

Ассоциация rs9939609 гена *FTO* с фенотипами ожирения у женщин

В.Н. Максимов ✉, С.В. Минних, Ю.В. Иванова, Е.С. Шабанова, О.Д. Рымар, С.К. Малютина

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить ассоциацию rs9939609 гена *FTO* с различными фенотипами ожирения, его отдельными параметрами, некоторыми факторами риска в выборке женщин 45–69 лет из европеоидной городской популяции.

Дизайн. Поперечное когортное исследование.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе популяционной выборки проекта HAPIEE, возраст участниц — 45–69 лет ($n = 1036$). Сформированы группы женщин, отобранных по индексу массы тела (ИМТ) с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения. Выделение ДНК из крови производилось методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование rs9939609 гена *FTO* выполнено методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов и ПЦР в режиме реального времени (TaqMan зонды). Проанализирована частота генотипов в группах с различным ИМТ, при разных индексах округлости тела (ИОТ), окружностях талии и бедер; при морбидном ожирении (МО) и абдоминальном ожирении (АО).

Результаты. При сравнении частот аллеля А (генотипов АА и АТ) и генотипа ТТ в группах с разными ИМТ получены значимые различия ($p = 0,007$). Самая высокая частота генотипа ТТ (38,5%) была в группе женщин с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², самая низкая (23,5%) — с ИМТ от 35 до 39,9 кг/м². В этой же группе чаще всего встречался генотип АА. Частота носительства генотипа АТ нелинейно возрастала с увеличением ИМТ. Статистическая значимость различий в ИМТ между носительницами разных генотипов по тесту Краскела — Уоллиса — менее 0,001. Существенные различия также наблюдались по окружностям талии ($p = 0,001$) и бедер ($p < 0,001$) — наименьшие у носительниц генотипа ТТ. При унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту отношение шансов (ОШ) наличия МО при носительстве генотипа АА — 1,80 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,09–2,95; $p = 0,021$), при генотипе АТ — 1,82 (95% ДИ: 1,23–2,68; $p = 0,002$), при генотипе ТТ — 0,56 (95% ДИ: 0,39–0,81; $p = 0,002$). При унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту значимость носительства генотипа ТТ как условно протективного фактора в отношении развития МО (ОШ = 0,56; 95% ДИ: 0,34–0,91; $p = 0,021$) и АО (ОШ = 0,65; 95% ДИ: 0,45–0,94; $p = 0,023$) сохранилась, как и повышенная вероятность АО у носительниц генотипа АТ (ОШ = 1,53; 95% ДИ: 1,15–2,02; $p = 0,003$) и генотипа АА (ОШ = 1,54; 95% ДИ: 1,06–2,23; $p = 0,023$).

Заключение. Носительство аллеля А rs9939609 гена *FTO* является важным фактором, ассоциированным с различными фенотипами ожирения у женщин. Ввиду многообразия факторов, связанных с ожирением, необходимо продолжать исследования в этой области для разработки эффективных персонализированных профилактических и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: вариант нуклеотидной последовательности, ожирение, морбидное ожирение, абдоминальное ожирение, индекс округлости тела, ген *FTO*, rs9939609, индекс массы тела.

Для цитирования: Максимов В.Н., Минних С.В., Иванова Ю.В., Шабанова Е.С., Рымар О.Д., Малютина С.К. Ассоциация rs9939609 гена *FTO* с фенотипами ожирения у женщин. Доктор.Ру. 2025;24(4):43–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-43-50

Association of rs9939609 of the *FTO* Gene with Obesity Phenotypes in Women

V.N. Maksimov ✉, S.V. Minnikh, Yu.V. Ivanova, E.S. Shabanova, O.D. Rymar, S.K. Malyutina

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the association of rs9939609 of the *FTO* gene with various obesity phenotypes, its individual parameters, and some risk factors in a sample of women

Design. Cross-sectional cohort study.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the population sample of the HAPIEE project, the age of the participants was — 45–69 years ($n = 1036$). Groups of women were formed, selected by body mass index (BMI) using the criteria of the World Health Organization. DNA was isolated from blood using the phenol-chloroform extraction method. Genotyping of the rs9939609 gene *FTO* was performed using polymerase chain reaction (PCR) with restriction fragment length polymorphism and real-time PCR (TaqMan probes). The frequency of genotypes in groups with different BMI, with different body roundness indexes (BRI), waist and hip circumference; with morbid obesity (MO) and abdominal obesity (AO) was analyzed.

