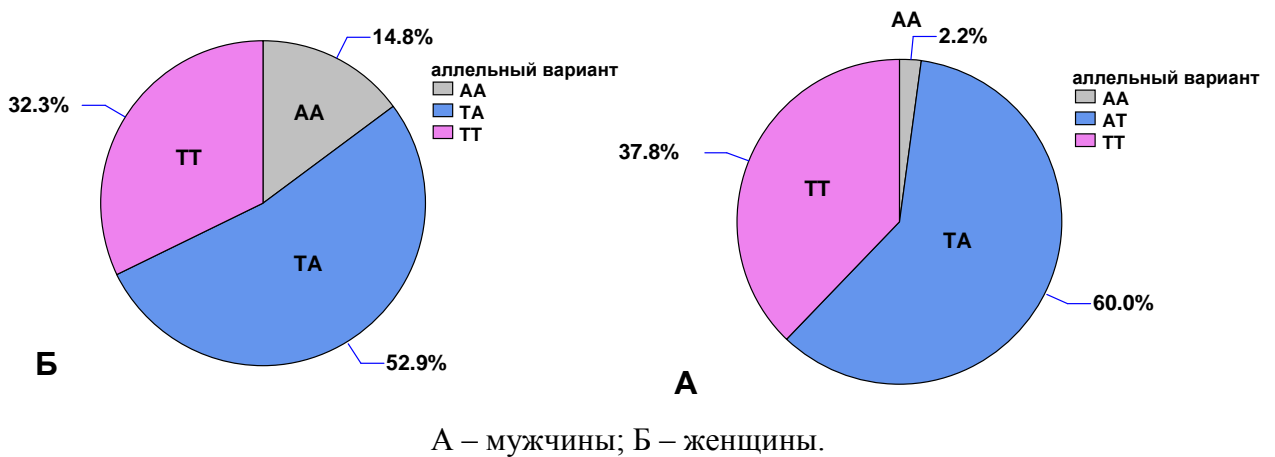


Рисунок 4 – Распределение генотипов rs9939609 гена *FTO*, в группе сравнения.

В группах больных АО с МС и без него распределения генотипов исследуемого ОНП не различались (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение генотипов rs9939609 гена *FTO* у пациентов с метаболическим синдромом и без него в группе больных абдоминальным ожирением

Группы	Распределение генотипов		
	ТТ	ТА	АА
Больные АО с МС %, n	29,8% (59)	54,6 (59)	13,0 (14)
Больные АО без МС %, n	31,7% (52)	47,1 (214)	21,4 (97)
p	0,7		

Таким образом, у больных АО достоверно чаще, чем в группе сравнения, встречался генотип АА ($p=0,002$). Как среди мужчин, так и среди женщин, вошедших в исследование, преобладает генотип ТА rs9939609 гена *FTO*, наименее часто встречается носительство генотипа АА rs9939609 гена *FTO*. Процентное соотношение генотипов отличается от данных по распределению генотипов в европейской популяции, но согласуется с данными, полученными в ряде работ на выборках из российских популяций.

3.2. Антропометрические показатели у обследованных пациентов и их связь с полиморфизмом rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением

У мужчин, больных АО, ОТ была $112,0 \pm 1,7$ см, у женщин – $98,9 \pm 0,7$ см, при этом нормальные показатели ИМТ были отмечены у 17 мужчин (4,8%) и у 116 женщин (32,9%), а избыточный ИМТ был выявлен у 43 мужчин (12,2%) и 177 женщин (50,1%). В группе сравнения ОТ как у мужчин, так и у женщин, была в пределах нормальных значений ($83,3 \pm 1,5$ см). При этом избыточный ИМТ был

выявлен у 2 мужчин (1,1%) и 37 женщин (20,1%) с нормальной ОТ. Индекс массы тела у людей с АО был достоверно выше, чем у пациентов из группы сравнения ($32,2 \pm 0,3$ кг/м² и $22,9 \pm 0,2$ кг/м² соответственно, $p < 0,001$) (таблицы 5, 6).

Таблица 5 – Антропометрические показатели обследованных мужчин с абдоминальным ожирением и без него

Параметры	АО n=60	Без АО n=45	p
Возраст, лет	44,8±0,9	44,7±0,8	0,7
ОТ, см	112,6±1,7	83,3±1,5	<0,001
ИМТ, кг/м ²	32,7±0,6	24,7±0,4	<0,001

Таблица 6 – Антропометрические показатели обследованных женщин с абдоминальным ожирением и без него

Параметры	АО n=292	Без АО n=155	p
Возраст, лет	44,6±0,4	44,0±0,5	0,1
ОТ, см	98,9±0,7	73,2±0,4	<0,001
ИМТ, кг/м ²	32,1±0,3	22,4±0,3	<0,001

При проведении корреляционного анализа были выявлены положительные связи средней и высокой силы между показателями ИМТ и ОТ, а также слабая корреляция между возрастом и показателем ОТ, как в совокупной популяции, так и в группах лиц с АО и без него. Слабая связь возраста с ИМТ была обнаружена в совокупной выборке и группе людей без абдоминального ожирения, а в группе лиц с АО связи этих величин выявлено не было (таблица 7). При этом корреляция ИМТ и ОТ наблюдалась и среди мужчин и женщин в обеих группах. При разделении на такие подгруппы слабая связь возраста с показателями ИМТ и ОТ была выявлена только у здоровых женщин (таблица 8).

Таблица 7 – Результаты корреляционного анализа в совокупной выборке и группах лиц с абдоминальным ожирением и без него

Сравниваемые параметры	Совокупная выборка n=536	АО n=352	Без АО N=184
ИМТ и ОТ	$R_s=0,86$ $p<0,001$	$R_s=0,74$ $p<0,001$	$R_s=0,56$ $p<0,001$
Возраст и ИМТ	$R_s=0,1$ $p=0,014$	$R_s=-0,05$ $p=0,38$	$R_s=0,35$ $p<0,001$
Возраст и ОТ	$R_s=0,09$ $p=0,037$	$R_s=0,06$ $p=0,024$	$R_s=0,26$ $p=0,0005$

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа антропометрических параметров у мужчин и женщин в группах лиц с абдоминальным ожирением и без него

Сравниваемые параметры	Мужчины с АО n=60	Мужчины без АО n=39	Женщины с АО n=292	Женщины без АО n=145
ИМТ и ОТ	$R_s=0,66$ $p<0,001$	$R_s=0,64$ $p<0,001$	$R_s=0,8$ $p<0,001$	$R_s=0,49$ $p=<0,001$
Возраст и ИМТ	$R_s=-0,14$ $p=0,26$	$R_s=0,16$ $p=0,33$	$R_s=-0,03$ $p=0,54$	$R_s=0,38$ $p=<0,001$
Возраст и ОТ	$R_s=-0,03$ $p=0,78$	$R_s=0,25$ $p=0,22$	$R_s=0,07$ $p=0,21$	$R_s=0,29$ $p<0,001$

При изучении связи антропометрических показателей с аллельным вариантом гена *FTO* в совокупной выборке было выявлено статистически значимое влияние генотипа AA rs9939609 на повышение ИМТ и ОТ. Среди носителей генотипа AA было достоверно больше людей с ИМТ > 25 кг/м², чем среди носителей хотя бы одного аллеля Т. Среди носителей генотипа AA было также достоверно больше людей с ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин (таблицы 9, 10).

Таблица 9 – Распределение аллелей А и Т rs9939609 гена *FTO* у людей с индексом массы тела >25 кг/м² и индексом массы тела ≤ 25 кг/м² в совокупной выборке обследованных

Генотип	Параметр	
	ИМТ >25 кг/м ²	ИМТ ≤ 25 кг/м ²
АА	84 (24,1%)	22 (11,6%)
АТ+ТТ	264 (75,9%)	167 (88,4%)
$\chi^2 = 12,075$; $p=0,0005$		

Таблица 10 – Распределение аллелей А и Т rs9939609 гена *FTO* у обследованных с окружностью талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин и окружностью талии <80 см у женщин и <94 см у мужчин в совокупной выборке обследованных

Генотип	Параметр	
	ОТ ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин	ОТ <80 см у женщин, <94 см у мужчин
АА	88 (16,4%)	18 (3,4%)
ТА+ТТ	269 (50,2%)	161 (30,0%)
$\chi^2 = 16,005$; $p=0,0001$		

Средние значения ИМТ и ОТ также были выше у носителей генотипа АА (таблица 11).

Также в исследованной выборке была выявлена связь аллельного варианта гена *FTO* с наличием у пациентов абдоминального ожирения ($\chi^2=12,01$, $p=0,002$). Так, среди людей с генотипом АА было в 3,6 раза больше людей с АО, чем здоровых людей (таблица 12). Риск абдоминального ожирения у лиц-носителей генотипа АА выше, чем у людей с генотипами ТА и ТТ (OR =2,32; 95% CI 1,42-3,79, $p=0,001$).

Таблица 11 – Средние показатели индекса массы тела и окружности талии у людей с разными аллельными вариантами rs9939609 гена *FTO*, в совокупной выборке обследованных

Параметры	AA	TA+TT	p
ИМТ, кг/м ²	30,3±0,6	38,7±0,3	0,006
ОТ мужчины, см	110,0±2,4	99,7±2,1	0,01
ОТ женщины, см	92,5±1,6	89,8±0,9	0,05

Таблица 12 – Количество людей с разными генотипами rs9939609 гена *FTO* в группах пациентов с абдоминальным ожирением и без него

Генотип	Абдоминальное ожирение	Без абдоминального ожирения
AA	87 (24,0%)	24 (12,0%)
TA	164 (45,3%)	109 (54,5%)
TT	111 (30,7%)	67 (33,5%)
p	0,002	

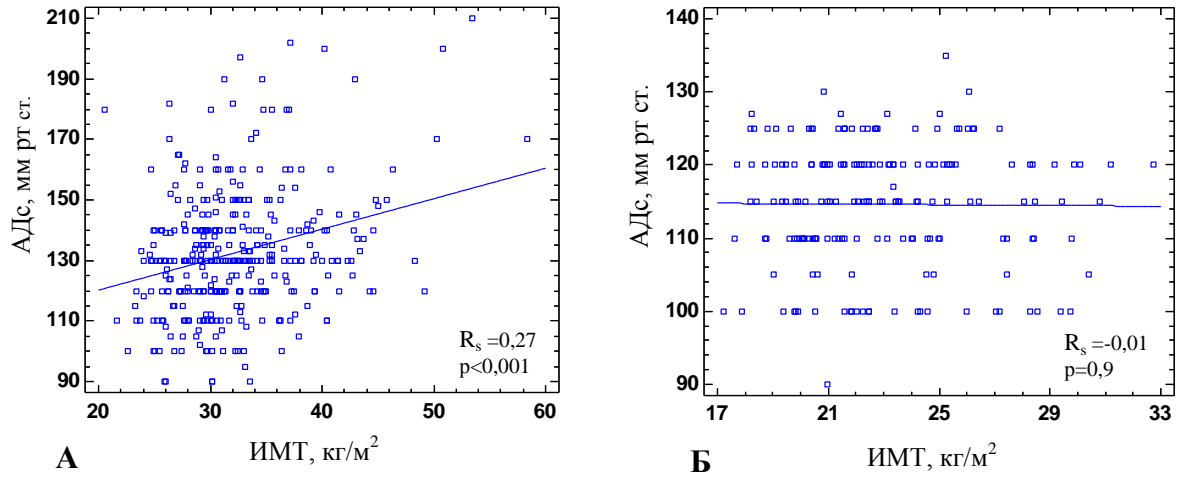
Таким образом, в исследованной выборке у пациентов с АО среднее значение ИМТ достоверно выше, чем в группе сравнения. Также было выяснено, что в исследованной выборке ИМТ и ОТ положительно коррелируют друг с другом, а возраст практически не влияет на ИМТ и ОТ. Была обнаружена связь генотипа AA с повышением уровня ИМТ и ОТ. Также полученные результаты свидетельствуют о влиянии варианта генотипа на АО – риск развития этого заболевания в 2,3 выше у носителей генотипа AA.

3.3 Встречаемость артериальной гипертензии у обследованных лиц и ее связь с аллельным вариантом гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением

Определение значений артериального давления проведено у 551 обследованного. Согласно второму и третьему пересмотру Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2004, 2008), а также рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013), лицами с гипертонической болезнью считаются люди с уровнем артериального давления, равным или превышающим значение 140/90 мм рт. ст. Среди обследованных гипертоническая болезнь была выявлена у 190 человек, из них 153 женщин (80,5%) и 37 мужчин (19,5%). Все случаи ГБ были выявлены в группе пациентов с АО, в группе сравнения случаев ГБ обнаружено не было. Пациенты с ГБ были старше, чем пациенты с нормальным уровнем артериального давления ($46,6 \pm 0,5$ лет и $42,5 \pm 0,6$ лет, соответственно, $p < 0,001$).

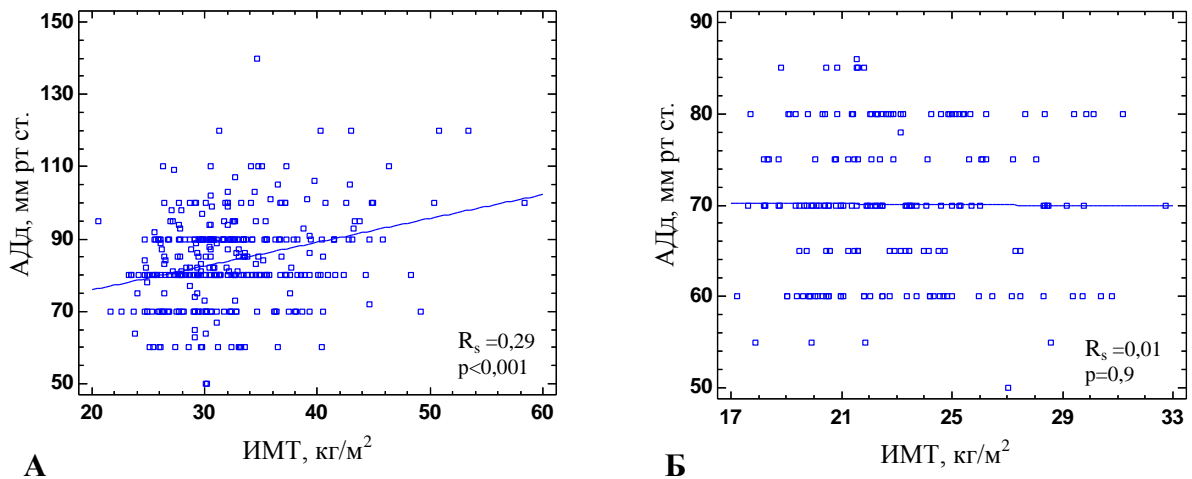
У больных АО обнаружена слабая корреляция систолического и диастолического артериального давления с ИМТ ($R_s = 0,27$ и $R_s = 0,29$, соответственно, $p < 0,001$), в группе сравнения статистически значимой корреляции нет (рисунки 5, 6).

У пациентов с ГБ были выявлены достоверно более высокие показатели ИМТ ($33,3 \pm 0,4$ кг/м² и $30,9 \pm 0,4$ кг/м², соответственно; $p < 0,01$) и ОТ ($104,1 \pm 1,0$ см и $97,9 \pm 1,0$ см, соответственно; $p < 0,001$), чем у больных АО без артериальной гипертензии. Из 60 мужчин с АО у 37 (61,7%) была ГБ, из 292 женщин повышенное артериальное давление отмечено у 153 (52,4%). Частота развития ГБ у мужчин и женщин с АО не отличалась ($\chi^2 = 1,722$, $p = 0,19$).



А – у людей с абдоминальным ожирением; Б – без него.

Рисунок 5 – Уровень систолического артериального давления и индекс массы тела (результаты корреляционного анализа).



А – у людей с абдоминальным ожирением; Б – без него.

Рисунок 6 – Уровень диастолического артериального давления и индекс массы тела (результаты корреляционного анализа).

Было обнаружено, что генотип АА rs9939609 гена *FTO* влияет на риск развития ГБ ($\chi^2=10,52$, $p=0,0012$). Среди людей с генотипом АА гипертоническая болезнь встречается примерно у половины обследованных, тогда как в группе людей – носителей аллеля Т rs9939609 гена *FTO*, количество больных ГБ в 2,2

раза меньше, чем людей с нормальным давлением (таблица 13). Риск развития гипертонической болезни у носителей генотипа АА rs9939609 гена *FTO* выше, чем у людей с генотипами ТА и ТТ (OR =2,01; 95% CI 1,31-3,08, p=0,002).

Таблица 13 – Количество людей с разными аллельными вариантами rs9939609 гена *FTO* в совокупной выборке

Аллельный вариант	ГБ	Без ГБ
ТТ+ТА	138 (25,1%)	304 (55,2%)
АА	52 (9,4%)	57 (10,3%)

Полученные в работе данные свидетельствуют о существовании связи варианта генотипа с гипертонической болезнью – у носителей генотипа АА, имеющих абдоминальное ожирение, чаще развивается ГБ, чем у пациентов с генотипами ТА и ТТ. Кроме того, в изученной популяции ГБ чаще встречается у людей с повышенными значениями ИМТ и ОТ; возраст людей с ГБ также несколько выше, чем у лиц с нормальным артериальным давлением, что согласуется с данными научной литературы.

3.4 Показатели липидного метаболизма у носителей различных генетических вариантов, обусловленных rs9939609 полиморфизмом гена, ассоциированного жировой массой и ожирением

При оценке показателей липидного спектра крови, согласно рекомендациям ВНОК «Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (V пересмотр) от 2012 года, в совокупной выборке обследованных гиперхолестеринемия была диагностирована у 218 человек (38%), увеличение холестерина ЛПНП – у 400 (71,2% от всех обследованных),

гипертриглицеридемия – у 100 человек (17,8%), снижение холестерина ЛПВП – у 155 человек (27,6%).

