

Н.А. Корельская¹, Е.А. Баженова¹, А.В. Березина²,
Н.В. Хромова², О.Д. Беляева¹, О.А. Беркович¹

Влияние аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма rs9939609 гена FTO на динамику снижения массы тела у жителей Санкт-Петербурга

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
²Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается влияние аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма rs9939609 гена жировой массы и ожирения, связанного с ним (FTO), на динамику снижения массы тела у жителей Санкт-Петербурга, страдающих ожирением и использующих различные программы снижения массы тела. Известно, что однонуклеотидный полиморфизм rs9939609 гена FTO играет важную роль в наборе излишней массы тела и развитии ожирения. Носители AA-варианта этого полиморфизма имеют массу тела выше, чем носители AT- и TT-вариантов. Кроме того, у носителей генотипа AA, ведущих малоактивный образ жизни, выше риск набора лишней массы тела, чем у генотипов AT и TT. Выявлено, что генотипы однонуклеотидного полиморфизма rs9939609 гена FTO среди жителей Санкт-Петербурга распределяются следующим образом: TT-генотип – 31,48%, TA-генотип – 42,59%, AA-генотип – 25,93%. При этом встречаемость генотипов среди мужчин составляет: TT-генотип – 38,84%, AT-генотип – 42,11%, AA-генотип – 21,06%. Среди женщин: TT-генотип – 28,67%, AT-генотип – 42,88%, AA-генотип – 28,67%. Статистически значимой разницы между распределением генотипов по полу не выявлено. До начала программы снижения массы тела антропометрические показатели у носителей генотипов AA, AT и TT достоверно не различались. Установлено, что у носителей хотя бы одного A-аллеля при соблюдении диеты снижение массы тела более выражено, чем у носителей TT-генотипа. Увеличение физической активности при соблюдении диеты нивелирует различия в степени изменения антропометрических показателей между носителями разных генотипов.

Ключевые слова: ген жировой массы и ожирения связанного с ним, однонуклеотидный полиморфизм, абдоминальное ожирение, снижение массы тела, физическая активность, A-аллель, AT-генотип, TT-генотип.

Введение. Увеличение количества людей, страдающих от излишней массы тела и ожирения в последние годы является одной из серьезных проблем здравоохранения во многих странах. Ожирение является фактором риска для развития таких заболеваний, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, атрозы, заболевания органов пищеварения, злокачественных новообразований, нарушений психосоциального статуса [2]. Особенно часто такие осложнения развиваются у людей, страдающих абдоминальным ожирением (АО) – накоплением избыточной жировой массы в районе живота. 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 [7]. Существенный вклад в набор излишней массы тела вносят однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов – отличия последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) размером в один нуклеотид. Одним из важных и наиболее изучаемых на

данный момент ОНП является rs9939609, при котором в первом интроне гена fat mass and obesity associated (FTO) (16 хромосома, позиция 53820527) могут присутствовать либо тимин, либо аденин [1]. У людей, гомозиготных по AA аллелю, масса тела в среднем на 3 кг больше, чем у людей без такой однонуклеотидной замены [4]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных данному ОНП, до сих пор нет четкого понимания механизма его влияния на набор излишней массы тела. Высказывались предположения, что аллельный вариант ОНП rs9939609 связан с такими расстройствами пищевого поведения, как переедание, предпочтение более энергетически богатой пищи, а также лучшей усвояемостью полученной из нее энергии.

На настоящий момент в литературе описано лишь небольшое количество исследований, посвященных связи аллельного варианта ОНП rs9939609 гена FTO и выраженности изменения антропометрических параметров у людей, соблюдающих диету. Данные этих работ весьма противоречивы. Некоторые исследователи отмечают самое большое снижение массы тела, ОТ и ОБ у носителей AA-генотипа, другие [6; 9] сообщают что, напротив, у людей с генотипом AA масса тела снижается меньше, чем у лиц с генотипами AT и

ТТ. T.D. Müller et al. [8] связь генотипа с изменениями антропометрических параметров не выявили. Возможно, такая вариабельность результатов может быть объяснена разными сроками программ похудения и различиями в типе использованной диеты. Следовательно, данные об успешности программ снижения массы тела при помощи диеты у носителей разных вариантов генотипа FTO противоречивы, что требует дополнительных исследований.

Связь физической активности и аллельного варианта ОНП rs9939609 гена FTO также изучена недостаточно. Известно, что аллельный вариант ОНП rs9939609 не влияет на поведение, связанное с физической активностью. Носители генотипа АА проявляют такой же уровень спонтанной физической активности, как и носители вариантов АТ и ТТ [5]. Тем не менее, физическая активность может уменьшить риск развития ожирения у носителей А-аллеля. При этом у носителей генотипа АА, ведущих малоактивный образ жизни, выше риск набора лишней массы тела, чем у генотипов АТ и ТТ [3].