Results. When comparing the frequencies of the A allele (AA and AT genotypes) and the TT genotype in groups with different BMIs, significant differences were obtained ($p = 0.007$). The highest frequency of the TT genotype (38.5%) was in the group of women with a BMI of 18.5 to 24.9 kg/m², the lowest (23.5%) — with a BMI of 35 to 39.9 kg/m². In this group the AA genotype was most common. The frequency of carriage of the AT genotype increased nonlinearly with increasing BMI. The statistical significance of differences in BMI between carriers of different genotypes according to the Kruskal — Wallis — test is less than 0.001. Significant differences were also observed in waist ($p = 0.001$) and hip ($p < 0.001$) circumferences — the smallest in carriers of the TT genotype. In univariate logistic regression analysis with age-adjusted adjustment, the odds ratio (OR) of having MO in the AA genotype — 1.80 (95% confidence interval (CI): 1.09–2.95; $p = 0.021$), in the AT genotype — 1.82 (95% CI: 1.23–2.68; $p = 0.002$), and in the TT genotype — 0.56 (95% CI: 0.39–0.81; $p = 0.002$). In the univariate

✉ Максимов Владимир Николаевич / Maksimov, V.N. — E-mail: medik11@mail.ru

logistic regression analysis with age-adjusted analysis, the significance of the TT genotype carriage as a conditionally protective factor in relation to the development of MO (OR = 0.56; 95% CI: 0.34–0.91; $p = 0.021$) and AO (OR = 0.65; 95% CI: 0.45–0.94; $p = 0.023$) was preserved, as was the increased probability of AO in carriers of the AT genotype (OR = 1.53; 95% CI: 1.15–2.02; $p = 0.003$) and AA genotype (OR = 1.54; 95% CI: 1.06–2.23; $p = 0.023$).

Conclusion. Carriage of the A allele of rs9939609 of the *FTO* gene is an important factor associated with various obesity phenotypes in women. Due to the diversity of factors associated with obesity, it is necessary to continue research in this area to develop effective personalized preventive and therapeutic strategies.

Keywords: nucleotide sequence variant, obesity, morbid, abdominal, body roundness index, *FTO* gene, rs9939609, body mass index.

For citation: Maksimov V.N., Minnikh S.V., Ivanova Yu.V., Shabanova E.S., Rymar O.D., Malyutina S.K. Association of rs9939609 of the *FTO* gene with obesity phenotypes in women. Doctor.Ru. 2025;24(4):43–50. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-4-43-50

ВВЕДЕНИЕ

Ген *FTO* (OMIM 610966, fat mass and obesity-associated gene — старое название, alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase — новое название) был впервые идентифицирован как связанный с ожирением в 2007 году; rs9939609 является одним из наиболее часто изучаемых вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в этом гене в контексте генетической предрасположенности к ожирению, особенно у женщин.

Ввиду существования глобальной проблемы ожирения и рисков для здоровья, связанных с ним, понимание роли этого ВНП представляется важным. Первые исследования, такие как работа Т.М. Frayling и соавт. (2007), продемонстрировали, что носительство аллеля А rs9939609 ассоциировано с повышенным индексом массы тела (ИМТ) и предрасположенностью к ожирению как у детей, так и у взрослых [1].

Аллель А rs9939609 связан с повышенным риском ожирения, гиперхолестеринемией, изменением пищевого поведения, в частности с повышенным потреблением калорий и предпочтением продуктов с высоким содержанием жиров [2–4]. Предполагается, что *FTO* влияет на экспрессию генов, участвующих в адипогенезе и термогенезе, а также на регуляцию аппетита через гипоталамус.