Обнаружено, что содержание атерогенных фракций липопротеинов в сыворотке крови было достоверно выше в группе пациентов с абдоминальным ожирением, а уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови был достоверно выше в группе обследованных без абдоминального ожирения (таблица 14).

Таблица 14 – Показатели липидного спектра сыворотки крови у обследованных с абдоминальным ожирением и без него

Показатели липидного спектра сыворотки крови	Абдоминальное ожирение N=350	Без абдоминального ожирения N=190	p
ОХС, ммоль/л	5,7±0,1	4,9±0,1	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,1	2,9±0,1	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,02	1,6±0,02	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,04	0,9±0,03	<0,001

При анализе показателей липидного спектра сыворотки крови, согласно рекомендациям ВНОК «Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (V пересмотр) от 2012 года, в группе пациентов с абдоминальным ожирением снижение ХС ЛПВП (ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л у женщин) было выявлено у 144 человек (41,1%), повышение ХС ЛПНП (выше 3,5 ммоль/л) – у 297 человек (84,8%), гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л) – у 96 человек (27,4%). При этом у людей с нормальными показателями окружности талии снижение ХС ЛПВП выявлено только у 11 человек (5,8%), повышение ХС ЛПНП – у 103 человек (54,2%), гипертриглицеридемия – только у 4 человек (2,1%). Таким образом, встречаемость гипертриглицеридемии, повышения ХС ЛПНП и понижения ХС ЛПВП была выше у пациентов с абдоминальным ожирением (таблица 15).

Таблица 15 – Встречаемость нарушений липидного спектра сыворотки крови в группах обследованных людей с абдоминальным ожирением и без него

Параметры	Абдоминальное ожирение N=350		Без абдоминального ожирения (группа сравнения) N=190	
	повышение	норма	повышение	норма
ХС ЛПНП	297 (55,1%)	53 (9,7%)	103 (19,1%)	87 (16,1%)
	$\chi^2=61,33; p<0,001$			
Триглицериды	96 (18,0%)	251 (47,0%)	4 (0,7%)	183 (34,3%)
	$\chi^2=52,02; p<0,001$			
ХС ЛПВП	понижение	норма	понижение	норма
	144 (26,8%)	204 (37,9%)	11 (2,0%)	179 (35,3%)
	$\chi^2=75,9; p<0,001$			

В изученной выборке обнаружена связь аллельного варианта rs9939609 гена *FTO* с некоторыми показателями липидного спектра. Так, у людей с генотипами ТА и ТТ реже встречается повышение уровня общего холестерина ($\chi^2=5,651; p=0,017$). У людей с генотипом АА риск высоких значений ОХС выше, чем у лиц с генотипами ТА и ТТ (OR=1,67; 95% CI 1,09-2,56, $p=0,02$). При этом у носителей генотипов ТА и ТТ реже встречаются низкие значения ХС ЛПВП ($\chi^2=3,8; p=0,05$). Риск низких концентраций ХС ЛПВП выше у людей с генотипом АА (OR=1,56; 95% CI 0,99-2,44, $p=0,03$). Кроме того, у людей с генотипом АА средние значения ХС ЛПНП выше, чем у лиц с генотипами ТА и ТТ ($3,6\pm 0,1$ ммоль/л, $3,4\pm 0,3$ ммоль/л и $3,4\pm 0,1$ ммоль/л, соответственно; $p=0,05$) (рисунок 7). Влияния аллельного варианта rs9939609 гена *FTO* на повышение уровня триглицеридов в данной работе выявлено не было (АА – $1,4\pm 0,1$ ммоль/л, ТА – $1,3\pm 0,1$ ммоль/л, ТТ – $1,3\pm 0,1$ ммоль/л; $p=0,3$).

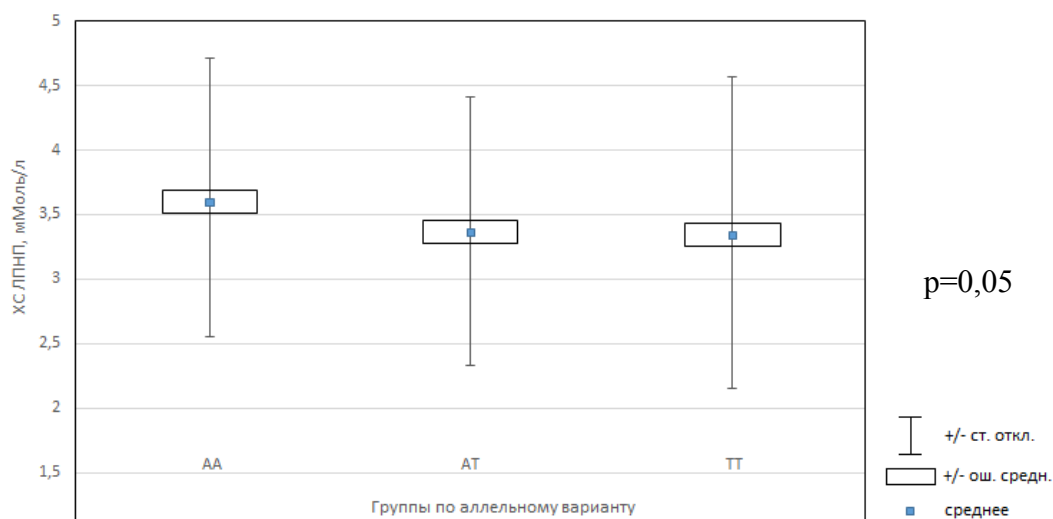


Рисунок 7 – Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в крови людей с разными генотипами rs9939609 гена *FTO*.

Итак, при исследовании показателей липидного спектра было выявлено статистически значимое повышение уровня атерогенных липидов и снижение уровня ХС ЛПНП в группе пациентов с АО. Также была обнаружена связь уровня отдельных параметров липидного спектра сыворотки крови с генотипом изучаемого ОНП гена *FTO*. Так, у людей с генотипом AA чаще наблюдается повышение уровня общего холестерина, чем у носителей аллеля Т. Уровень ХС ЛПНП у обследованных с генотипом AA, напротив, чаще снижен.

3.5 Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови у больных абдоминальным ожирением и здоровых людей и его связь с аллельным вариантом гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением

Уровень СРБ был измерен у 388 человек (292 человека из группы АО и 96 человек из группы сравнения). Согласно рекомендациям ВНОК «Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (V пересмотр) от 2012 года, повышенным уровнем СРБ является его

концентрация в сыворотке крови свыше 2 мг/л. Из 292 больных АО у 215 (73,6%) был выявлен повышенный уровень СРБ. В группе сравнения повышенный уровень СРБ был обнаружен только у 17 человек (17,7%). Таким образом, встречаемость повышенного уровня СРБ была выше в группе лиц с АО, чем в группе без АО ($\chi^2=94$; $p<0,001$). В этой группе средние показатели концентрации СРБ были достоверно выше, чем в группе сравнения ($7,2\pm 0,5$ мг/л и $1,2\pm 0,2$ мг/л, соответственно; $p<0,001$).

В совокупной выборке у носителей генотипа АА rs9939609 гена *FTO* концентрация СРБ была выше, чем у носителей аллеля Т (АА – $7,5\pm 1,1$ мг/л; ТА – $5,5\pm 0,6$ мг/л; ТТ – $4,7\pm 0,5$ мг/л; $p=0,026$) (рисунок 8). У носителей генотипа АА rs9939609 гена *FTO* вероятность иметь повышенный уровень СРБ в 1,5 раза выше, чем у носителей аллеля Т (OR 1,5; 95% CI 0,9-2,46; $p=0,029$).

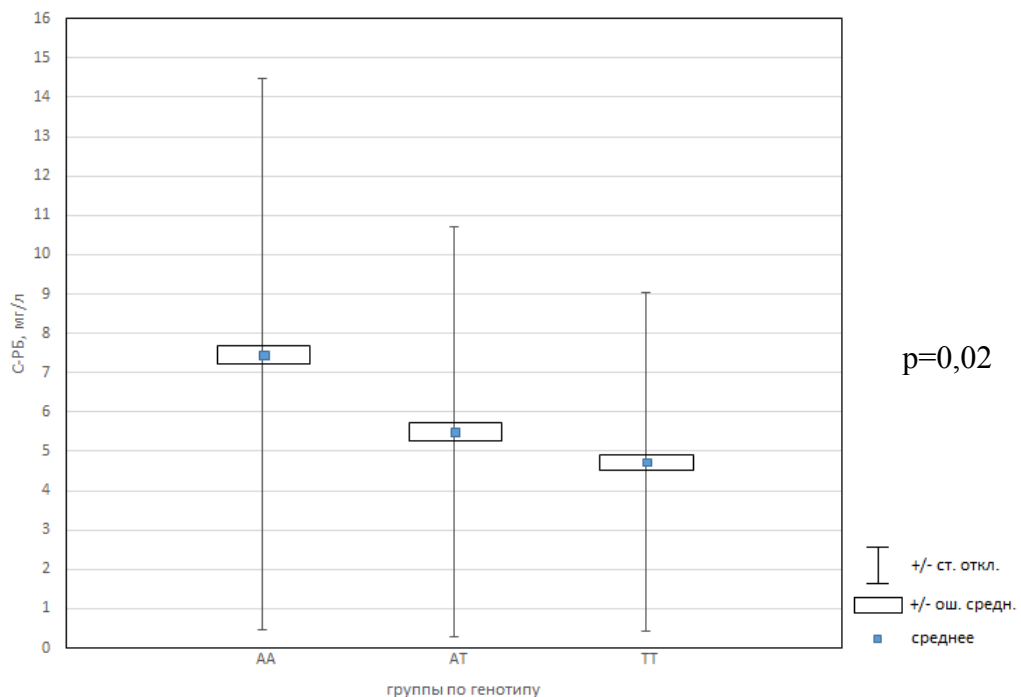
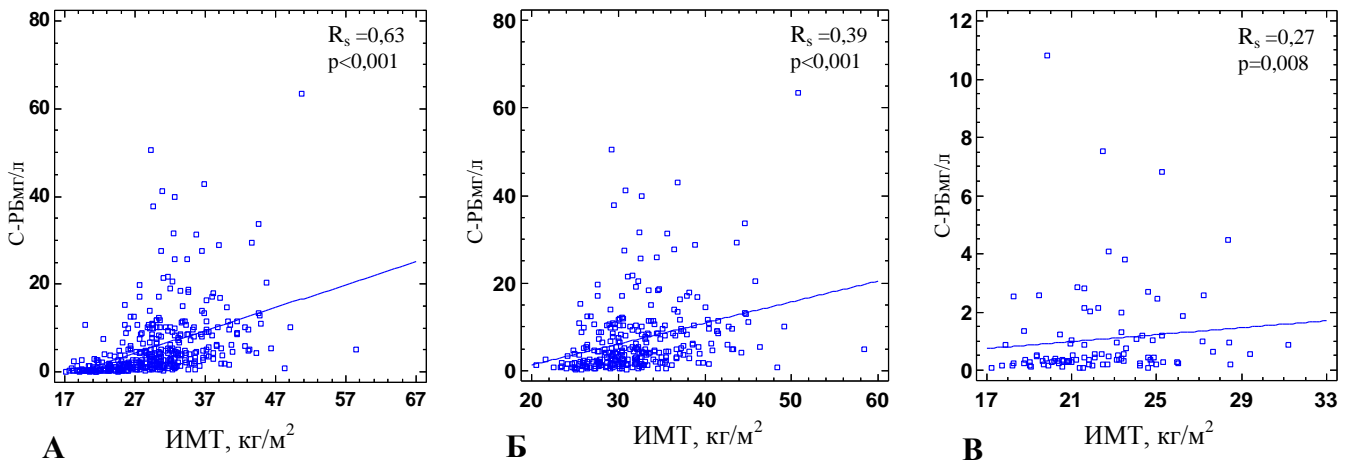


Рисунок 8 – Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови у людей с разными генотипами rs9939609 гена *FTO*.

Однако при сравнении концентраций СРБ у носителей разных генотипов изучаемого гена в группах пациентов с АО и без него такой связи проследить не удалось (таблица 16). При этом выявлена корреляция концентрации СРБ с ИМТ, как в совокупной выборке, так и в группах лиц с АО и без него (рисунок 9).

Таблица 16 – Концентрация С-реактивного белка (мг/л) в крови у носителей генотипов ТТ, ТА, ТТ rs9939609 гена *FTO* в группах обследованных с абдоминальным ожирением и без него

Генотип	Группа	
	АО	Без АО (группа сравнения)
АА	8,4±1,2	1,5±1,0
ТА	7,3±0,9	1,1±0,3
ТТ	6,0±0,7	1,2±0,3
р	р=0,42	р=0,7



А – в совокупной выборке обследованных; Б – у людей с абдоминальным ожирением;
В – и без него.

Рисунок 9 – Концентрация С-реактивного белка и индекс массы тела (результаты корреляционного анализа).

Среди лиц с метаболическим синдромом повышение уровня СРБ выявлено у 120 человек (75,5% от группы пациентов с МС), у пациентов с АО, но без МС – у 94 (71,2%) человек. Достоверной разницы по количеству лиц с повышенным уровнем СРБ в этих группах не обнаружено ($\chi^2=0,67$; $p=0,4$). Также в группах больных с МС и без МС не выявлено различий в концентрации СРБ ($7,7 \pm 0,72$ мг/л и $6,5 \pm 0,67$ мг/л, соответственно; $p > 0,05$). Концентрации СРБ в сыворотке крови у носителей различных генотипов гена *FTO* генотипом в подгруппах больных с МС и без него не различались (таблица 17).

Таблица 17 – Концентрация С-реактивного белка (мг/л), в крови у носителей различных генотипов rs9939609 гена *FTO* в группах обследованных с метаболическим синдромом и без него в группе лиц с абдоминальным ожирением

Генотип	Концентрация СРБ(мг/л)	
	АО+МС	АО без МС
АА	8,4±3,6	8,4±5,7
ТА	8,3±1,2	6,0±1,0
ТТ	6,1±0,8	5,8±6,4
p	0,7	0,4

У людей с АО концентрация СРБ в крови выше, чем у лиц из группы сравнения. Таким образом, при изучении уровня СРБ также был выявлен более высокий риск превышения норм для этого показателя у лиц - носителей генотипа АА, что, вероятно, опосредовано связью этого генотипа с повышенным ИМТ у лиц с этим генотипом.

3.6 Показатели метаболизма глюкозы у обследованных и их связь с аллельным вариантом гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением

Уровень глюкозы плазмы крови и инсулина сыворотки крови натощак был оценен у 455 человек (303 – из группы с АО, 152 – из группы сравнения). Нормальным уровнем глюкозы плазмы крови натощак, согласно рекомендациям Американской ассоциации диабета (ADA) (2013 год) считалось значение глюкозы ниже 5,6 ммоль/л. У 133 (29,2% от всех обследованных) человек этот показатель был выше нормы, из них в группу лиц с абдоминальным ожирением входили 166 человек (36,5% от всех обследованных), в группу без абдоминального ожирения – 17 человек (3,7%). В группе пациентов с АО было достоверно больше людей с повышенным уровнем глюкозы, чем в группе сравнения (38,3% от всех

лиц в группе с АО и 11,2% от всех лиц в группе сравнения; $p < 0,001$) (таблица 18). Среднее значение этого показателя также было достоверно выше у лиц с АО (таблица 19).

Нормальным уровнем инсулина сыворотки крови считалось значение ниже 29,1 мкМЕ/мл. У 113 человек (25,0% от всех обследованных) этот показатель был выше нормы, из них в группу лиц с АО входили 48 человек (10,5%), в группу без АО – 66 человек (14,5% от всех обследованных) (таблица 18).

Таблица 18 – Встречаемость повышенного уровня глюкозы плазмы крови и инсулина в группах обследованных людей с абдоминальным ожирением и без него

Параметры	АО n=303		Без АО (группа сравнения) n=152	
	повышение	норма	повышение	норма
Глюкоза	116 (25,5%)	187 (41,1%)	17 (3,7%)	135 (29,7%)
	$\chi^2=44,37; p<0,001$			
Инсулин	48 (10,5%)	256 (56,1%)	66 (14,5%)	86 (18,9%)
	$\chi^2=41,26; p<0,001$			

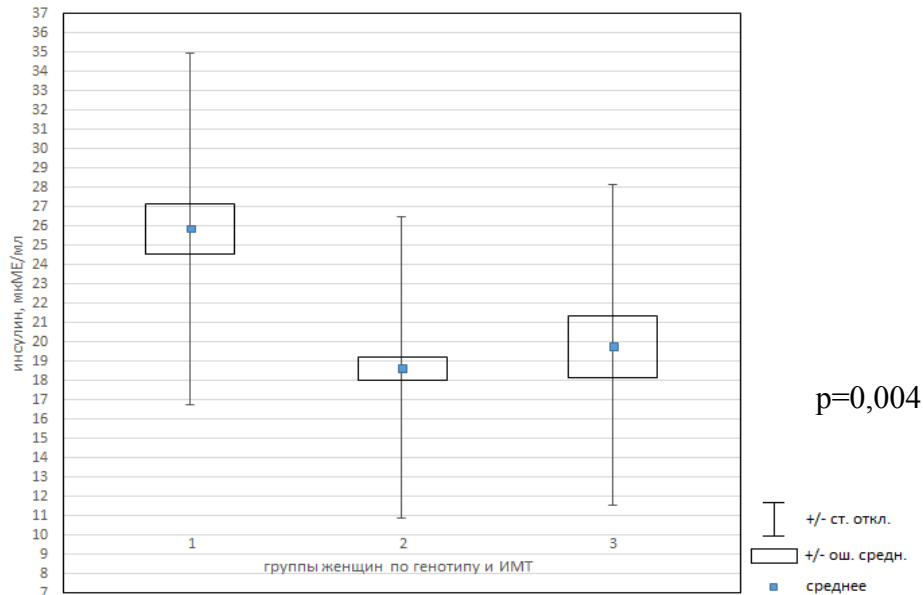
Статистически значимых различий в уровне инсулина и индексе инсулинорезистентности в группах людей с АО и без него обнаружено не было (таблица 19).