Цель исследования. Выявить наличие ассоциаций ОНП rs9939609 гена FTO с успешностью различных программ снижения массы тела у жителей Санкт-Петербурга, страдающих АО.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. 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 II–III стадии, II–IV функционального класса; пороки сердца; ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия напряжения в анамнезе; 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. Всего было обследовано 54 человека (19 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст составил $42,78 \pm 0,88$ лет). Все пациенты

случайным образом были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты, в течение шести месяцев придерживавшиеся сбалансированной гипокалорийной диеты, во 2-ю – пациенты, соблюдавшие такую же диету и дополнительно получавшие аэробные физические нагрузки. Участники контрольной группы соответствовали участникам группы сравнения по полу и возрасту. Всем обследуемым выполнена регистрация антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)) как в начале исследования, так и через 6 месяцев после начала программы снижения массы тела. 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 [10]. При АО это соотношение у мужчин более 0,9, а у женщин – более 0,8. После определения массы тела и роста пациентов вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$ИМТ = \frac{масса\ тела, кг}{рост, см^2}$$

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

Для определения ОНП rs9939609 гена FTO проводилось выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови модифицированным способом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли, используя полимеразную цепную реакцию с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием аллель-специфичных праймеров фирмы «Applied Biosystems» (Соединенные Штаты Америки – США) на амплификаторе «Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System» (США). Для анализа полученных данных использовали программу IBM SPSS Statistics версии 22.0.0.0 («IBM Corporation», США). 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 помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 . Поскольку распределение полученных данных отличалось от нормального, для сравнения численных параметров двух групп (ИМТ, ОТ, ОБ) использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что генотипы ОНП rs9939609 гена FTO распределились следующим образом: ТТ-генотип – 17 (31,48%) человек, ТА-генотип – 23 (42,59%) человека, АА-генотип – 14 (25,93%) человек. При этом встречаемость генотипов среди мужчин составила: ТТ-генотип – 7 (38,84%) человек, АТ-генотип – 8 (42,11%) человек,

АА-генотип – 4 (21,06%) человека. Среди женщин: ТТ-генотип – 10 (28,67%) человек, АТ-генотип – 15 (42,88%) человек, АА-генотип – 10 (28,67%) человек. Статистически значимой разницы между распределением генотипов по полу не выявлено ($\chi^2=0,538$; $p=0,76$). В 1-й группе распределение генотипов было следующим: ТТ-генотип – 6 (24%) человек, ТА-генотип – 12 (48%) человек, АА-генотип – 7 (28%) человек. Во 2-й группе генотипы распределились так: ТТ-генотип – 11 (37,93%) человек, ТА-генотип – 11 (37,93%) человек, АА-генотип – 7 (24,14%) человек. Статистически значимой разницы между распределением генотипов также не выявлено ($\chi^2=1,224$; $p=0,54$). До начала программы снижения массы тела антропометрические показатели у носителей генотипов АА, АТ и ТТ достоверно не различались.

Установлено, что у пациентов 1-й группы (носителей хотя бы одного А-аллеля) показатели ОТ, массы тела и ИМТ снижались больше по сравнению с носителями генотипа ТТ (табл. 1).

Таблица 1

Изменение антропометрических показателей у носителей разных аллельных вариантов ОНП rs9939609 гена FTO при соблюдении диеты (1-я группа)

Показатель	Генотип		p=
	АА+АТ	ТТ	
ОТ, см	4,68±1,25	0,2±0,1	0,01
ОТ, %	4,45±1,16	0,3±0,45	0,01
Масса тела, кг	5,37±1,37	0,2±0,2	0,05
Масса тела, %	5,75±1,4	0,19±0,18	0,05
ИМТ, у. е.	1,7±0,43	0,06±0,06	0,05

В целом, достоверно большее снижение этих показателей было выявлено среди женщин 1-й группы (табл. 2). В силу небольшого количества мужчин в 1-й группе, статистически достоверно провести анализ изменения антропометрических параметров в зависимости от генотипа среди них было невозможно.

Во 2-й группе (носителей хотя бы одного А-аллеля) также наблюдалась тенденция к более выраженному снижению массы тела, уменьшению ОТ и ИМТ, но ста-

Таблица 2

Изменение антропометрических показателей у носителей разных аллельных вариантов ОНП rs9939609 гена FTO при соблюдении диеты у женщин (1-я группа)

Показатель	Генотип		p=
	АА+АТ	ТТ	
ОТ, см	3,23±1,01	0,2±0,5	0,03
ОТ, %	3,25±1,0	0,2±0,45	0,01
Масса тела, кг	4,77±1,5	0,25±0,25	0,05
Масса тела, %	5,29±1,53	0,24±0,24	0,05
ИМТ, у. е.	1,6±0,51	0,075±0,075	0,05

тистически значимых различий обнаружить не удалось как во всей группе, так и отдельно у мужчин и женщин данной группы (табл. 3 и 4).

Выявлено, что у носителей А-аллеля при соблюдении диеты масса тела снижалась больше, чем у носителей ТТ-генотипа. Увеличение физической активности при соблюдении диеты нивелировало различия в степени изменения антропометрических показателей между носителями разных генотипов.