В эксперименте на мышах показано, что гипоталамический *FTO* способствует развитию резистентности к лептину у мышей, вызванной диетой с высоким содержанием жиров, за счет повышения экспрессии *CX3CL1* [5]. Другие исследования подтвердили, что взаимодействие rs9939609 и пищевых привычек может существенно воздействовать на риск ожирения у женщин [6].

У женщин в постменопаузе rs9939609 влияет на риск развития метаболического синдрома, ожирения и связанных с ним заболеваний [7]. Это, в свою очередь, может повышать вероятность сахарного диабета 2 типа.

Данный ВНП в гене *FTO* ассоциирован с уровнями липидов и других метаболических параметров у европеоидных женщин в выборке из городской популяции в возрасте 25–35 лет [2]. Исследователи подчеркивают необходимость детального изучения метаболических путей, связанных с *FTO*, и их воздействия на здоровье женщин в разных возрастных группах.

В метаанализах, проведенных в 2021 и 2024 годах, представлены обширные данные об ассоциации между ВНП в гене *FTO* и ожирением в различных популяциях и странах [8] с разным уровнем дохода [9]. С одной стороны, полученные результаты подчеркивают универсальность влияния *FTO* на ожирение, несмотря на расовые и этнические различия, с другой — показывают, что различия все же существуют, так, риск ожирения на один аллель риска увеличивается в 1,25 раза в популяции Азии и в 1,15 раза в Индии, что может быть учтено при разработке новых стратегий профилактики и терапии.

Влияние rs9939609 на ожирение различной степени у женщин также изучается. Хотя большинство исследований

сконцентрированы на общей связи с ожирением, некоторые авторы указывают на возможное дифференцированное влияние полиморфизма в зависимости от степени ожирения [10]. Дальнейшие исследования необходимы для более точного определения этой связи.

При ассоциативных исследованиях крайне важно однозначное определение фенотипа, с которым планируется проводить анализ ассоциаций. Однако на практике это сделать очень непросто, даже для качественных фенотипов, то есть фенотипов-событий (инфаркта, инсульта, тромбоза и др.) [11]. Еще сложнее ситуация с количественными фенотипами (ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией и др.). Не существует однозначно правильных подходов к определению таких фенотипов. Одним из выходов в подобной ситуации может быть комплексный подход — исследование ассоциации изучаемого ВНП с доступными для анализа целыми фенотипами, отдельными фенотипическими признаками и факторами риска. Конечно, такой подход весьма трудоемок, но он дает уверенность в значимости полученных результатов, в их неслучайном характере, позволяет отобрать наиболее надежные, показавшие ассоциацию ВНП не только с основным патологическим фенотипом, но и с отдельными фенотипическими признаками и факторами риска, что способствует лучшему пониманию роли этого ВНП в изучаемом патологическом процессе, в данном случае — в ожирении.

Помимо степени ожирения, оцениваемой по ИМТ, изучают морбидное ожирение (МО), абдоминальное ожирение (АО), индекс округлости тела (ИОТ), метаболически здоровое и нездоровое ожирение [12].

Глобальная комиссия предлагает кардинально пересмотреть диагностику ожирения, разделив его на доклиническое и клиническое. Клиническое ожирение определяется как хроническое системное заболевание, связанное с изменениями в функции органов из-за избыточного жира. Данное состояние требует лечения, чтобы предотвратить дальнейшие осложнения, такие как сердечные заболевания или почечная недостаточность. При доклиническом ожирении имеется избыточный жир, но функции органов не страдают. Оно связано с повышенным риском клинического ожирения и других неинфекционных заболеваний (сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых болезней).

Глобальная комиссия рекомендует использовать ИМТ как начальный скрининговый инструмент, но также предлагает другие параметры, такие как окружность талии (ОТ), или измерение количества жира в организме для более точной диагностики. У людей с очень высоким ИМТ ($> 40 \text{ кг/м}^2$) клиническое ожирение диагностируется без дополнительных тестов.

Клиническое ожирение характеризуется наличием явных нарушений функций органов или значительными ограничениями в повседневной жизни, которых нет при доклиническом ожирении.