Таблица 19 – Показатели уровня глюкозы и инсулина плазмы крови, а также индексы инсулинорезистентности у обследованных в группах с абдоминальным ожирением и без него

Параметры	АО n=303	Без АО n=152	p
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,63±0,1	4,83±0,05	<0,001
Базальный уровень инсулина в плазме крови, мкМЕ/мл	20,66±0,83	26,92±1,79	0,12
НОМА-ИР	5,48±0,3	5,51±0,35	0,93

Как в совокупной выборке, так и в группе больных АО и группе сравнения не обнаружено связи уровня глюкозы, инсулина и индексов инсулинорезистентности с вариантом генотипа полиморфизма rs9939609 *FTO*.

Однако у женщин с АО и индексом массы тела ≥ 30 кг/м², являющихся носительницами генотипа AA rs9939609 гена *FTO*, уровень инсулина был выше, чем у здоровых женщин и женщин с АО, но с ИМТ меньше 30 кг/м² с генотипом AA (25,9±3,1 мкЕд/мл, 19,8±3,9 мкЕд/мл и 18,7±1,5 мкЕд/мл, соответственно; $p=0,004$) (рисунок 10). У мужчин в аналогичных подгруппах разницы в концентрации инсулина обнаружено не было.



1 – женщины с абдоминальным ожирением и ИМТ ≥ 30 ;

2 – женщины с абдоминальным ожирением и ИМТ < 30 ; 3 – здоровые женщины.

Рисунок 10 – Уровень инсулина в крови женщин-носительниц AA генотипа rs9939609 гена *FTO*.

У отдельных подгрупп женщин также наблюдалась тенденция к некоторому повышению показателей инсулинорезистентности. Так, у женщин с АО, которые являлись носительницами аллеля A rs9939609 гена *FTO*, уровень инсулинорезистентности составил $4,3 \pm 1,2$, а у женщин с генотипом TT – $3,01 \pm 0,5$ ($p=0,08$).

Таким образом, как в совокупной выборке, так и в группах пациентов с АО и без него не обнаружено связи показателей метаболизма глюкозы с изучаемым ОНП гена *FTO*. Такая связь прослеживалась только в отдельных подгруппах. Так, при сравнении этих показателей у женщин-носительниц генотипа AA выявлены статистически значимые различия в уровне инсулина (в группе женщин-носительниц генотипа AA с АО и ИМТ>30 его уровень был выше, чем у женщин с АО, генотипом AA, но ИМТ<30, и чем у здоровых женщин). Статистически значимой разницы между группами в показателе инсулинорезистентности также выявить не удалось, однако у женщин с АО, носительниц аллеля А, наблюдалась тенденция к повышению этого показателя. На уровень глюкозы вариант генотипа, как в группе лиц с АО, так и в группе сравнения, влияния не оказывает.

3.7 Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у обследованных и его связь с аллельным вариантом гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением

В связи с тем, что некоторые авторы рассматривают уровень мочевой кислоты у больных АО как один из маркеров метаболического синдрома, в данной работе уровень мочевой кислоты был оценен у 381 человека, из них 98 – из группы сравнения, 283 – из группы с АО. Среди обследованных лиц повышенный уровень мочевой кислоты отмечен у 71 человека, из которых 66 (23,3% от всей группы АО) принадлежало к группе больных абдоминальным ожирением, а 5 – к группе сравнения (5,1% от всей группы сравнения). Таким образом, встречаемость повышенного уровня мочевой кислоты в группе лиц с АО была выше, чем в группе людей без АО ($\chi^2=15,94$; $p<0,001$). У больных абдоминальным ожирением средние показатели концентрации мочевой кислоты были достоверно выше, чем в группе сравнения ($319,0\pm 5,7$ мкмоль/л и $247,8\pm 8,6$ мкмоль/л, соответственно; $p<0,001$).

Уровень мочевой кислоты в крови может быть использован как показатель функции почек. Известно, что на функцию почек может оказывать влияние

избыточная масса тела и повышенное артериальное давление. В связи с этим была изучена корреляция ИМТ, уровня артериального давления и концентрации мочевой кислоты в крови. Была обнаружена корреляция этого показателя с ИМТ как в совокупной выборке, так и в группах больных с АО и без него. Также концентрация мочевой кислоты коррелирует с уровнем артериального давления в совокупной выборке и у пациентов с АО (таблица 20).

Таблица 20 – Корреляция индекса массы тела, артериального давления и концентрации мочевой кислоты в крови в совокупной выборке и группах лиц с абдоминальным ожирением и без него

Сравниваемые параметры	Совокупная выборка	АО	Без АО (группа сравнения)
ИМТ и концентрация мочевой кислоты	$R_s=0,48$ $p<0,001$	$R_s=0,28$ $p<0,001$	$R_s=0,42$ $p<0,001$
Систолическое АД и концентрация мочевой кислоты	$R_s=0,34$ $p<0,001$	$R_s=0,23$ $p<0,001$	$R_s=0,007$ $p=0,94$
Диастолическое АД и концентрация мочевой кислоты	$R_s=0,32$ $p<0,001$	$R_s=0,2$ $p=0,001$	$R_s=0,03$ $p=0,74$

Концентрация мочевой кислоты в крови как в совокупной выборке, так и в группах с АО и без него – носителей различных генотипов rs9939609 гена *FTO* не различались (таблицы 21-23).

Таблица 21 – Средние значения концентрации мочевой кислоты, мкмоль/л, в крови обследованных людей с разными генотипами rs9939609 гена *FTO*

Генотип	Концентрация мочевой кислоты (мкмоль/л)		
	Совокупная выборка n=381	АО n=283	Без АО n=98
АА	295,1	307,8	220,9
ТА	303,9	325,03	259,9
ТТ	294,5	319,4	235,9
p	0,56	0,47	0,59

Таблица 22 – Количество людей с разными генотипами rs9939609 гена *FTO* при уровне мочевой кислоты выше нормы и нормальным уровнем мочевой кислоты в совокупной выборке обследованных

Генотип	Параметр	
	Уровень мочевой кислоты выше нормы n=71	Уровень мочевой кислоты в норме n=310
АА	14 (19,7%)	67 (21,61%)
ТА	36 (50,7%)	144 (46,46%)
ТТ	21 (29,58%)	99 (31,93%)
$\chi^2=0,421; p=0,81$		

Таблица 23 – Количество людей с разными генотипами rs9939609 гена *FTO* при уровне мочевой кислоты выше нормы и нормальным уровнем мочевой кислоты в группе пациентов с абдоминальным ожирением и в группе сравнения

Генотип	АО		Группа сравнения	
	Уровень мочевой кислоты выше нормы n=66	Уровень мочевой кислоты в норме n=217	Уровень мочевой кислоты выше нормы n=5	Уровень мочевой кислоты в норме n=93
АА	14 (21,2%)	57 (20,1%)	0 (0%)	10 (10,7%)
ТА	32 (48,5%)	93 (32,9%)	4 (80%)	51 (54,8%)
ТТ	20 (30,3%)	67 (23,7%)	1 (20%)	32 (34,4%)
$\chi^2=0,884; p=0,6$			$\chi^2=1,365; p=0,5$	

В группе больных с МС уровень мочевой кислоты был выше, чем в группе больных АО без МС ($344,2 \pm 7,5$ мкмоль/л и $288,1 \pm 7,8$ мкмоль/л, соответственно; $p < 0,001$). При этом уровень мочевой кислоты как в группе больных с МС, так и у пациентов с АО, но без МС не различался в зависимости от генотипа rs9939609 гена *FTO* (таблица 24).

Таблица 24 – Концентрация мочевой кислоты (мкмоль/л) в крови у носителей различных генотипов rs9939609 гена *FTO* в группах обследованных с метаболическим синдромом и без него в группе лиц с абдоминальным ожирением

Генотип	Концентрация мочевой кислоты мкмоль/л	
	АО+МС	АО без МС
АА	333,8±11,8	270,2±13,2
ТА	346,1±12,3	295,3±13,6
ТТ	347,7±14,4	290,7±12,3
р	р=0,8	р=0,25

Таким образом, было выявлено статистически значимое повышение концентрации мочевой кислоты в крови в группе пациентов с АО. У больных АО с МС уровень мочевой кислоты выше, чем у больных АО без МС. Связи концентрации мочевой кислоты с аллельным вариантом полиморфизма rs9939609 гена *FTO* не обнаружено.

3.8 Результаты динамического наблюдения за больными абдоминальным ожирением, участвовавшими в программах снижения веса тела

В выборке из 54 пациентов с АО, которые участвовали в двух программах снижения веса тела генотипы rs9939609 гена *FTO* распределялись следующим образом: ТТ – 31,5% (17 человек), ТА – 42,6% (23 человека), АА – 25,9% (14 человек).

При этом встречаемость генотипов среди мужчин составила: ТТ – 36, 8% (7 человек), ТА – 42,1% (8 человек), АА – 21,1% (4 человека). Среди женщин ТТ – 28,6% (10 человек), ТА – 42,9% (15 человек), АА – 28,5% (10 человек). Статистически значимой разницы между распределением генотипов по полу выявлено не было ($\chi^2=0,538$, $p=0,76$).

В группе людей, худеющих только при помощи соблюдения диеты распределение генотипов было следующим: ТТ – 24,0% (6 человек), ТА – 48,0% (12 человек), АА – 28,0% (7 человек). В группе людей, худеющих при помощи сочетания диеты и физических нагрузок (ФН), распределение генотипов было следующим: ТТ – 37,9% (11 человек), ТА – 37,9% (11 человек), АА – 24,2% (7 человек). Статистически значимой разницы между распределением генотипов в этих группах выявлено не было ($\chi^2=1,224$, $p=0,54$).

Антропометрические параметры, измеренные в группах в начале исследования и по его завершении, приведены в таблице 27. До начала программы снижения веса тела антропометрические и метаболические показатели у носителей генотипов АА, ТА и ТТ достоверно не различались (таблица 25, 31).

Таблица 25 – Средние значения антропометрических показателей в различных группах пациентов с абдоминальным ожирением в начале исследования и через 6 месяцев после его начала

Параметры	Диета N=25		Диета, мужчины N=7		Диета, женщины N=18		Диета +ФН N=29		Диета +ФН, мужчины N=12		Диета +ФН, женщины N=17	
	Значение	p	Значение	p	Значение	p	Значение	p	Значение	p	Значение	p
Вес в начале исследования, кг	93,9 ±3,0	p=0,001	100 ±4,8	p=0,05	91,6 ±3,6	p=0,009	90,8 ±0,7	p=0,001	99,7 ±2,5	p=0,003	88,1 ±2,5	p<0,001
Вес через 6 месяцев после начала исследования, кг	89,1 ±3,0		94,3 ±5,48		87,0 ±3,6		83,9 ±2,8		94,3 ±2,9		81,9 ±2,6	
Снижение веса, % от начального значения	5,1		5,8		4,8		7,8		5,5		7,1	
ОТ в начале исследования, см	103,5 ±2,3	p<0,001	107,9 ±3,2	p=0,05	101,6 ±2,9	p=0,03	100,1 ±2,0	p=0,001	107,6 ±2,0	p=0,004	98,3 ±1,9	p<0,001
ОТ через 6 месяцев после начала исследования, см	99,3 ±2,2		101,1 ±3,2		98,6 ±2,9		92,0 ±2,2		99,5 ±2,4		92,8 ±2,2	
Уменьшение ОТ, % от начального значения	3,9		6,03		3,0		8,2		7,7		5,7	

Продолжение таблицы 25

Параметры	Диета N=25		Диета, мужчины N=7		Диета, женщины N=18		Диета +ФН N=29		Диета +ФН, мужчины N=12		Диета +ФН, женщины N=17	
ИМТ в начале исследования, кг/м ²	32,8 ±1,0	p<0,001	31,6 ±1,3	p=0,05	33,3 ±1,1	p=0,009	31,2 ±0,6	p=0,001	30,9 ±0,8	p=0,004	32,4 ±0,7	p<0,001
ИМТ через 6 месяцев после начала исследования, кг/м ²	31,2 ±0,9		30,0 ±1,6		31,7 ±1,2		29,0 ±0,8		29,2 ±0,9		30,3 ±0,8	
Изменение ИМТ, кг/м ²	1,6±0,4		1,64±0,02		1,6±0,5		2,2±0,4		1,7 ±0,3		2,1±0,4	

Степень снижения ОТ в группе 2 была более значимой, чем в группе 1 (7,8±0,9 см и 3,2±1,1 см, соответственно; p<0,001). Различий в изменении ИМТ и массы тела между группами 1 и 2 не обнаружено.

При изучении связи изменения антропометрических показателей с аллельным вариантом генотипа rs9939609 гена *FTO* в группе 1 у пациентов-носителей хотя бы одного аллеля А показатели ОТ, массы тела и ИМТ снижались в большей степени, чем у носителей генотипа ТТ (таблица 26).

Таблица 26 – Степень изменения антропометрических показателей (Δ) у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* при соблюдении диеты (группа 1)

Параметр (Δ)	Генотипы		p
	AA+TA	TT	
Изменение ОТ, см	4,7±1,3	0,2±0,1	0,01
Изменение ОТ, %	4,5±1,2	0,3±0,5	0,01
Изменение веса, кг	5,4±1,4	0,2±0,2	0,05
Изменение веса, %	5,8±1,4	0,2±0,2	0,05
Изменение ИМТ	1,7±0,4	0,1±0,1	0,05

Достоверно большее снижение этих показателей было выявлено и в подгруппе женщин из группы 1 (таблица 27). В силу небольшого количества участников в подгруппе мужчин из группы 1, в ней невозможно провести анализ изменения антропометрических параметров в зависимости от генотипа. В группе 2 у носителей различных генотипов rs9939609 гена *FTO* достоверных различий в степени уменьшения ОТ и ИМТ не было (таблицы 28-30).

Таблица 27 – Степень изменения антропометрических показателей (Δ) у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* при соблюдении диеты у женщин (группа 1)

Параметр	Генотипы		p
	AA+TA	TT	
Изменение ОТ, см	3,2±1,0	0,2±0,5	0,03
Изменение ОТ, %	3,3±1,0	0,2±0,5	0,01
Изменение веса, кг	4,8±1,5	0,3±0,3	0,05
Изменение веса, %	5,3±1,5	0,2±0,2	0,05
Изменение ИМТ	1,6±0,5	0,1±0,1	0,05

Таблица 28 – Степень изменения антропометрических показателей (Δ) у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* при соблюдении диеты и увеличении уровня физической активности (группа 2)

Параметр (Δ)	Генотипы		p
	AA+TA	TT	
Изменение ОТ, см	8,5±1,2	7,4±1,5	0,72
Изменение ОТ, %	8,8±1,3	7,1±1,4	0,53
Изменение веса, кг	8,3±1,6	4,6±1,1	0,14
Изменение веса, %	9,5±1,8	5,0±1,3	0,11
Изменение ИМТ	2,7±0,6	1,4±0,3	0,16

Таблица 29 – Степень изменения антропометрических показателей (Δ) у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* при соблюдении диеты и увеличении уровня физической активности у мужчин (группа 2)

Параметр (Δ)	Генотипы		p
	AA+TA	TT	
Изменение ОТ, см	7,7 \pm 2,3	8,8 \pm 0,8	0,52
Изменение ОТ, %	7,2 \pm 2,1	8,2 \pm 0,8	0,69
Изменение веса, кг	5,0 \pm 1,7	5,8 \pm 1,3	0,63
Изменение веса, %	5,1 \pm 1,7	5,9 \pm 1,2	0,69
Изменение ИМТ	1,6 \pm 0,53	1,75 \pm 0,34	0,69

Таблица 30 – Степень изменения антропометрических показателей (Δ) у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* при соблюдении диеты и увеличении уровня физической активности у женщин (группа 2)

Параметр (Δ)	Генотипы		p
	AA+TA	TT	
Изменение ОТ, см	8,9 \pm 1,4	5,8 \pm 3,2	0,12
Изменение ОТ, %	9,63 \pm 1,6	5,89 \pm 3,0	0,13
Изменение веса, кг	9,93 \pm 2,1	3,1 \pm 1,9	0,059
Изменение веса, %	11,72 \pm 2,4	4,02 \pm 2,5	0,08
Изменение ИМТ	3,25 \pm 0,8	1,02 \pm 0,6	0,062

Снижение массы тела как на фоне только диеты, так и при сочетании диеты и физических нагрузок, сопровождалось снижением уровней инсулина, триглицеридов и СРБ (таблица 31). При этом различий в степени снижения указанных метаболических показателей между группами не наблюдалось (таблица 32). Зависимости изменения метаболических показателей от генотипа в обеих группах также не выявлено (таблицы 33, 34).