Показано, что успешность снижения массы тела у жителей Санкт-Петербурга, соблюдающих диету, зависит от генотипа ОНП rs9939609 гена FTO, а физическая активность не только уменьшает риск развития ожирения у носителей А-аллеля, но и в целом нивелирует влияние генотипа ОНП rs9939609 гена FTO на скорость снижения массы тела у пациентов.

Заключение. Установлено, что в популяции жителей Санкт-Петербурга, являющимися носителями А-аллеля ОНП rs9939609 гена FTO, при соблюдении диеты снижение массы тела выражено больше. При этом физическая нагрузка устраняет различия в потере массы тела у лиц с разными генотипами этого однонуклеотидного полиморфизма.

Таблица 3

Изменение антропометрических показателей у носителей разных аллельных вариантов ОНП rs9939609 гена FTO при соблюдении диеты и увеличении уровня физической активности (2-я группа)

Показатель	Генотип		p=
	АА+АТ	ТТ	
ОТ, см	8,5±1,19	7,45±1,5	0,72
ОТ, %	8,82±1,3	7,15±1,4	0,53
Масса тела, кг	8,28±1,59	4,59±1,11	0,14
Масса тела, %	9,52±1,84	5,03±1,28	0,11
ИМТ, у. е.	2,7±0,56	1,42±0,34	0,16

Таблица 4

Изменение антропометрических показателей у носителей разных аллельных вариантов ОНП rs9939609 гена FTO у мужчин (женщин) 2-й группы при соблюдении диеты и увеличении уровня физической активности

Показатель	Генотип		p=
	АА+АТ	ТТ	
ОТ, см	7,66±2,32 (8,9±1,42)	8,83±0,83 (5,8±3,17)	0,52 (0,12)
ОТ, %	7,2±2,14 (9,63±1,64)	8,2±0,81 (5,89±3,02)	0,69 (0,13)
Масса тела, кг	4,98±1,74 (9,93±2,11)	5,83±1,25 (3,1±1,9)	0,63 (0,06)
Масса тела, %	5,12±1,71 (11,72±2,42)	5,87±1,2 (4,02±2,53)	0,69 (0,08)
ИМТ, у. е.	1,6±0,53 (3,25±0,77)	1,75±0,34 (1,02±0,62)	0,69 (0,06)

Литература

1. Батулин, А.К. Изучение полиморфизма rs 9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением / А.К. Батулин [и др.] // Вопросы питания. – 2011. – Т. 80. № 3. С. – 13–7.
2. Бессен, Д.Г. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение / Д.Г. Бессен, Р. Кушнер. – М.: Бином, 2004. – 240 с.
3. Andreasen, C.H. 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.
4. Frayling, T.M. 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. 889–94.
5. Liu, G. 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.
6. Luis, D.A. The rs9939609 gene variant in FTO modified the metabolic response of weight loss after a 3-month intervention with a hypocaloric diet / D.A. Luis [et al.] // J. Investig. Med. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 22–6.
7. 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. 325–51.
8. Müller, T.D. "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 [et al.] // BMC Med. Genet. – 2008. – Vol. 9. – P. 85.
9. Reinehr, T. Aggravating effect of INSIG2 and FTO on overweight reduction in a one-year lifestyle intervention / T. Reinehr [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2009. – Vol. 94, № 12. – P. 965–967.
10. 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. – Vol. 4, № 1. – P. 20–34.

N.A. Korelskaya, E.A. Bazhenova, A.V. Berezina, N.V. Hromova, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich

Influence of variants of common rs9939609 single nucleotide polymorphism in FTO gene on Saint-Petersburg residents' weight reduction

Abstract. We describe the influence of allelic variants of the single nucleotide polymorphism rs9939609 gene in fat mass and obesity associated (FTO), the dynamics of weight loss in St. Petersburg residents with obesity who use various weight loss programs. It is known that the common rs9939609 single-nucleotide polymorphism in the FTO gene plays an important role in the weight gain and obesity development. AA-variant carriers have higher body weight than people with AT and TT variants. It is known that AA-carriers with sedentary lifestyle have higher risk of excess weight gain. However, the problem of rs9939609 variant effect on the anthropometric parameters changes in people participating in various weight reduction programs is not sufficiently studied. It was revealed that the genotypes of rs9939609 single nucleotide polymorphism of the FTO gene among the residents of St. Petersburg as follows: TT genotype – 31,48% TA genotype – 42,59% AA genotype – 25,93%. Thus genotypes among men is: TT genotype of -38,84%, AT genotype – 42,11% AA genotype – 21,06%. Among women: TT genotype – 28,67%, AT genotype – 42,88%, the AA genotype – 28,67%. A statistically significant difference between the distribution of genotypes were found on the floor. Prior to the program of weight loss anthropometric indices in carriers of genotypes AA, AT and TT did not differ significantly. It was found that the carriers of at least one A-allele when on diet showed more profound weight reduction than people with TT genotype. Combination of increased physical activity with diet attenuates the differences in anthropometric parameters improvement between rs9939609 genotypes.

Key words: the fat mass and obesity associated gene, single-nucleotide polymorphism, abdominal obesity, weight loss, physical activity, A-allele, AT- genotype, TT- genotype.

Контактный телефон: e-mail: nkorelskaia@mail.ru