Стратегии вмешательства должны быть профилактическими при доклиническом ожирении и терапевтическими при клиническом. Комиссия подчеркивает необходимость разработки подходов, направленных на лечение ожирения как заболевания. Важно своевременно диагностировать ожирение и начинать лечение. Это позволит улучшить его результаты и снизить стигматизацию людей, страдающих от ожирения [13].

Цель исследования — изучить ассоциацию rs9939609 гена *FTO* с различными фенотипами ожирения, его отдельными параметрами, некоторыми факторами риска в выборке женщин 45–69 лет из европеоидной городской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе работы были сформированы группы женщин, подобранных по ИМТ с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): до 18,5 кг/м² — 27, 18,5–24,9 кг/м² — 470, 25–29,9 кг/м² — 117, 30–34,9 кг/м² — 107, 35–39,9 кг/м² — 115, 40 кг/м² и более — 200 пациенток. Исследование проводилось на базе популяционной выборки, сформированной в ходе работы по проекту Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (HAPIEE) [14]. Этот проект представлял собой одномоментное эпидемиологическое обследование взрослого населения в двух административных районах г. Новосибирска (Октябрьском и Кировском). Жители данных районов типичны для Новосибирска по национальному и возрастному составу, занятости. Миграция в районах невысока и соответствует общегородской миграции. Каждый участник подписывал информированное согласие на обследование, забор и исследование биологических материалов, в том числе молекулярно-генетическое.

Жителей приглашали при помощи адресной рассылки информационных писем. Процент отзыва на момент завершения исследования составил 61,8%, что соответствует европейским нормам для подобных исследований.

В программу обследования входило анкетирование: ФИО, возраст, пол, национальность, семейное положение, образование, профессия с занесением данных в индивидуальную карту пациента, сведения о наличии вредных привычек. Проводились опрос каждого участника, касающийся медицинского анамнеза (хронические заболевания, лечение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, липидные нарушения), оценка потребления алкоголя, социально-экономических параметров, а также измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, антропометрических показателей (роста, массы тела, ОТ, окружности бедер), фиксировался статус курения.

Количественные переменные, такие как употребление алкоголя и статус курения, оценивались в баллах.

В программу обследования входили и сбор жалоб, объективный осмотр по органам и системам с занесением данных в индивидуальную карту пациента. АД измерялось на правой руке в положении сидя после десятиминутного отдыха, по методике ВОЗ (1980), с интервалом в 5 минут. Результаты первого и второго измерений с точностью до 2 мм рт. ст. записывались в анкету, после чего вычислялось среднее арифметическое двух измерений. Электрокардиограмму покоя регистрировали в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 6-канальном электрокардио-

графе с последующей оценкой двумя независимыми кодировщиками по Миннесотскому коду.

Заполнялась анкета по регистрации сердечно-сосудистых заболеваний (Rose). Анкетирование осуществлял сертифицированный по проведению скрининговых обследований врач-кардиолог. В карту пациента заносились следующие данные: систолическое АД (САД)₁, диастолическое АД (ДАД)₁, пульсовое АД₁, САД₂, ДАД₂, пульсовое АД₂, САД₃, ДАД₃, пульсовое АД₃, рост, масса, рост сидя, высота кресла, ОТ, окружность бедер, данные лабораторных исследований, время последнего приема пищи (часы и минуты).

Кровь для исследования брали минимум через 12 часов после последнего приема пищи. Забор крови производили из локтевой вены вакутейнером. Уровни холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли с помощью стандартного ферментативного анализа в лаборатории клинической биохимии НИИ терапии и профилактической медицины.

Для измерения массы тела использовались медицинские рычажные весы. Весы устанавливались на твердую поверхность без мягкого покрытия. Для измерения массы тела обследуемые снимали обувь и верхнюю одежду и вставляли на центр платформы. Точность измерения массы тела — до 0,1 кг.

Рост измеряли при помощи ростомера, точность измерения — до 0,5 см. Измерение проводилось после снятия обуви; пятки, плечи и затылок касались ростомера, а глазная ось располагалась горизонтально, при этом верхний край наружного слухового отверстия находился на одном уровне с нижним краем глазницы. Планка ростомера устанавливалась на уровне самой верхней точки головы перпендикулярно стене.