Таблица 31 – Средние значения метаболических показателей в различных группах пациентов с абдоминальным ожирением в начале исследования и через 6 месяцев после его начала

Параметры	Группа 1 (Диета)	р	Группа 2 (Диета+ФН)	р
Концентрация глюкозы в начале исследования, ммоль/л	5,7±0,26	0,2	5,3±0,1	0,56
Концентрация глюкозы через 6 месяцев после начала исследования, ммоль/л	5,3±0,1		5,2±0,08	
Концентрация инсулина в начале исследования, мкМЕ/мл	22,0±3,2	<0,001	18,9±2,6	<0,001
Концентрация инсулина через 6 месяцев после начала исследования, мкМЕ/мл	18,3±3,1		11,1±1,2	
Концентрация СРБ в начале исследования, мг/л	6,2±0,78	<0,001	4,1±0,9	<0,001
Концентрация СРБ через 6 месяцев после начала исследования, мг/л	3,7±0,5		1,7±0,28	
Концентрация триглицеридов в начале исследования, ммоль/л	1,5±0,13	<0,001	1,6±1,4	<0,001
Концентрация триглицеридов через 6 месяцев после начала исследования, ммоль/л	1,3±0,1		1,25±0,1	
Концентрация общего холестерина в начале исследования, ммоль/л	5,5±0,27	0,9	5,5±0,2	0,6
Концентрация общего холестерина через 6 месяцев после начала исследования, ммоль/л	5,5±0,23		5,5±0,2	
Концентрация ЛПНП в начале исследования, ммоль/л	3,7±0,24	1,0	3,6±0,2	1,0
Концентрация ЛПНП через 6 месяцев после начала исследования, ммоль/л	3,7±0,24		3,5±0,17	
Концентрация ЛПВП в начале исследования, ммоль/л	1,1±0,07	0,4	1,2±0,07	0,25
Концентрация ЛПВП через 6 месяцев после начала исследования, ммоль/л	1,0±0,05		1,1±0,07	

Таблица 32 – Степень изменения метаболических показателей (Δ) при соблюдении диеты и увеличении уровня физической активности

Параметр (Δ)	Группа 1 (диета)	Группа 2 (диета+физ. нагрузка)	Уровень стат. значимости отличий
Изменение концентрации глюкозы, ммоль/л	0,33±0,22	0,1±0,02	p=0,55
Изменение концентрации инсулина, мкМЕ/мл	3,6±0,84	7,8±2,4	p=0,35
Изменение концентрации СРБ, мг/л	2,5±0,7	2,4±0,9	p=0,45
Изменение концентрации триглицеридов, ммоль/л	0,2±0,1	0,37±0,1	p=0,2
Изменение концентрации общего холестерина, ммоль/л	0,004±0,1	0,007±0,2	p=0,6
Изменение концентрации холестерина ЛПНП, ммоль/л	0,04±0,08	0,07±0,2	p=0,7
Изменение концентрации холестерина ЛПВП, ммоль/л	0,09±0,06	0,09±0,07	p=0,7

Таблица 33 – Степень изменения метаболических показателей (Δ) у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* при соблюдении диеты (группа 1)

Параметр (Δ)	Генотипы		p
	AA+TA	T53820527T	
Изменение концентрации глюкозы, ммоль/л	0,3±0,2	0,46±0,7	0,7
Изменение концентрации инсулина, мкМЕ/мл	3,6±1,0	3,5±1,7	0,5
Изменение концентрации СРБ, мг/л	2,5±1,0	2,6±0,8	0,4
Изменение концентрации триглицеридов, ммоль/л	0,16±0,1	0,3±0,2	0,8
Изменение концентрации ОХОЛ, ммоль/л	0,01±0,3	0,05±0,3	0,6

Продолжение таблицы 33

Параметр (Δ)	Генотипы		p
	AA+TA	T53820527T	
Изменение концентрации холестерина ЛПНП, ммоль/л	0,004 \pm 0,09	0,6 \pm 0,2	0,7
Изменение концентрации холестерина ЛПВП, ммоль/л	0,07 \pm 0,06	0,1 \pm 0,1	0,9

Таблица 34 – Степень изменения метаболических показателей (Δ) у носителей разных генотипов rs9939609 гена *FTO* при соблюдении диеты в сочетании с физической нагрузкой (группа 2)

Параметр (Δ)	Генотипы		p
	AA+TA	TT	
Изменение концентрации глюкозы, ммоль/л	0,07 \pm 0,2	0,16 \pm 0,16	0,7
Изменение концентрации инсулина, мкМЕ/мл	6,3 \pm 1,7	10,4 \pm 6,0	0,8
Изменение концентрации СРБ, мг/л	2,7 \pm 1,2	1,7 \pm 1,0	0,8
Изменение концентрации триглицеридов, ммоль/л	0,45 \pm 0,17	0,2 \pm 0,1	0,5
Изменение концентрации ОХОЛ, ммоль/л	0,01 \pm 0,3	0,05 \pm 0,3	0,7
Изменение концентрации холестерина ЛПНП, ммоль/л	0,1 \pm 0,2	0,01 \pm 0,4	1,0
Изменение концентрации холестерина ЛПВП, ммоль/л	0,01 \pm 0,08	0,24 \pm 0,1	0,15

Таким образом, носители аллеля А при соблюдении диеты худеют лучше, чем носители генотипа ТТ. Увеличение физической активности при соблюдении диеты нивелирует различия в степени улучшения антропометрических и метаболических показателей между носителями разных генотипов.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**4.1 Распространенность абдоминального ожирения
и метаболического синдрома у жителей Санкт-Петербурга
и их связь с аллельным вариантом полиморфизма rs9939609 гена,
ассоциированного с жировой массой и ожирением**

Распространенность абдоминального ожирения и связанного с ним патологического состояния – метаболического синдрома – вызывает серьезные опасения, поскольку эти состояния связаны с рядом серьезных заболеваний. По данным метаанализа, проведенного S. Grundy, метаболическим синдромом страдают 15-25% взрослого населения планеты [121]. Известно, что в развитии АО и МС важную роль играют возраст, этническая принадлежность, пол, социальный статус, и другие детали [20]. В связи с этим актуальной задачей является оценка частоты встречаемости АО и МС в отдельных популяциях, что даст возможность более точной разработки программ коррекции этих заболеваний.

В данной работе АО было выявлено у 64,4% обследованных. МС обнаружен у 54,7% больных АО, при этом риск его развития не зависит от пола. Таким образом, распространенность АО и МС среди жителей Санкт-Петербурга выше средних мировых значений. Данные, полученные рядом исследователей при анализе различных выборок из российской популяции, также говорят о широкой распространенности АО и МС среди наших соотечественников [20, 21]. Интересно отметить, что как в нашей работе, так и в работе коллег, изучавших МС в крупных российских городах (Санкт-Петербург, Калининград, Курск, Оренбург), не обнаружено связи развития этих заболеваний от пола, тогда как у жителей Чебоксар такая зависимость обнаружена – у женщин МС встречается

чаще [21, 23]. По-видимому, для более точной оценки риска развития МС требуется дальнейшая работа на более крупных выборках.

При поиске причин стремительно нарастающей эпидемии ожирения, исследователи сначала основное внимание уделяли факторам окружающей среды, влиянию образа жизни на набор лишнего веса. Однако со временем стало ясно, что большую роль в этом процессе играют и наследственные факторы [266]. С развитием современных технологий генотипирования, которые позволили оценить вклад не только отдельных генов, но и их однонуклеотидных полиморфизмов, удалось подтвердить влияние генотипа индивидуума на его вес. Так, в одном из самых ранних близнецовых исследований на эту тему, проведенном Кларк и соавторами [80], выяснилось, что вес тела и обхват талии – одни из самых подверженных влиянию наследственности параметров. Сейчас основная масса работ по исследованию влияния наследственности на склонность к ожирению посвящена взаимодействию разных генов. Тем не менее, изучение влияния отдельных генов на массу тела остается важной и актуальной задачей современной науки. Именно такие исследования позволили выявить важную роль гормональных и нейральных сетей в наборе жировой массы, их воздействие на центры контроля аппетита в гипоталамусе. За последнее десятилетие в понимание роли наследственности в развитии ожирения внес большой вклад полногеномный поиск ассоциаций – поиск связей между геномными вариантами и фенотипическими признаками [123, 247]. Благодаря этому виду исследований была выявлена связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов с ожирением. На настоящий момент в популяции выходцев из Европы выявлены 32 ОНП, связанные с ИМТ [27, 44, 119, 220] и 14 ОНП, влияющих на взвешенное по ИМТ отношение окружности талии к окружности бедер. Этот показатель отражает риск абдоминального ожирения [176]. Еще 4 полиморфизма, связанные с массой тела, обнаружены у выходцев из Азии [177]. Одним из самых изучаемых сейчас полиморфизмов, связанных с избыточным весом, является rs9939609 полиморфизм гена *FTO*.

Многими исследователями была обнаружена связь аллеля А не только с общим патологическим увеличением массы тела и ОТ, но и с избыточным отложением жира в области талии – абдоминальным ожирением [48, 100, 102, 110, 162, 208]. Известно, что абдоминальное ожирение является фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемий, гипертонической болезни [85, 138, 148, 201]. Возможно, изучаемый ОНП связан не только с повышением массы тела, сколько с вариантом распределения жировой массы у людей. Этот вопрос также до конца не прояснен. Некоторые источники говорят, что rs9939609 полиморфизм гена *FTO* не связан с распределением жира [110], в других прослеживается связь этого ОНП с АО [225]. Данные проведенного исследования свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что rs9939609 полиморфизм связан не только с общим ожирением, но с самым опасным его видом – АО. По результатам данной работы, риск развития этого заболевания у носителей генотипа АА выше, чем у носителей генотипов ТА и ТТ. Таким образом, можно сделать вывод о влиянии аллельного варианта не только на общее патологическое увеличение массы тела, но и на развитие ожирения по абдоминальному типу.

Механизм влияния ОНП, связанных с повышенным риском развития ожирения, на развитие АО, остается неясным. Для выяснения того, как связан rs9939609 полиморфизм гена *FTO* с абдоминальным ожирением, требуются дальнейшие исследования.

Известно, что абдоминальное ожирение является одним из главных компонентов метаболического синдрома. При этом связь метаболического синдрома с rs9939609 полиморфизмом гена *FTO* весьма мало изучена и данные работ по этой теме крайне противоречивы. Так, в работе Elouej и соавторов было показано, что у жителей Туниса распределение генотипов в группах людей с метаболическим синдромом и без него различалось: у носителей ТА генотипа риск развития этого симптомокомплекса был выше [52]. Сходные результаты получены и среди жителей Пакистана: носители А аллеля чаще страдали МС [53]. В работе же Armamento-Villareal и коллег на выборке итальянцев с ожирением

зависимости развития метаболического синдрома от генотипа отмечено не было [240]. Возможно, такие различия результатов вызваны тем, что авторы использовали разные принципы при подборе групп: исследовали выборку из всей популяции тунисцев; только людей с ожирением в возрасте старше 65 лет у жителей Пакистана и пациентов с СД 2 типа из Италии соответственно.

В российской популяции выявлена связь аллеля А с такими компонентами метаболического синдрома, как гипергликемия, повышенное артериальное давление, более высокий уровень инсулина в крови [24]. В данном исследовании не обнаружено влияния аллельного варианта полиморфизма rs9939609 изучаемого гена на развитие метаболического синдрома, однако выявлено влияние генотипа на отдельные компоненты этого состояния. Так, у носителей генотипа АА чаще развивается гипертоническая болезнь, в крови повышено содержание атерогенных фракций липопротеинов и С-реактивного белка, а также снижено содержание антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности по сравнению с этими показателями у носителей аллеля Т.

Различия в результатах разных исследований могут возникать не только из-за разного подхода к формированию выборок пациентов, но и из-за плейотропного влияния генов на развитие МС. Так, авторы крупного мета-анализа, изучавшие связь метаболических показателей и генетических вариантов, выяснили, что плейотропное влияние хотя бы на один показатель метаболизма имеют 130 однонуклеотидных полиморфизмов, в число которых входят и ОНП гена *FTO*. Погожева и соавторы в своей работе на выборке из российской популяции также отмечают, что риск развития ожирения увеличивается при наличии сочетанного полиморфизма генов, связанных с накоплением избыточной жировой массы [12]. В связи с этим представляется важным дальнейшая работа по выявлению связи ОНП различных генов и их комбинаций, что позволит лучше понять предпосылки к развитию такого тяжелого состояния, как метаболический синдром, и разработать методы выявления предрасположенности к нему.

4.2 Распределение аллельных вариантов полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, в популяции жителей Санкт-Петербурга

Известно, что частоты генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* могут быть разными в разных популяциях. На сайте международного проекта НарМар [144] приводятся частоты для 11 популяций, причем между некоторыми популяциями существуют довольно серьезные различия в этих значениях. Так, у жителей штата Юта – выходцев из Северной и Западной Европы генотип AA встречается в 17,7% случаев, ТА – в 56,6%, ТТ – 25,7%. У жителей области Тоскана в Италии эти показатели распределяются следующим образом: AA – 23,5%, ТА – 44,1%, ТТ – 32,4%. Аллельный вариант AA наиболее распространен среди жителей Кении (34,5%). У индейцев Гуарани, жителей Китая и выходцев из Мексики, проживающих в Лос-Анджелесе, а также японцев, реже всего встречается генотип AA (7,9%, 2,2%, 5,3%, 2,7%, соответственно). В этих популяциях наиболее часто встречается вариант ТТ.

Упомянутый проект ставит целью анализ ДНК представителей Африки, Азии и Европы; и данные большинства исследователей, изучавших распределение генотипов rs9939609 полиморфизма, согласуются с представленными в проекте НарМар данными. Так, у жительниц Швеции частота встречаемости аллельного варианта AA совпала со средней частотой встречаемости этого варианта у выходцев из Европы, определенной в рамках проекта. Сходное распределение частот наблюдалось и у датчан: ТТ – 34,55%, ТА – 48,63%, AA – 16,82%. В популяции жителей Малайзии, отобранной в городе Кампар, распределение было схоже с таковым у других популяций Азии: AA вариант был определен у 2,2% обследованных, ТА – у 35,5%, ТТ – у 62,4%.

Несмотря на большой накопленный массив согласующихся данных, в работах некоторых исследователей, изучающих распределение вариантов rs9939609 полиморфизма, наблюдаются расхождения с этими значениями. Видимо, это можно объяснить тем, что даже в пределах одной небольшой страны

существуют разные субпопуляции с различающимся распределением генотипов. Так, по данным А. Шахид и соавторов [82], у жителей Пакистана аллельный вариант АА встречается в 2,2% случаев, ТА – в 32,8, ТТ – в 65,0%, т. е. в популяции преобладает вариант ТТ. Однако в выборке, отобранной другими исследователями из Пакистана [83], аллельные варианты распределяются следующим образом: АА – 38,1%, ТА – 25,7%, ТТ – 36,2%. Такие разночтения могут быть вызваны не только вариативностью распределения аллелей в субпопуляциях в пределах страны, но и разным подходом к набору участников (так, Шахид и соавторы отбирали добровольцев как из больниц, так и из школ, колледжей и университетов, а их коллеги – только в госпитале города Карачи).

На настоящий момент выполнено очень небольшое количество работ, посвященных изучению распределения вариантов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в различных регионах России. Поскольку этот ОНП связан не только с накоплением избыточной массы тела, но, возможно, и с различными метаболическими изменениями, повышенным риском развития диабета 2 типа, представляется важным дальнейшее изучение распространенности мутантных аллелей в различных областях страны.

В данной работе было выяснено, что как среди мужчин, так и среди женщин, вошедших в исследование, преобладает генотип ТА rs9939609 гена *FTO*, наименее часто встречается носительство генотипа АА rs9939609 гена *FTO*. Процентное соотношение генотипов в исследованной выборке несколько отличается от данных по распределению генотипов в европейской популяции, но согласуется с данными, полученными в ряде работ на выборках из российских популяций [14, 22]. А.К. Батулин и соавторы [14] в своем исследовании ОНП генов, связанных с ожирением, получили следующие частоты генотипов полиморфизма rs9939609 у населения Московского и Свердловского регионов: ТТ – 30,2% случаев, ТА – 49,5%, АА – 20,3%. У детей, проживающих в Архангельске и Архангельской области генотипы распределялись следующим образом: ТТ – 31,%, ТА – 49%, АА – 20% [5]. Эти данные сравнимы с полученными в нашей работе: ТТ – 31,7%, ТА – 48,58%, АА – 19,75%. Несколько отличаются данные по распределению генотипов в Казани и Москве: ТТ – 42,3%, ТА – 43,9%, АА – 13,8% [1]. В целом,

можно сделать вывод, что риск набора лишнего веса в нашем регионе сравним с другими областями нашей страны и немного ниже, чем у европейцев и выходцев из Северной и Западной Европы, проживающих в США.

4.3 Полиморфизм rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, и риск абдоминального ожирения

К настоящему моменту большинство исследований свидетельствует, что носительство аллеля А rs9939609 гена *FTO* связано с увеличением массы тела и окружности талии. Однако такое влияние аллеля А наблюдается далеко не во всех популяциях людей: так, в работе Ли и коллег не было выявлено связи этого ОНП с ожирением у жителей Китая [264]. Сходные результаты получили Якобсон и коллеги [229] при изучении выборки жителей Швеции, где не было обнаружено связи между аллельным вариантом и ИМТ. В работе малайских авторов [131] также не было показано связи между аллельным вариантом и такими антропометрическими показателями, как ИМТ и ОТ. Возможно, наличие такой связи зависит от популяции обследованных. Так, у европейских белых женщин и испанок аллель А связана с увеличением ИМТ и ОТ, а у чернокожих женщин и азиаток – жительниц тихоокеанских островов – зависимости этих показателей от аллельного варианта не обнаружено [109]. Известно, что на связь аллельного варианта и некоторых антропометрических показателей влияет уровень физической активности. Так, в группе людей, уровень физической активности которых соответствует рекомендованному ВОЗ (от 60 мин в день, нагрузка от умеренной до интенсивной) [7], не прослеживается связи между аллельным вариантом полиморфизма rs9939609 и показателями ИМТ и ОТ [59]. Таким образом, на степень связи аллельного варианта с ИМТ и ОТ влияют и разнообразные не связанные с наследственностью факторы, которые могут вносить вклад в разночтения результатов у разных групп ученых.

Такая разница в результатах делает крайне важным сбор данных по связи антропометрических показателей с аллельным вариантом исследуемого ОНП в как можно большем количестве популяций. В данной работе эти параметры изучались в выборке жителей Санкт-Петербурга. Мы подтвердили влияние аллеля А на повышение значений ИМТ и ОТ. У носителей генотипа АА чаще встречалось повышение этих показателей выше нормы. Средние их значения тоже были выше у носителей двух аллелей А.

4.4 Встречаемость артериальной гипертензии у обследованных лиц и полиморфизм rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением

Артериальная гипертензия – стойкое повышение артериального давления от 140/90 мм рт. ст. и выше – является одним из ключевых факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. По оценкам исследователей, она является причиной 9,4 миллионов смертельных случаев в год. На долю гипертензии приходится по меньшей мере 45% смертных случаев, вызванных болезнями сердца, и 51% случаев смерти, вызванных инсультом [273]. Профилактика гипертензии является важной задачей здравоохранения. Повышением артериального давления часто сопровождается избыточная масса тела. Таким образом, ожирение является одним из факторов, которые приводят к развитию артериальной гипертензии. Известно, что носительство аллеля А rs9939609 гена *FTO* также может повышать риск развития этого заболевания. Так, в ряде исследований было показано, что у людей с повышенным ИМТ и генотипом АА выше средние значения систолического давления, а также риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [28, 57]. Однако, среди исследователей до настоящего момента нет согласия по вопросу, непосредственно ли вариант полиморфизма rs9939609 гена *FTO* воздействует на риск развития ГБ,

или это влияние опосредовано повышением массы тела, к которому склонны носители аллеля А. Часть исследователей делает вывод, что изучаемый ОНП, по видимому, оказывает влияние не через повышение ИМТ, так как в их работах после выравнивания групп по этому показателю зависимость ГБ от аллельного варианта сохранялась [54, 166, 188, 241]. В других работах влияние этого ОНП все же считается опосредованным повышением ИМТ [232, 235]. Мы показали связь аллеля А с риском развития ГБ в популяции жителей Санкт-Петербурга. Среди людей с генотипом АА гипертоническая болезнь встречается примерно у половины обследованных, а у носителей генотипов ТА и ТТ больных ГБ в 2,2 раза меньше, чем людей с нормальным давлением. К сожалению, наши данные не позволяют сделать окончательное заключение о том, опосредован ли этот эффект повышением ИМТ у носителей аллеля А, поскольку в группе пациентов с АО была обнаружена слабая корреляция ИМТ с показателями систолического и диастолического давления ($R_s=0,27$ и $0,29$, соответственно), а в группе обследованных людей с нормальным ИМТ связи этих показателей не выявлено. Затрудняет интерпретацию результатов и то, что ГБ в исследованной выборке встречалась только у людей с абдоминальным ожирением.

Не стоит упускать из внимания и вариант, при котором полиморфизм rs9939609 может оказывать опосредованное влияние на кровяное давление, способствуя развитию не столько избыточного ИМТ, сколько ожирения по абдоминальному типу. Известно, что абдоминальное ожирение возможно даже без избыточной массы тела, при этом оно связано с развитием артериальной гипертензии [34, 190, 191]. Например, в работе Осчега и коллег [35] удалось обнаружить, что АО, даже не обусловленное с патологическим повышением массы тела, связано с повышением артериального давления у пациентов. У пациентов, страдающих АО при нормальных значениях ИМТ, риск развития гипертонической болезни был выше, чем у людей с нормальным весом и без АО и даже чем у людей с повышенным ИМТ, не сопровождавшимся АО. Наши данные косвенно подтверждают эту гипотезу, так как в случайным образом отобранной выборке ГБ была обнаружена только у лиц с АО. В работах других авторов прослеживается связь ОНП с ГБ через изменение метаболических показателей.

Известно, что у носителей аллеля А в крови повышен уровень инсулина [137], лептина [47], снижен уровень адипонектина [98]. Такое изменение любого из этих показателей увеличивает риск развития ГБ [190].

Таким образом, точный механизм влияния аллельного варианта на ГБ и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний до сих пор остается неясным. Известно, что в нервной системе высока экспрессия белка – продукта гена *FTO*. Высказывались предположения, что *FTO* влияет на уровень артериального давления через регуляцию симпатической модуляции вазомоторного тонуса [28]. Другие авторы считают, что *FTO* может влиять на метилирование ДНК и через этот эпигенетический фактор влиять на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [29]. В экспериментах на животных показано, что питание и другие факторы среды влияют на статус метилирования многих генов, в том числе и тех, которые участвуют в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [252]. Поскольку продукт гена *FTO* – 2-оксоглутаратзависимая деметилаза нуклеиновых кислот [249], *FTO* может служить промежуточным звеном в цепочке процессов, начинающихся нездоровым образом жизни и развитием болезни. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что уровень метилирования геномной ДНК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями существенно выше, чем у здоровых людей [88]. В какой степени варианты *FTO* влияют на взаимодействие генома с неблагоприятными факторами окружающей среды, которые приводит к усилению метилирования – вопрос будущих исследований.

4.5 Полиморфизм rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, и нарушения липидного метаболизма

У млекопитающих система транспорта липопротеинов выполняет большое количество функций, важных для организма: транспорт полученных с пищей жиров из кишечника в печень, транспорт холестерина к периферическим тканям,

где он будет использован для синтеза стероидных гормонов и липидов клеточной мембраны, а также для создания запасов энергии [113]. Транспорт холестерина осуществляют частицы липопротеинов, центральная часть которых содержит гидрофобные эфиры холестерина и триглицериды, а периферическая – слой гидрофильных фосфолипидов и несвязанного холестерина. По плотности и размеру липопротеины делятся на хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), средней плотности (ЛПСР), низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП). Хиломикроны переносят холестерин и жирные кислоты, поступающие с пищей, из кишечника в периферические ткани и печень. ЛПОНП, ЛПСР и ЛПНП осуществляют транспорт холестерина, триацилглицеридов и фосфолипидов от печени к периферическим тканям. ЛПВП переносят холестерин в обратном направлении, от периферических тканей к печени. Показатели концентрации липидов в крови являются крайне важными для клиницистов. Повышенная концентрация холестерина ЛПНП и общего холестерина связана с повышенным риском повреждения сосудов и инфаркта миокарда [4]. Повышенный уровень холестерина ЛПВП, напротив, снижает риск атеросклероза сосудов и связанных с ним негативных последствий [212].

Известно, что у пациентов, имеющих ожирение, часто развивается дислипидемия. При увеличении веса тела в крови увеличивается концентрация триглицеридов и снижается уровень ХС-ЛПВП. Параллельно увеличивается высвобождение из адипоцитов свободных жирных кислот, усиливается синтез ЛПОНП в печени. Особенно выраженные нарушения в системе липидного транспорта наблюдаются при абдоминальном типе ожирения [4].

Исследования, посвященные влиянию ОНП гена *FTO* на различные связанные с метаболизмом жиров факторы, дают противоречивые результаты. Так, в некоторых работах показано, что полиморфизм rs9939609 обусловлен увеличением концентрации лептина в сыворотке вне зависимости от наличия ожирения у носителя АА генотипа [47]. Сообщалось и о более высоких уровнях триглицеридов и ХС ЛПНП у европейцев – носителей аллеля А [84]. Среди жителей Китая также обнаружен более высокий уровень триглицеридов

и ХС ЛПНП и сниженный – ХС ЛПВП – у носителей аллеля А [233]. В некоторых работах было показано, что аллельный вариант может влиять не только на базальный уровень липидов крови, но и на изменение их концентрации при смене диеты. Так, через 3 месяца на диете со сниженным количеством калорий уменьшение концентрации общего холестерина и ХС ЛПНП было сильнее выражено в группе носителей генотипа АА [77, 253]. Однако другим авторам не удалось показать связи этого ОНП с уровнем липидов крови [145, 223]. Так, не удалось обнаружить связи общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов с аллельным вариантом у жителей Австрии, Бразилии [215]. В исследовании, проведенном на выборке немецких детей и подростков, страдающих ожирением, не было обнаружено связи аллельного варианта с уровнями триглицеридов и холестерина [99]. Также в выборке из жителей Германии не удалось обнаружить разницы в снижении этих показателей у носителей разных вариантов генотипа при соблюдении диеты [228].

Таким образом, накопленные на настоящий момент сведения о связи полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с уровнем липидов крови противоречивы, варьируют в разных популяциях.

В данной работе была обнаружена связь аллеля А с уровнем общего холестерина, а также концентрацией ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. У носителей генотипа АА чаще встречалось повышение уровня общего холестерина и понижение уровня ХС ЛПВП; средние значения концентрации ХС ЛПНП у них были ниже, чем у носителей генотипов ТА и ТТ. На концентрацию триглицеридов аллельный вариант у обследованных лиц не влиял. Полученные данные совпадают с данными других исследований только частично. Возможно, такая разница в полученных разными группами ученых результатах возникает из-за различных факторов, которые не были учтены в исследованиях. Известно, что на влияние ОНП на ИМТ и метаболические показатели могут воздействовать образ жизни и степень физической активности пациентов. Не исключено вмешательство и других генов, отвечающих за метаболические показатели. Чтобы сгладить влияние этих показателей на эффекты rs9939609 полиморфизма,

возможно, потребуются очень большие группы обследованных. Р. Фрити и коллеги в своей работе выяснили, что для обнаружения разницы в метаболических показателях в зависимости от аллельного варианта полиморфизма rs9939609 требуются выборки от 12 тысяч человек, чего трудно достичь в клинических испытаниях [84]. Действительно, как в нашей работе, так и в основной массе работ по этой теме выборки были меньше. Таким образом, несмотря на большое количество работ по влиянию аллельного варианта полиморфизма rs9939609 на уровень липидов крови, требуется дополнительный набор данных в разных популяциях и этнических группах. При наличии достаточного количества работ по этой теме появляется возможность проведения мета-анализа, который позволит сделать достоверные выводы о связи ОНП *FTO* с метаболизмом липидов.

4.6 Метаболические показатели, С-реактивный белок у носителей различных генотипов rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением

Помимо запасания энергии, жировая ткань человека является и эндокринным органом, активно участвующим в поддержании гомеостаза и регулировании нейроэндокринной и иммунной функций [224]. В числе секретируемых жировой тканью веществ – половые стероиды, глюкокортикоиды, предшественники белковых гормонов (ангиотензиноген), факторы комплемента и ряд провоспалительных цитокинов [39]. Влияние жировой ткани на метаболизм, по-видимому, зависит от ее расположения в организме [164]. Так, накопление жира в районе живота часто сопровождается слабо выраженным воспалением. Гипертрофированная жировая ткань является основным источником таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α) и интерлейкин 6 (ИЛ-6) [129]. Эти цитокины стимулируют продукцию в печени СРБ

[60] – белок острой фазы воспаления. Кроме того, стимулировать выработку СРБ может и лептин, также синтезируемый адипоцитами [130]. Известно, что кроме провоспалительного, СРБ обладает и проатерогенным действием [32, 71]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня СРБ в крови может быть предиктором развития диабета 2 типа и нарушений метаболизма глюкозы [72, 93, 134]. У носителей А аллеля также повышен уровень этого провоспалительного белка в крови [55, 141, 263]. При этом в случае с СРБ также нет ясности, опосредовано ли повышение его концентрации увеличением жировой массы, связанным с носительством А аллеля, или генотип влияет на этот белок каким-то другим образом. Так, в некоторых работах было показано, что даже после выравнивания групп по ИМТ и соотношению ОТ к ОБ, сохраняется связь аллельного варианта с повышением уровня СРБ [55]. Другим исследователям не удалось проследить такую связь, их данные свидетельствуют, что на подъем уровня СРБ действует только накопление избыточной жировой массы [141]. Лаппалайнен и коллеги, кроме изучения влияния этого ОНП на маркеры воспаления, оценивали и его влияние на уровень экспрессии гена *FTO* в жировой ткани. В их работе также не подтвердилось влияние полиморфизма rs9939609 как на экспрессию *FTO* в целом, так и на изменение концентрации воспалительных маркеров в крови [112]. Исследование связи СРБ и ИМТ при помощи метода менделевской рандомизации также подтверждает, что связь уровня СРБ и аллельного варианта опосредована ИМТ [73].

В данном исследовании у носителей генотипа АА в общей выборке концентрация СРБ была выше, чем у людей с генотипами ТА и ТТ. При этом, при сравнении концентрации СРБ у носителей разных генотипов в группах с АО и без него эта связь исчезала. Таким образом, в выборке жителей Санкт-Петербурга влияние аллеля А на концентрации СРБ в крови опосредовано, по-видимому, накоплением избыточной жировой массы в районе талии, т. е. АО. Связь этого показателя с центральным ожирением, а не только с повышением ИМТ, видимо, объясняется различными свойствами жировой ткани, расположенной в различных областях тела человека. Аллель А способствует накоплению жира в районе талии,

где эта ткань сильнее инфильтрируется воспалительными клетками [55]. Чем сильнее инфильтрация, тем больше жировая ткань производит провоспалительных цитокинов, и тем больше в организме синтезируется СРБ [129]. Таким образом, повышение концентраций СРБ у носителей аллеля А может быть опосредовано не только увеличением количества жировой ткани, но и типом ее распределения в организме. Полученные нами результаты подтверждают эту гипотезу.

Абдоминальное ожирение влияет на целый ряд метаболических показателей, в том числе на регулирование углеводного обмена [142]. У людей с АО часто наблюдается инсулинорезистентность – состояние, при котором снижена чувствительность периферических тканей к действию инсулина, что в итоге может привести к гиперинсулинемии. Та, в свою очередь, является фактором риска развития атеросклероза, а при истощении резервов инсулин-продуцирующих клеток – и сахарного диабета 2 типа [16]. Исследования полигенных ассоциаций выявили ряд однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с нарушениями обмена глюкозы и диабетом 2 типа. В их число входит и rs9939609 полиморфизм гена *FTO* [114]. В ряде работ было показано, что у носителей А аллеля повышается уровень глюкозы в плазме крови, уровень инсулина, нарушается толерантность клеток к глюкозе, повышается инсулинорезистентность [24, 50, 102, 103, 139, 158]. Однако в работах других исследователей не выявлено зависимости аллельного варианта от этих показателей [110, 214, 215, 245]. В некоторых исследованиях связь обнаруживается, но исчезает при выравнивании групп по ИМТ.

В данной работе повышение уровня глюкозы было связано с абдоминальным ожирением, но не с генотипом полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. Различий в концентрации инсулина и уровне инсулинорезистентности между обследованными с разными генотипами не обнаружено. Не выявлено и влияния аллельного варианта на концентрацию глюкозы и инсулина, а также на индекс инсулинорезистентности как в группе пациентов с АО, так и в группе сравнения.

Сходные данные получены при изучении людей из различных популяций: подростков из Австрии и Италии, страдающих ожирением [214, 215], взрослых датчан, страдающих ожирением [102], взрослых жителей Болгарии [245], жителей США – выходцев как из Европы, так и из Африки [110]. Во всех этих выборках связи аллельного варианта с уровнем глюкозы, инсулина и инсулинорезистентностью не обнаружено. Интересно, что в исследовании де Луис и коллег, проведенном на женщинах европеоидной расы, концентрация инсулина и индекс инсулинорезистентности был выше у носителей генотипа ТТ, а не АА [211]. В некоторых работах удалось показать связь аллельного варианта с отдельными показателями метаболизма глюкозы, но только в ограниченных группах. Так, у женщин с синдромом поликистозных яичников, имеющих ожирение, уровень инсулина и индекс инсулинорезистентности выше у носительниц генотипа АА [158]. В данной работе в группе женщин с АО и индексом массы тела ≥ 30 кг/м², являющихся носительницами аллеля А, уровень инсулина был выше, чем у здоровых женщин и женщин с абдоминальным ожирением, но с ИМТ меньше 30 кг/м². Возможно, изучаемый ОНП оказывает свое влияние только при определенных условиях.

Таким образом, в данных, полученных при изучении влияния полиморфизма rs9939609 на уровень глюкозы, наблюдаются значительные различия. При этом невозможно разделить работы на эту тему на те, в которых зависимость прослеживается, и на те, в которых она не обнаружена. В одной и той же выборке генотип может оказывать влияние на повышение уровня глюкозы, но не на концентрацию инсулина и инсулинорезистентность [103]. В некоторых группах аллельный вариант связан с гипергликемией натощак, но не с постпрандиальной гипергликемией [50]. По-видимому, часть таких разночтений можно объяснить небольшим количеством обследованных в выборках. Многие авторы признают, что размер групп в их исследовании не позволил достигнуть достаточно высокой мощности статистических тестов. Возможно, окончательно прояснить роль ОНП в метаболизме глюкозы поможет метод мета-анализа, позволяющий увеличить размер сравниваемых групп путем объединения данных

из нескольких исследований. Действительно, Фрити и соавторам удалось при использовании этого метода показать, что аллель А связан с повышенным уровнем инсулина и глюкозы в плазме крови [84]. Тем не менее, даже в этом исследовании связь генотипа с данными показателями исчезала при выравнивании групп по ИМТ. Не исключено, что влияние полиморфизма rs9939609 на метаболизм глюкозы опосредовано накапливаемой жировой массой.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – повреждение почек или снижение их функций в течение трех и более месяцев – в настоящее время стала серьезной проблемой здравоохранения [242]. Это заболевание сейчас встречается достаточно часто и ведет к уменьшению ожидаемой продолжительности жизни пациента и снижению ее качества [175]. Большинство случаев ХБП, ведущих к развитию ее терминальной стадии, связано с диабетом и артериальной гипертензией: практически у всех пациентов с терминальной почечной недостаточностью сопутствует диабет или гипертоническая болезнь [79, 175]. Еще одним фактором риска ХБП являются сердечно-сосудистые заболевания [180]. Немаловажную роль играет и наличие избыточной массы тела и ожирения [150]. Исследования показывают, что ожирение может влиять на развитие ХБП непосредственно, вне зависимости от наличия у пациента диабета и артериальной гипертензии [200, 202, 234].

За последние годы накоплены доказательства связи увеличенного ИМТ и нарушений функций почек [63, 65, 183]. Долгосрочные наблюдения также подтверждают связь ИМТ и терминальной почечной недостаточности [45, 75, 193, 199, 200, 268].

В данной работе была изучена концентрация мочевой кислоты в крови. Этот показатель является важным в оценке работы почек. Частота встречаемости повышенного уровня мочевой кислоты была значимо выше у людей, страдающих АО. Также в данной группе обследованных выше средняя концентрация этого показателя по сравнению с группой сравнения. Таким образом, в изученной выборке АО связано с нарушением деятельности почек. В нашей работе также подтвердилась связь ИМТ с функцией почек, охарактеризованной по уровню

мочевой кислоты у жителей Санкт-Петербурга. При увеличении ИМТ концентрация этого вещества также увеличивается. При этом в совокупной выборке и в группе пациентов с АО уровень артериального давления положительно коррелирует с концентрацией мочевой кислоты. В группе сравнения корреляции артериального давления с этим показателем не обнаружено. Связь ожирения с показателями функции почек может быть объяснена влиянием выделяемых жировой тканью веществ на почечные клубочки. Ожирение влияет на продукцию жировыми клетками таких адипокинов как лептин, адипонектин, резистин [36]. Адипонектин *in vitro* может увеличивать проницаемость эпителия клубочков, у животных понижение его концентрации вызывает слияние подоцитов и гипертрофию мезангиальных клеток, что нарушает клубочковую фильтрацию [37]. Все это может сказаться на функции почек.

Считается, что на развитие ХБП могут влиять и различные факторы окружающей среды, а также наследственность. По оценке исследователей, наследуемость ХБП h^2 составляет от 0,30 до 0,44 [95]. Действительно, методом полигеномного поиска ассоциаций обнаружен ряд генов, ОНП которых связаны с развитием нарушений работы почек, выявленных по повышенному уровню креатинина [227].

Поскольку большое количество случаев ХБП вызвано диабетом и ГБ, которые, в свою очередь, связаны с однонуклеотидными полиморфизмами гена *FTO*, не исключена вероятность непосредственного влияния таких ОНП на развитие этой болезни [242].

В данном исследовании связи повышения уровня мочевой кислоты с аллельным вариантом полиморфизма rs9939609 гена *FTO* как в совокупной выборке, так и у лиц с АО и из группы сравнения выявлено не было. Данные литературы о связи этого ОНП с функцией почек довольно скудны. Большинство исследований проведены на пациентах с диабетом или с хронической почечной недостаточностью. Так, в работе Гу и коллег [122] не было найдено связи между аллельным вариантом этого ОНП и диабетической нейропатией при диабете 1 типа. В целом, влияние различных ОНП гена *FTO* на функцию почек изучено

недостаточно. При изучении других ОНП гена *FTO* было обнаружено влияние rs17817449 на риск развития терминальной почечной недостаточности [242], а также увеличение количества летальных исходов у пациентов на диализе, которые являлись носителями аллеля А ОНП rs708259 [237]. В проведенной работе было впервые показано, что у жителей Санкт-Петербурга нет связи аллельного варианта полиморфизма rs9939609 с уровнем мочевой кислоты в плазме крови.

4.7 Влияние аллельного варианта полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, на снижение веса у пациентов на диете и при физической нагрузке

Несмотря на то, что роль полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в наборе веса доказана, механизм его действия остается неясным. Известно, что экспрессия этого гена высока в гипоталамусе – области мозга, связанной с регулированием аппетита, чувства голода. Возможно, ген *FTO* связан с регулированием энергетического гомеостаза. Очевидно, накопление избыточной массы тела возможно либо при чрезмерном потреблении пищи, либо при сниженной физической активности, либо при сочетании этих факторов. Действительно, в ряде исследований на мышках с повышенной экспрессией *FTO* было обнаружено, что они потребляют больше пищи, чем мыши дикого типа. Кроме того, в крови у них наблюдаются сниженные уровни лептина – адипокина, участвующего в регулировании чувства голода. Однако данные о потреблении пищи у людей с разными аллельными вариантами полиморфизма rs9939609 также противоречивы. В ряде исследований не было обнаружено связи аллельного варианта с количеством съеденного [108, 258]. Однако в других работах была выявлена связь генотипа не только с объемом потребляемой пищи, но и с ее составом [43, 223, 260]. Так, выяснилось, что дети и подростки с генотипом АА и ТА потребляют с пищей такое же количество

калорий, как и носители генотипа ТТ, но предпочитают более жирную пищу, и, по-видимому, способны извлечь из нее больше энергии. Кроме того, у носителей генотипа АА были чаще отмечены случаи неконтролируемого обжорства и склонность к перееданию даже в отсутствие чувства голода [43, 239, 244].

Поскольку аллельный вариант может воздействовать на пищевое поведение и усвояемость пищи, то интересным представляется изучение влияния полиморфизма rs9939609 гена *FTO* на снижение веса при участии пациентов с ожирением в различных программах похудения. В данной работе были обследованы жители Санкт-Петербурга с ожирением, которые участвовали в двух программах снижения веса: при помощи диеты (группа 1) и при помощи диеты в комбинации с ФН (группа 2). При соблюдении диеты (группа 1) у носителей хотя бы одного аллеля А через 6 месяцев участия в исследовании окружность талии, вес и индекс массы тела снижались больше, чем у носителей генотипа ТТ. Сходный результат получили Де Луис и коллеги [253]. В обследованной ими группе европейцев через 3 месяца низкокалорийной диеты самое большое снижение веса и ОТ наблюдалось у носителей генотипа АА. Однако другие исследователи сообщают, что у носителей генотипа АА снижение веса при соблюдении диеты идет медленнее, чем у ТА и ТТ [40, 90]. В некоторых исследованиях связь генотипа и скорости похудения на диете не выявлена [99, 231]. В литературе также есть данные о влиянии аллельного варианта на поддержание веса после прекращения диет, при этом часть авторов отмечала более быстрый набор веса носителями аллеля А [26, 104], а другие, напротив, обнаружили, что при наличии аллеля А пациенты набирают вес медленнее, чем обладатели генотипа ТТ [228].

Возможно, такая вариабельность результатов может быть объяснена разными сроками программ похудения, использованными в упомянутых исследованиях. Действительно, Луис и соавторы обнаружили, что через 3 месяца после начала программы похудения снижение веса у носителей генотипа ТТ было больше, чем у носителей аллеля А, а через 9 и 12 месяцев различия по снижению ОТ и веса между генотипами выявлено не было [91]. Кроме того, оказывать влияние на результаты может и тип диеты. Например, носители аллеля А ОНП

rs1558902 гена *FTO* лучше сбрасывали вес на диете с высоким содержанием белков, тогда так на диете с низким содержанием белков разницы в потере веса между носителями разных генотипов не отмечено [106].

Таким образом, данные об успешности программ похудения при помощи диеты у носителей разных вариантов генотипа rs9939609 гена *FTO* противоречивы, и эта тема также требует дополнительных исследований на выборках из различных популяций. В проведенной работе было впервые показано, что в выборке из жителей России успешность снижения веса при соблюдении диеты зависит от генотипа полиморфизма rs9939609 гена *FTO*.

Интересно, что при сочетании диеты с физической нагрузкой (группа 2) уменьшение ОТ, веса и ИМТ через 6 месяцев также были сильнее выражены у носителей аллеля А, но при этом статистически значимых отличий в изменении этих параметров между обследованными с генотипом ТТ и носителями аллеля А обнаружить не удалось. Можно предположить, что в изученной нами выборке физические нагрузки нивелировали влияние полиморфизма rs9939609 гена *FTO* на величину редукции массы тела и окружности талии при похудении. Известно, что аллельный вариант полиморфизма rs9939609 не влияет на поведение, связанное с физической активностью. Носители генотипа АА проявляют такой же уровень спонтанной физической активности, как и носители вариантов ТА и ТТ [110]. Тем не менее, физическая активность может уменьшить риск развития ожирения у носителей аллеля А [11]. При этом у носителей генотипа АА, ведущих малоактивный образ жизни, выше риск набора лишнего веса, чем у генотипов ТА и ТТ [168]. Полученные в ходе данной работы данные свидетельствуют о том, что физическая активность не только уменьшает риск развития ожирения у носителей аллеля А, но и в целом нивелирует влияние генотипа полиморфизма rs9939609 гена *FTO* на скорость снижения веса у пациентов.

Как данные литературы, так и результаты собственного исследования говорят о том, что генетические маркеры можно использовать для разработки персонализированной диетотерапии, а также для предсказания

ее эффективности. Также представляется важным дальнейшее изучение влияния аллельного варианта rs9939609 гена *FTO* на изменение антропометрических параметров после прекращения программы снижения веса. Более тщательное изучение этого вопроса позволит давать пациентам более точные рекомендации по поддержанию достигнутого при помощи диеты веса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе получены новые данные о влиянии полиморфизма rs9939609 гена *FTO* на риск гипертонической болезни, абдоминального ожирения, и нарушений ряда метаболических показателей у жителей Санкт-Петербурга. Была обнаружена связь между параметрами липидного спектра сыворотки крови с генотипом изучаемого полиморфизма гена *FTO* у больных абдоминальным ожирением. Поскольку эта область исследований является сравнительно новой, полученные нами и другими исследователями данные о роли данного однонуклеотидного полиморфизма в развитии метаболических нарушений и прочих патологий противоречивы. В связи с этим требуется дальнейшее изучение вопроса с привлечением большего количества пациентов, а также кооперация различных научных учреждений для проведения мультицентровых исследований.

ВЫВОДЫ

1. Генотипы гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, в выборке Санкт-Петербурга распределяются следующим образом: ТТ – 31,7%, ТА – 48,6%, АА – 19,7%, что согласуется с данными, полученными на выборках из других регионов Российской Федерации.

2. У жителей Санкт-Петербурга, носителей генотипа АА (rs9939609) гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, риск гипертонической болезни в 2 раза выше, чем у носителей аллеля Т.

3. У носителей генотипа АА (rs9939609) гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, в крови повышено содержание атерогенных фракций липопротеинов и С-реактивного белка, а также снижено содержание антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности, по сравнению с этими показателями у носителей аллеля Т.

4. Носительство генотипа АА гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, у жителей Санкт-Петербурга связано с увеличением риска абдоминального ожирения в 2,3 раза.

5. В изученной совокупной выборке жителей Санкт-Петербурга не выявлена связь полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, с уровнями инсулина и глюкозы, а также с индексами инсулинорезистентности.

6. Снижение веса тела сопровождается улучшением показателей липидного и углеводного обменов. У больных абдоминальным ожирением – носителей аллеля А (rs9939609) гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, степень снижения массы тела при соблюдении диеты больше, чем у носителей генотипа ТТ. При этом физическая нагрузка устраняет различия в потере веса у лиц с разными генотипами гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В общей популяции исследование полиморфного варианта rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением, позволяет выделять больных с высоким риском гипертонической болезни, дислипидемий и абдоминального ожирения. У больных абдоминальным ожирением степень снижения массы тела на фоне гипокалорийной диеты больше у носителей аллеля А гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением. У больных абдоминальным ожирением снижение массы тела на фоне сочетания гипокалорийной диеты и повышенной физической активности более значимо, чем на фоне диеты без увеличения физической активности и не зависит от полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного исследования могут служить основой для проведения дальнейших исследований наличия генетической предрасположенности к развитию абдоминального ожирения и метаболического синдрома, а также использоваться для разработки методов диагностики предрасположенности к ожирению, индивидуального подхода к его профилактике и персонифицированного выбора программ снижения веса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АО	– абдоминальное ожирение
ВНОК	– Всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ	– всемирное общество здравоохранения
ГБ	– гипертоническая болезнь
ДИ	– доверительные интервалы
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ОБ	– окружность бедер
ОНП	– однонуклеотидный полиморфизм
ОССН	– Общество специалистов по сердечной недостаточности
ОТ	– окружность талии
ОХС	– общий холестерин
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СД2	– сахарный диабет второго типа
СОАС	– синдром обструктивного апноэ во сне
СРБ	– С-реактивный белок
ТГ	– триглицериды
ФН	– физическая нагрузка
ФНО- α	– фактор некроза опухолей альфа
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
<i>FTO</i>	– ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением
НОМА-ИР	– индекс инсулинорезистентности
ОР	– odds ratio, отношение шансов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциация полиморфизма гена FTO с избыточной массой тела в российской популяции / Э.С. Насибулина, Р.Р. Шагимарданова, А.В. Борисова, И. И. Ахметов // Казан. мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 5. – С. 823-825.
2. Ассоциации полиморфизмов генов fto и tcf712 с кардиометаболическими параметрами у подростков Сибири / Л.Г. Завьялова [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 5. – С. 5-13.
3. Бессен, Д.Г. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение / Д.Г. Бессен, Р. Кушнер. – М.: Бином, 2004. – 240 с.
4. Бокерия, Л.А. Все о холестерине : национальный доклад / Л.А. Бокерия, Р.Г. Оганов. – М., 2010. – 180 с.
5. Бондарева, Э.А. Полиморфизм гена FTO ассоциирован с повышенным жиротложением у детей Архангельска и Архангельской области / Э.А. Бондарева // Современные проблемы экологии человека : Междунар. науч. конф. памяти О.М. Павловского и В.П. Волкова-Дубровина. – М., 2011.
6. Бурков, С.Г. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая / С.Г. Бурков, А.Я. Ивлева // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 3. – С. 15-19.
7. ВОЗ. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. – Женева, 2010. – 60 с.
8. Вознесенская, Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция / Т.Г. Вознесенская // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 2. – С. 1-4.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии : рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов / // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 1-16.
10. Дощицын, В.Л. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме / В.Л. Дощицын, О.М. Драпкина // Рос. кардиолог. журн. – 2006. – № 5. – С. 64-67.

11. Егорова, Э.С. Модифицирующее влияние физической активности на генетическую предрасположенность к ожирению / Э.С. Егорова // Терапевт. арх. – 2014. – Т. 86, № 10. – С. 36-39.
12. Изучение полиморфизма генов при ожирении у жителей России / А.В. Погожева [и др.] // РМЖ – 2015. – Т. 1 – С. 7.
13. Изучение полиморфизма rs 9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением / А. К. Батурич [и др.] // Вопр. питания. – 2011. – Т. 80, № 3. – С. 13-17.
14. Изучение полиморфизма rs9939609-гена FTO у населения Свердловской области / А.К. Батурич [и др.] // Вопр. питания. – 2012. – № 5. – С. 28-32.
15. Косарев, В.В. Современные подходы к фармакотерапии метаболического синдрома (Панангин при метаболическом синдроме) / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Рус. мед. журн. – 2013. – № 27. – С. 1328-1333.
16. Кочергина, И.И. Пути коррекции инсулинорезистентности и метаболического синдрома при СД 2 типа. Роль Сиофора / И.И. Кочергина, К.А. Уланова // Рос. мед. журн. – 2007. – Т. 25, № 28. – С. 2160-2165.
17. Мищенко, Т.В. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии абдоминального ожирения, методы лечения ожирения / Т.В. Мищенко, Л.А. Звенигородская // Вестн. эстетич. медицины. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 33-39.
18. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома / И.Е. Чазова [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 1-22.
19. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 253-288.
20. Оганов, Р.Г. Современные представления о метаболическом синдроме: понятие, эпидемиология, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета / Р.Г. Оганов // Междунар. эндокринол. журн. – 2008. – Т. 6, № 18. – С. 36-42.
21. Распространенность метаболического синдрома в разных городах Российской Федерации / О.П. Ротарь [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2012. – № 2. – С. 55-62.

22. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Trp64Arg гена ADRB3), у населения России / А.К. Батулин [и др.] // *Вопр. питания.* – 2014. – Т. 83, № 2. – С. 35-41.
23. Токарева, З.Н. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой популяции города Чебоксары : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Токарева Зоя Никодимовна. – М., 2010. – 25 с.
24. Хромова, Н.В. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в российской популяции / Н.В. Хромова // *Артериальная гипертензия.* – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 312-319.
25. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, И.Б. Мычка // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* – 2003. – № 3. – С. 32-38.
26. A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes / C. Razquin [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2010. – Vol. 34, № 2. – P. 266-272.
27. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T.M. Frayling [et al.] // *Science.* – 2007. – Vol. 316, № 5826. – P. 889-894.
28. A common variant of the FTO gene is associated with not only increased adiposity but also elevated blood pressure in French Canadians / Z. Pausova [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – Vol. 2, № 3. – P. 260-269.
29. A FTO variant and risk of acute coronary syndrome / J.A. Hubacek [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – Vol. 411, № 15-16. – P. 1069-1072.
30. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits / K. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. e18939.
31. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity / E. Karra [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123, № 8. – P. 3539-3551.
32. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 8. – P. 913-919.
33. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults / D.E. Warburton [et al.] // *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* – 2010. – Vol. 7. – P. 39-259.

34. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913 / B. Larsson [et al.] // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. – 1984. – Vol. 288, № 6428. – P. 1401-1404.
35. Abdominal obesity, body mass index, and hypertension in US adults: NHANES 2007-2010 / Y. Ostchega [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 2012. – Vol. 25, № 12. – P. 1271-1278.
36. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease / J.F. Briffa, A.J. McAinch, P. Poronnik, D.H. Hryciw // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. – 2013. – Vol. 305, № 12. – P. 1629-1636.
37. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice / K. Sharma [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 2008. – Vol. 118, № 5. – P. 1645-1656.
38. Adult onset global loss of the *fto* gene alters body composition and metabolism in the mouse / F. McMurray [et al.] // *PLoS Genet*. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. e1003166.
39. Ahima, R.S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ / R.S. Ahima, J.S. Flier // *Trends Endocrinol. Metab*. – 2000. – Vol. 11, № 8. – P. 327-332.
40. Aggravating effect of *INSIG2* and *FTO* on overweight reduction in a one-year lifestyle intervention / T. Reinehr, A. Hinney, A.M. Toschke, J. Hebebrand // *Arch. Dis. Child*. – 2009. – Vol. 94, № 12. – P. 965-957.
41. Alberti, K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Diabet. Med*. – 1998. – Vol. 15, № 7. – P. 539-553.
42. Albuquerque, D. Association of *FTO* polymorphisms with obesity and obesity-related outcomes in Portuguese children / D. Albuquerque, C. Nóbrega, L. Manco // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e54370.
43. An obesity-associated *FTO* gene variant and increased energy intake in children / J.E. Cecil [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 359, № 24. – P. 2558-2566.
44. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index / E.K. Speliotes [et al.] // *Nat. Genet*. – 2010. – Vol. 42, № 11. – P. 937-948.
45. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men / R.P. Gelber [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 871-880.

46. Association between body mass index and sleep duration assessed by objective methods in a representative sample of the adult population / W. Moraes [et al.] // *Sleep Med.* – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 312-318.
47. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a possible link with energy balance control. The HELENA study / I. Labayen [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2011. – Vol. 35, № 1. – P. 66-71.
48. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non-Caucasian multi-ethnic sample / S.A. Al-Attar [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2008. – Vol. 7, № 1. – P. 5.
49. Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians / H. Li [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55, № 4. – P. 981-995.
50. Association of genetic variants with isolated fasting hyperglycaemia and isolated postprandial hyperglycaemia in a Han Chinese population / X. Kong [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – e71399.
51. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis / M. Nocon [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 239-246.
52. Association of rs9939609 Polymorphism with Metabolic Parameters and FTO Risk Haplotype Among Tunisian Metabolic Syndrome / S. Elouej [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2016. – Vol. 14, № 2. – P. 121-128.
53. Association of SNP rs9939609 in FTO gene with metabolic syndrome in type 2 diabetic subjects, recruited from a tertiary care unit of Karachi, Pakistan / A. Fawwad [et al.] // *Pakistan J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 31, № 1. – P. 140-145.
54. Association of the FTO gene variant (rs9939609) with cardiovascular disease in men with abnormal glucose metabolism – the Finnish Diabetes Prevention Study / T. Lappalainen // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 21, № 9. – P. 691-698.
55. Association of the FTO rs9939609 single nucleotide polymorphism with C-reactive protein levels / E. Fisher [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2009. – Vol. 17, № 2. – P. 330-334.

56. Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases / M.A. Sarzynski [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2011. – Vol. 35, № 5. – P. 676-683.
57. Associations of obesity susceptibility loci with hypertension in Chinese children / B. Xi [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2013. – Vol. 37, № 7. – P. 9926-9930.
58. Atherosclerosis Risk in Communities Study [Electronic resource]. – Режим доступа: <http://www2.csc.unc.edu/aric>.
59. Attenuation of the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on total and central body fat by physical activity in adolescents: the HELENA study / J.R. Ruiz [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2010. – Vol. 164, № 4. – P. 328-333.
60. Baumann, H. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation / H. Baumann, J. Gaudie // *Mol. Biol. Med.* – 1990. – Vol. 7, № 2. – P. 147-159.
61. Blin, N. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes / N. Blin, D.W. Stafford // *Nucleic Acids Res.* – 1976. – Vol. 3, № 9. – P. 2303-2308.
62. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans / S.B. Ahmed, N.D.L. Fisher, R. Stevanovic, N.K. Hollenberg // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 1316-1320.
63. Body mass index and risk for end-stage renal disease / C. Hsu [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144, № 1. – P. 21-28.
64. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Jiang [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2012. – Vol. 79, № 3. – P. 291-297.
65. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort / K. Iseki [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65, № 5. – P. 1870-1876.
66. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: a prospective population study over 28 years / K. Jood, C. Jern, L. Wilhelmsen, A. Rosengren // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35, № 12. – P. 2764-2769.
67. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women / W. Nystad [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 160, № 10. – P. 969-976.
68. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke / G. Hu [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, № 13. – P. 1420-1427.

69. Bonen, A. Lipid metabolism, exercise and insulin action / A. Bonen, G.L. Dohm, L.J.C. van Loon // *Essays Biochem.* – 2006. – Vol. 42. – P. 47-59.
70. Bosomworth, N.J. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: a metabolic consequence of obesity and diabetes / N.J. Bosomworth // *Can. Fam. Physician.* – 2013. – Vol. 59, № 11. – P. 1169-1180.
71. C-reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and -10 in human endothelial cells: implications for clinical and subclinical atherosclerosis / I. Montero [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 7. – P. 1369-1378.
72. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus / A.D. Pradhan [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286, № 3. – P. 327-334.
73. C-reactive protein levels and body mass index: elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization / N.J. Timpson [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2011. – Vol. 35, № 2. – P. 300-308.
74. Carnell, S. Fat brains, greedy genes, and parent power: a biobehavioural risk model of child and adult obesity / S. Carnell, Y. Kim, K. Pryor // *Int. Rev. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 189-199.
75. Changes in body weight predict CKD in healthy men / S. Ryu [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 1798-1805.
76. Cheung, M.-K.M. FTO Biology and Obesity: Why Do a Billion of Us Weigh 3 kg More? / M.-K.M. Cheung, G.S.H. Yeo // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2011. – Vol. 2. – P. 4.
77. Cholesterol: New Insights for the Healthcare Professional. – ScholarlyEditions, 2013. – 558 p.
78. Choquet, H. Genetics of Obesity: What have we Learned? / H. Choquet, D. Meyre // *Curr. Genomics.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 169-179.
79. Chronic kidney disease, diabetes, and hypertension: what's in a name? / A.S. Levey, B.C. Astor, L.A. Stevens, J. Coresh // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78, № 1. – P. 19-22.
80. Clark, P.J. The heritability of certain anthropometric characters as ascertained from measurements of twins / P.J. Clark // *Am. J. Hum. Genet.* – 1956. – Vol. 8, № 1. – P. 49-54.
81. Cohen, A. An amino acid shuffle activates mTORC1 / A. Cohen, M.N. Hall // *Cell.* – 2009. – Vol. 136, № 3. – P. 399-400.

82. Common variant of FTO gene, rs9939609, and obesity in Pakistani females / A. Shahid [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 324093.
83. Common variant within the FTO gene, rs9939609, obesity and type 2 diabetes in population of Karachi, Pakistan / A. Fawwad [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 43-47.
84. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI / R.M. Freathy [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57, № 5. – P. 1419-1426.
85. Comparing trends in BMI and waist circumference / H.L. Walls [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 216-219.
86. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance / M. Laakso, S.V. Edelman, G. Brechtel, A.D. Baron // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 85, № 6. – P. 1844-1852.
87. Defects in brain patterning and head morphogenesis in the mouse mutant Fused toes / I. Anselme [et al.] // *Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 304, № 1. – P. 208-220.
88. Detection of altered global DNA methylation in coronary artery disease patients / P. Sharma [et al.] // *DNA Cell Biol.* – 2008. – Vol. 27, № 7. – P. 357-365.
89. Dunbar, J.C. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats / J.C. Dunbar, Y. Hu, H. Lu // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46, № 12. – P. 2040-2043.
90. Effects of FTO genotype on weight loss and metabolic risk factors in response to calorie restriction among Japanese women / T. Matsuo [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2012. – Vol. 20, № 5. – P. 1122-1126.
91. Effects of RS9939609 gene variant in FTO gene on weight loss and cardiovascular risk factors after biliopancreatic diversion surgery / D.A. de Luis [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 1194-1198.
92. Egan, K.B. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / K.B. Egan, A.S. Ettinger, M.B. Bracken // *BMC Pediatr.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 121-134.
93. Endothelial dysfunction and C-reactive protein are risk factors for diabetes in essential hypertension / F. Perticone [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57, № 1. – P. 167-171.

94. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486-2497.
95. Familial clustering of chronic kidney disease / S.G. Satko, J.R. Sedor, S.K. Iyengar, B.I. Freedman // Semin. Dial. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 229-236.
96. Farooqi, S. Genetics of obesity in humans / S. Farooqi, S. O’Rahilly // Endocr. Rev. – 2006. – Vol. 27, № 7. – P. 710-718.
97. Fasting insulin and leptin serum levels are associated with systolic blood pressure independent of percentage body fat and body mass index / T. Kazumi [et al.] // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, № 10. – P. 1451-1455.
98. Fat mass-and obesity-associated (FTO) gene variant is associated with obesity: longitudinal analyses in two cohort studies and functional test / L. Qi [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57, № 11. – P. 3145-3151.
99. «Fat mass and obesity associated» gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents / T.D. Müller // BMC Med. Genet. – 2008. – Vol. 9. – P. 85-91.
100. FTO and INSIG2 Genotyping Combined with Metabolic and Anthropometric Phenotyping of Morbidly Obese Patients / E. Burgdörfer [et al.] // Mol. Syndromol. – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 273-279.
101. FTO expression is regulated by availability of essential amino acids / M.K. Cheung, P. Gulati, S. O’Rahilly, G.S.H. Yeo // Int. J. Obes. (Lond). – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 744-747.
102. FTO gene associated fatness in relation to body fat distribution and metabolic traits throughout a broad range of fatness / S.I. Kring [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3, № 8. – P. e2958.
103. FTO gene associates to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / R. Attaoua [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2008. – Vol. 373, № 2. – P. 230-234.

104. FTO gene: association to weight regain after lifestyle intervention in overweight children / T. Reinehr, B. Wolters, C.L. Roth, A. Hinney // *Horm. Res. pædiatrics*. – 2014. – Vol. 81, № 6. – P. 391-396.
105. FTO gene variant and risk of hypertension: a meta-analysis of 57,464 hypertensive cases and 41,256 controls / D. He [et al.] // *Metabolism*. – 2014. – Vol. 63, № 5. – P. 633-639.
106. FTO genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST trial / X. Zhang [et al.] // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61. – P. 3005-3011.
107. FTO genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise / J.A. Mitchell [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 641-643.
108. FTO genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity / M. Hakanen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 4. – P. 1281-1287.
109. FTO polymorphisms are associated with obesity but not diabetes risk in postmenopausal women / Y. Song [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008. – Vol. 16, № 11. – P. 2472-2480.
110. FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth / G. Liu [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2010. – Vol. 11. – P. 57-68.
111. Garg, A. Regional adiposity and insulin resistance / A. Garg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 9. – P. 4206-4210.
112. Gene expression of FTO in human subcutaneous adipose tissue, peripheral blood mononuclear cells and adipocyte cell line / T. Lappalainen [et al.] // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 37-45.
113. Genest, J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk / J. Genest // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2003. – Vol. 26, № 2-3. – P. 267-287.
114. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: follow-up of findings from genome-wide association studies / K.J. Basile, M.E. Johnson, Q. Xia, S.F.A. Grant // *Int. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-13.
115. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults / L. Brunkwall [et al.] // *Food Nutr. Res.* – 2013. – Vol. 57. – P. 1-9.

116. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review / C.M. Povel, J.M.A. Boer, E. Reiling, E.J.M. Feskens // *Obes. Rev.* – 2011. – Vol. 12, № 11. – P. 952-967.
117. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis / H. Wang [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, № 5. – P. 5691-5698.
118. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits / A. Scuteri [et al.] // *PLoS Genet.* – 2007. – Vol. 3, № 7. – P. e115.
119. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity / G. Thorleifsson [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 18-24.
120. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 / T. Kelly [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2008. – Vol. 32, № 9. – P. 1431-1437.
121. Grundy, S.M. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance / S.M. Grundy // *Clin. Cornerstone.* – 2006. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. 21-27.
122. Gu, H.F. The Common FTO Genetic Polymorphism rs9939609 is Associated with Increased BMI in Type 1 Diabetes but not with Diabetic Nephropathy / H.F. Gu, A. Alvarsson, K. Brismar // *Biomark. Insights.* – 2010. – Vol. 5. – P. 29-32.
123. GWAS Central: a comprehensive resource for the comparison and interrogation of genome-wide association studies / T. Beck [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 22, № 7. – P. 949-952.
124. Hagen, K.B. A prospective cohort study of risk factors for disability retirement because of back pain in the general working population / K.B. Hagen, K. Tambs, T. Bjerkedal // *Spine (Phila. Pa. 1976).* – 2002. – Vol. 27, № 16. – P. 1790-1796.
125. Hensrud, D.D. Extreme obesity: a new medical crisis in the United States / D.D. Hensrud, S. Klein // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – Vol. 81, № 10, Suppl. – P. 5-10.
126. High allelic burden of four obesity SNPs is associated with poorer weight loss outcomes following gastric bypass surgery / C.D. Still [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2011. – Vol. 19, № 8. – P. 1676-1683.
127. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension / J. Agata [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10, № 10, Pt 1. – P. 1171-1174.

128. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28, № 7. – P. 412-419.
129. Hotamisligil, G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science*. – 1993. – Vol. 259, № 5091. – P. 87-91.
130. Hribal, M.L. Role of C reactive protein (CRP) in leptin resistance / M.L. Hribal, T.V. Fiorentino, G. Sesti // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 609-615.
131. Hui, T.K. The Association of rs9939609 Variant of the FTO Gene and Overweight Measures and Gender in Malay Children [Electronic resource] / T.K. Hui. – 2012. – Режим доступа: http://www.academia.edu/3558721/The_Association_of_rs9939609_Variant_of_the_FTO_Gene_and_Overweight_Measures_and_Gender_in_Malay_Children.
132. Hypothalamic-specific manipulation of Fto, the ortholog of the human obesity gene FTO, affects food intake in rats / Y.-C.L. Tung [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. e8771.
133. Ibrahim, M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences / M.M. Ibrahim // *Obes. Rev.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 11-18.
134. Immunological and cardiometabolic risk factors in the prediction of type 2 diabetes and coronary events: MONICA/KORA Augsburg case-cohort study / C. Herder [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. e19852.
135. Impact of variation in the FTO gene on whole body fat distribution, ectopic fat, and weight loss / A. Haupt [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008. – Vol. 16, № 8. – P. 1969-1972.
136. Inactivation of the Fto gene protects from obesity / J. Fischer [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 458, № 7240. – P. 894-898.
137. Increased recovery rates of phosphocreatine and inorganic phosphate after isometric contraction in oxidative muscle fibers and elevated hepatic insulin resistance in homozygous carriers of the A-allele of FTO rs9939609 / L.G. Grunnet [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 2. – P. 596-602.
138. Increasing trends in central obesity among Chinese adults with normal body mass index, 1993-2009 / T. Du [et al.] // *BMC Public Health*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 327.

139. Influence of common variants near INSIG2, in FTO, and near MC4R genes on overweight and the metabolic profile in adolescence: the TRAILS (TRacking Adolescents' Individual Lives Survey) Study / E.T. Liem [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91, № 2. – P. 321-328.
140. Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year follow-up of 22,025 men from an urban Swedish population / S. Jonsson [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26, № 8. – P. 1046-1053.
141. Influences of the common FTO rs9939609 variant on inflammatory markers throughout a broad range of body mass index / E. Zimmermann [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. e15958.
142. Insulin resistance and impaired adipogenesis / B. Gustafson [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 193-200.
143. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production / M.A. Potenza [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 2. – P. 813-822.
144. International HapMap Project [Electronic resource]. – Режим доступа: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>.
145. Inverse relationship between obesity and FTO gene expression in visceral adipose tissue in humans / N. Klöting [et al.] // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 641-647.
146. Is the adiposity-associated FTO gene variant related to all-cause mortality independent of adiposity? Meta-analysis of data from 169,551 Caucasian adults / E. Zimmermann [et al.] // *Obes. Rev.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 327-340.
147. Jacobsson, J.A. The impact of intronic single nucleotide polymorphisms and ethnic diversity for studies on the obesity gene FTO / J.A. Jacobsson, H.B. Schiöth, R. Fredriksson // *Obes. Rev.* – 2012. – Vol. 13, № 12. – P. 1096-1109.
148. Janssen, I. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines / I. Janssen, P.T. Katzmarzyk, R. Ross // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162, № 18. – P. 2074-2079.
149. Janssen, I. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk / I. Janssen, P.T. Katzmarzyk, R. Ross // *Am J Clin Nutr.* – 2004. – Vol. 79, № 3. – P. 379-384.

150. Kalaitzidis, R.G. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms / R.G. Kalaitzidis, K.C. Siamopoulos // *Int. Urol. Nephrol.* – 2011. – Vol. 43, № 3. – P. 771-784.
151. Kang, Y.S. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism / Y.S. Kang // *Electrolyte Blood Press.* – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 46-52.
152. Katzmarzyk, P.T. Prevalence of class I, II and III obesity in Canada / P.T. Katzmarzyk, C. Mason // *CMAJ.* – 2006. – Vol. 174, № 2. – P. 156-157.
153. Kim, S.H. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back / S.H. Kim, G.M. Reaven // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 68-75.
154. Klop, B. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets / B. Klop, J.W.F. Elte, M.C. Cabezas // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 1218-1240.
155. Krawczyk, M. Nonalcoholic fatty liver disease / M. Krawczyk, L. Bonfrate, P. Portincasa // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24, № 5. – P. 695-708.
156. Kroemer, G. Autophagy and the integrated stress response / G. Kroemer, G. Mariño, B. Levine // *Mol. Cell.* – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 280-293.
157. Kushner, R.F. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: clinical recommendations from systematic reviews / R.F. Kushner, D.H. Ryan // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312, № 9. – P. 943-952.
158. Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) / S. Tan [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 12-21.
159. Lee, R. Obesity and knee osteoarthritis / R. Lee, W.F. Kean // *Inflammopharmacology.* – 2012. – Vol. 20, № 2. – P. 53-58.
160. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus / M.A. Cowley [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 411, № 6836. – P. 480-484.
161. Lewis, M. Mothers and toddlers lunch together. The relation between observed and reported behavior / M. Lewis, J. Worobey // *Appetite.* – 2011. – Vol. 56, № 3. – P. 732-736.
162. Life-course analysis of a fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant and body mass index in the Northern Finland Birth Cohort 1966 using structural equation modeling / M. Kaakinen [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 172, № 6. – P. 653-665.

163. Lifetime body mass index and later atherosclerosis risk in young adults: examining causal links using Mendelian randomization in the Cardiovascular Risk in Young Finns study / M. Kivimäki [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 20. – P. 2552-2560.
164. Lim, S. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk / S. Lim, J.B. Meigs // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 169, № 3. – P. 166-176.
165. Lim, S. Links between ectopic fat and vascular disease in humans / S. Lim, J.B. Meigs // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, № 9. – P. 1820-1826.
166. Liu, C. The FTO gene rs9939609 polymorphism predicts risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / C. Liu, S. Mou, C. Pan // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e71901.
167. Loss-of-function mutation in the dioxygenase-encoding FTO gene causes severe growth retardation and multiple malformations / S. Boissel [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 85, № 1. – P. 106-111.
168. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation / C.H. Andreasen [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57, № 1. – P. 95-101.
169. Ma, X.M. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control / X.M. Ma, J. Blenis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 307-318.
170. MacDonald, A. Body-mass indexes of British separated twins / A. MacDonald, A. Stunkard // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322, № 21. – P. 1530.
171. Macromolecular assemblage of aminoacyl-tRNA synthetases: identification of protein-protein interactions and characterization of a core protein / S. Quevillon [et al.] // *J. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 285, № 1. – P. 183-195.
172. Macronutrient-specific effect of FTO rs9939609 in response to a 10-week randomized hypo-energetic diet among obese Europeans / K. Grau [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2009. – Vol. 33, № 11. – P. 1227-1234.
173. Maes, H.H. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity / H.H. Maes, M.C. Neale, L.J. Eaves // *Behav. Genet.* – 1997. – Vol. 27, № 4. – P. 325-351.
174. Major gender difference in association of FTO gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes / J.A. Jacobsson [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 368, № 3. – P. 476-482.

175. Meguid, El Nahas A. Chronic kidney disease: the global challenge / A. Meguid El Nahas, A.K. Bello // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, № 9456. – P. 331-340.
176. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution / I.M. Heid [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, № 11. – P. 949-960.
177. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians / W. Wen [et al.] // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 307-311.
178. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension / M.P. De Boer [et al.] // *Microcirculation*. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 5-18.
179. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO / G. Jia [et al.] // *Nat. Chem. Biol.* – 2011. – Vol. 7, № 12. – P. 885-887.
180. Nahas, M.El. Cardio-Kidney-Damage: a unifying concept / M.El. Nahas // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78, № 1. – P. 14-18.
181. Obesity a risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization / A.J. Sybilski [et al.] // *Public Health Nutr.* – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 530-536.
182. Obesity and eating behaviour in children and adolescents: contribution of common gene polymorphisms / J. Cecil [et al.] // *Int. Rev. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 200-210.
183. Obesity and risk for chronic renal failure / E. Ejerblad [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, № 6. – P. 1695-1702.
184. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery / A. Zacharias [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 21. – P. 3247-3255.
185. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women / T.Y. Li [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 4. – P. 499-506.
186. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety / J. Wardle [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 9. – P. 3640-3643.
187. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3 / S. Smemo [et al.] // *Nature*. – 2014. – Vol. 507, № 7492. – P. 371-375.
188. Obesity genotype score and cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus / M. He [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 327-332.

189. Obesity increases vascular senescence and susceptibility to ischemic injury through chronic activation of Akt and mTOR / C.-Y. Wang [et al.] // *Sci. Signal.* – 2009. – Vol. 2, № 62. – P. 11.
190. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension / L. Landsberg [et al.] // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 14-33.
191. Okosun, I.S. Abdominal obesity in the United States: prevalence and attributable risk of hypertension / I.S. Okosun, T.E. Prewitt, R.S. Cooper // *J. Hum. Hypertens.* – 1999. – Vol. 13, № 7. – P. 425-430.
192. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity / C. Church [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, № 12. – P. 1086-1092.
193. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study / M.C. Foster [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 39-48.
194. Patel, P. Body fat distribution and insulin resistance / P. Patel, N. Abate // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5, № 6. – P. 2019-2027.
195. Peters, T. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation / T. Peters, K. Ausmeier, U. Rütger // *Mamm. Genome.* – 1999. – Vol. 10, № 10. – P. 983-986.
196. Physical Activity Guidelines Advisory Committee (PAGAC) // *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report.* – Washington, 2008. – 683 p.
197. Pillar, G. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? / G. Pillar, N. Shehadeh // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, Suppl 2. – P. 303-309.
198. Prediction of successful weight reduction under sibutramine therapy through genotyping of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) C825T polymorphism / H. Hauner [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2003. – Vol. 13, № 8. – P. 453-459.
199. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population / C.S. Fox [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 7. – P. 844-850.
200. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway / J. Munkhaugen, S. Lydersen, T.-E. Widerøe, S. Hallan // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 54, № 4. – P. 638-646.

201. Prevalence of abdominal obesity in Spanish children and adolescents. Do we need waist circumference measurements in pediatric practice? / H. Schröder [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e87549.
202. Prevalence of chronic kidney disease in the United States / J. Coresh [et al.] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298, № 17. – P. 2038-2047.
203. Prevalence of loss-of-function FTO mutations in lean and obese individuals / D. Meyre [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, № 1. – P. 311-318.
204. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease / G.R. Dagenais [et al.] // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 149, № 1. – P. 54-60.
205. Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant Fused toes (Ft) / F. van der Hoeven [et al.] // *Development*. – 1994. – Vol. 120, № 9. – P. 2601-2607.
206. Progress and future aspects in genetics of human hypertension / Q. Zhao, T.N. Kelly, C. Li, J. He // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 676-686.
207. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men / C.-J. Tsai, M.F. Leitzmann, W.C. Willett, E.L. Giovannucci // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80, № 1. – P. 38-44.
208. Qi, L. Gene-environment interaction and obesity / L. Qi, Y.A. Cho // *Nutr. Rev.* – 2008. – Vol. 66, № 12. – P. 684-694.
209. Quetelet, A. Sur l'homme et le développement de ses facultés: ou, Essai de physique sociale / A. Quetelet. – Paris, 1835. – 704 p.
210. Reaven, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37, № 12. – P. 1595-1607.
211. Relation of the rs9939609 gene variant in FTO with metabolic syndrome in obese female patients / D.A. de Luis [et al.] // *J. Diabetes Complications*. – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 346-350.
212. Risk Factors in Coronary Heart Disease: An Evaluation of Several Serum Lipids as Predictors of Coronary Heart Disease: The Framingham Study / W.B. Kannel [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1964. – Vol. 61, № 5, Pt. 1. – P. 888-899.
213. Role for the obesity-related FTO gene in the cellular sensing of amino acids / P. Gulati [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2013. – Vol. 110, № 7. – P. 2557-2562.

214. Rs9939609 in the FTO gene is associated with obesity but not with several biochemical parameters in Sardinian obese children / P. Zavattari [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 75, № 6. – P. 648-654.
215. Rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene and trunk obesity in adolescents / H. Mangge [et al.] // *J. Obes.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 186368.
216. Salsberry, P.J. Effects of heritability, shared environment, and nonshared intrauterine conditions on child and adolescent BMI / P.J. Salsberry, P.B. Reagan // *Obesity (Silver Spring)*. – 2010. – Vol. 18, № 9. – P. 1775-1780.
217. Samson, S.L. Metabolic syndrome / S.L. Samson, A.J. Garber // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 1-23.
218. Serafino-Agrusa, L. Asthma and metabolic syndrome: Current knowledge and future perspectives / L. Serafino-Agrusa, M. Spatafora, N. Scichilone // *World J. Clin. Cases.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 285-292.
219. Shek, E.W. Chronic leptin infusion increases arterial pressure / E.W. Shek, M.W. Brands, J.E. Hall // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31, № 1, Pt. 2. – P. 409-414.
220. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation / C.J. Willer [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 25-34.
221. SNPedia [Electronic resource]. – Режим доступа: <http://snpedia.com/index.php/FTO>.
222. Sowers, J.R. Obesity as a cardiovascular risk factor / J.R. Sowers // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115, Suppl. – P. 37-41.
223. Speakman, J.R. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure / J.R. Speakman, K.A. Rance, A.M. Johnstone // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008. – Vol. 16, № 8. – P. 1961-1965.
224. Spiegelman, B.M. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture / B.M. Spiegelman, J.S. Flier // *Cell.* – 1996. – Vol. 87, № 3. – P. 377-389.
225. Study of 11 BMI-associated loci identified in GWAS for associations with central obesity in the Chinese children / B. Xi [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e56472.
226. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk / V.S. Malik [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, № 11. – P. 1356-1364.
227. Tampe, B. Contribution of genetics and epigenetics to progression of kidney fibrosis / B. Tampe, M. Zeisberg // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29, Suppl. 4. – P. 72-79.

228. The A-allele of the common FTO gene variant rs9939609 complicates weight maintenance in severe obese patients / A. Woehning [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 135-139.
229. The common FTO variant rs9939609 is not associated with BMI in a longitudinal study on a cohort of Swedish men born 1920-1924 / J.A. Jacobsson [et al.] // *BMC Med. Genet*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 131-139.
230. The common SNP (rs9939609) in the FTO gene modifies the association between obesity and high blood pressure in Chinese children / B. Xi [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 773-778.
231. The common variant in the FTO gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: the Finnish Diabetes Prevention Study / T.J. Lappalainen [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2009. – Vol. 17, № 4. – P. 832-836.
232. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach / B.G. Nordestgaard [et al.] // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9, № 5. – P. e1001212.
233. The effects of genetic variation in FTO rs9939609 on obesity and dietary preferences in Chinese Han children and adolescents / M. Yang [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e104574.
234. The epidemiology of obesity / C.L. Ogden, S.Z. Yanovski, M.D. Carroll, K.M. Flegal // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, № 6. – P. 2087-2102.
235. The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene, physical activity, and risk of incident cardiovascular events in white women / T. Ahmad [et al.] // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 160, № 6. – P. 1163-1169.
236. The fat mass and obesity associated gene FTO functions in the brain to regulate postnatal growth in mice / X. Gao [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 11. – P. e14005.
237. The fat-mass and obesity-associated gene (FTO) predicts mortality in chronic kidney disease of various severity / B. Spoto [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, Suppl. 4. – P. 58-62.
238. The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children / N.J. Timpson [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88, № 4. – P. 971-978.
239. The FTO gene and measured food intake in children / J. Wardle, C. Llewellyn, S. Sanderson, R. Plomin // *Int. J. Obes.* – 2008. – Vol. 33, № 1. – P. 42-45.

240. The FTO gene is associated with a paradoxically favorable cardiometabolic risk profile in frail, obese older adults / R. Armamento-Villareal [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 154-160.
241. The FTO gene is associated with an atherogenic lipid profile and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a Genetics of Diabetes Audit and Research Study in Tayside Scotland (Go-DARTS) study / A.S.F. Doney [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – Vol. 2, № 3. – P. 255-259.
242. The FTO gene polymorphism is associated with end-stage renal disease: two large independent case-control studies in a general population / J.A. Hubacek [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 1030-1035.
243. The FTO gene polymorphism (rs9939609) is associated with metabolic syndrome in morbidly obese subjects from southern Italy / R. Liguori [et al.] // *Mol. Cell Probes.* – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 195-199.
244. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating / M. Tanofsky-Kraff, [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 90, № 6. – P. 1483-1488.
245. The FTO rs9939609, ADIPOQ rs1501299, rs822391, and ADIPOR2 rs16928662 Polymorphisms Relationship to Obesity and Metabolic Syndrome in Bulgarian Sample / D. Vankova [et al.] // *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* – 2014. – Vol. 26, Suppl. – P. 65-71.
246. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis / D.P. Guh [et al.] // *BMC Public Health.* – 2009. – Vol. 9. – P. 88-108.
247. The International HapMap Project / R.A. Gibbs [et al.] // *Nature.* – 2003. – Vol. 426, № 6968. – P. 789-796.
248. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study [Electronic resource]. – Режим доступа: <https://www2.uef.fi/fi/nutritionepidemiologists/kihd>.
249. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase / T. Gerken [et al.] // *Science.* – 2007. – Vol. 318, № 5855. – P. 1469-1472.
250. The obesity-associated Fto gene is a transcriptional coactivator / Q. Wu [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 401, № 3. – P. 390-395.
251. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease / C.J. Lavie [et al.] // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122, № 12. – P. 1106-1114.

252. The role of epigenetics in aging and age-related diseases / V. Calvanese, E. Lara, A. Kahn, M.F. Fraga // *Ageing Res. Rev.* – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 268-276.
253. The rs9939609 gene variant in FTO modified the metabolic response of weight loss after a 3-month intervention with a hypocaloric diet / D.A. de Luis [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 22-26.
254. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 25. – P. 3143-3421.
255. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups / A. Scherag [et al.] // *PLoS Genet.* – 2010. – Vol. 6, № 4. – e1000916.
256. Unger, R.H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome / R.H. Unger // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144, № 12. – P. 5159-5165.
257. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease / J. Vague // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1956. – Vol. 4, № 1. – P. 20-34.
258. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with body mass index among Chinese children / H. Fang [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 136-143.
259. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity / C. Dina [et al.] // *Nat. Genet.* – 2007. – Vol. 39, № 6m. – P. 724-726.
260. Variation in the FTO gene influences food intake but not energy expenditure / A. Haupt [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2009. – Vol. 117, № 4. – P. 194-197.
261. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese / K. Hotta [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 53, № 6. – P. 546-553.
262. Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight / R.M. Freathy [et al.] // *Nature Genetics* – 2010. – Vol. 42, № 5 – P. 430-435.
263. Variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene are associated with obesity and C-reactive protein levels in Chinese Han populations / Y. Sun [et al.] // *Clin. Invest. Med.* – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 405-412.

264. Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population / H. Li [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, № 1. – P. 264-268.
265. Virtue, S. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts / S. Virtue, A. Vidal-Puig // *PLoS Biol.* – 2008. – Vol. 6, № 9. – P. e237.
266. Waalen, J. The genetics of human obesity / J. Waalen // *Transl. Res.* – 2014. – Vol. 164, № 4. – P. 293-301.
267. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies / L. de Koning, A.T. Merchant, J. Pogue, S.S. Anand // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 7. – P. 850-856.
268. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death / E.F. Elsayed [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 29-38.
269. Wall, H. Body mass index and obstructive sleep apnoea in the UK: a cross-sectional study of the over-50s / H. Wall, C. Smith, R. Hubbard // *Prim. Care Respir. J.* – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 371-376.
270. Wang, Y. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem / Y. Wang, Q.J. Wang // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164, № 19. – P. 2126-2134.
271. Wannamethee, S.G. Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes / S.G. Wannamethee, A.G. Shaper, M. Walker // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2005. – Vol. 59, № 2. – P. 134-139.
272. Weight loss and body fat reduction under sibutramine therapy in obesity with the C825T polymorphism in the GNB3 gene / D.-J. Hsiao, L.S.-H. Wu, S.-Y. Huang, E. Lin // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2009. – Vol. 19, № 9. – P. 730-733.
273. WHO Global Infobase [Electronic resource]. – Режим доступа: <https://apps.who.int/infobase>.
274. WHO obesity and overweight fact sheet no. 311 [Electronic resource]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
275. Williams, G. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box / G. Williams, J.A. Harrold, D.J. Cutler // *Proc. Nutr. Soc.* – 2000. – Vol. 59, № 3. – P. 385-396.

276. Winter, Y. Genetic determinants of obesity and related vascular diseases / Y. Winter, R. Sankowski, T. Back // *Vitam. Horm.* – 2013. – Vol. 91. – P. 29-48.
277. Yan, L.-J. Pathogenesis of Chronic Hyperglycemia: From Reductive Stress to Oxidative Stress / L.-J. Yan // *J. Diabetes Res.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-11.
278. Yeo, G.S.H. Uncovering the biology of FTO / G.S.H. Yeo, S. O’Rahilly // *Mol. Metab.* – 2012. – Vol. 1, № 1-2. – P. 32-36.
279. Zimmet, P. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P. Zimmet, J. Shaw, K.G. Alberti // *Diabet. Med.* – 2003. – Vol. 20, № 9. – P. 693-702.