Для характеристики массы тела использовали индекс Кетле.

Возраст участников — 45–69 лет. В настоящий анализ взяты только женщины. Так как в исходные группы входило много женщин, необходимое количество на 1-м этапе анализа нами отобрано с помощью таблиц случайных чисел (более 500). На 2-м этапе для повышения мощности исследования к ним присоединили дополнительных участниц в группы с нормальным ИМТ и МО (ИМТ 40 кг/м² и более) (также с использованием таблиц случайных чисел для отбора). Всего в анализ взяты 1036 женщин, средний возраст — 54,80 ± 7,36 года.

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Измерение концентрации ДНК, соотношений 260 нм/280 нм и 260 нм/230 нм выполнялось на спектрофотометре Epoch (производитель — BioTek, США) с последующим выравниванием концентрации ДНК до 50 нг/мкл. Генотипирование rs9939609 гена *FTO* осуществлялось методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов и ПЦР в режиме реального времени (TaqMan зонды). Результаты генотипирования внесены в базу данных. Проведен статистический анализ полученных результатов. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди — Вайнберга (Chi-squared = 0,001). Расчет выполнен в онлайн-калькуляторе¹.

Проведен анализ частот генотипов в группах с различными ИМТ и ИОТ, при МО (ИМТ 40 кг/м² и более) и АО. При МО и АО выполнен унивариантный логистический регрессионный анализ с включением в модель возраста. Средние ИМТ в группах носительниц разных генотипов изучаемого ВНП сравнивали с помощью теста Краскела — Уоллиса с

¹ Calculator of Hardy — Weinberg equilibrium. URL: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/> (дата обращения — 25.04.2025).

определением медианы, 25-го и 75-го квартилей. Кроме того, планировали провести анализ ассоциаций с метаболически здоровым и нездоровым ожирением.

Под метаболически здоровым ожирением (МЗО) в целом понимается отсутствие компонентов метаболического синдрома у человека с ожирением. Не существует общепринятого определения МЗО [15], однако, согласно российским рекомендациям, критерии метаболического синдрома включают АО (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) в сочетании минимум с двумя из следующих четырех факторов:

- 1) повышение концентрации ТГ $> 1,7$ ммоль/л, снижение уровня ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин;
- 2) повышение АД — САД > 130 мм рт. ст. и/или ДАД > 85 мм рт. ст.;
- 3) повышение уровня глюкозы венозной крови $> 5,6$ ммоль/л натощак;
- 4) выявленный ранее сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе.

В различных исследованиях приводится более 30 определений МЗО. В основном МЗО определяется при наличии двух или менее из пяти компонентов метаболического синдрома

(высокие САД и ДАД, высокая концентрация ТГ в плазме, низкая концентрация ЛПВП, высокий уровень глюкозы в крови натощак и ОТ > 102 см у мужчин и 88 см у женщин) либо при отсутствии или наличии одного аномального компонента без учета ОТ.

Однако существует большой разброс в отношении критериев классификации МЗО и конкретных значений отсечения для каждого параметра [16]. Это многообразие воззрений серьезно затрудняет анализ данных. Проведение анализа для всех возможных комбинаций приведет к получению большого объема сложно интерпретируемых первичных результатов.

Более интересной и обоснованной, на наш взгляд, стала идея проверить ассоциацию изучаемого ВНП с ИОТ [17]. ИОТ включает ОТ, которая является важным показателем накопления жира на животе, поэтому он лучше отражает изменения формы тела и распределение жира. В исследовании, опубликованном в 2024 году, показана U-образная связь этого показателя со смертностью от всех причин [18].

Ввиду отсутствия общепринятых норм по ИОТ при анализе был использован подход X. Zhang и соавт. (2024), то есть деление исследуемой группы на квинтили ИОТ, дополнительно проведен анализ с делением на терцили и децили. Нами оценены ассоциации rs9939609 с некоторыми доступными в нашей базе данных критериями диагностики ожирения, рекомендованными Глобальной комиссией [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия по частоте генотипов rs9939609 гена *FTO* в группах женщин, разделенных по ИМТ, не достигали статистической значимости ($p = 0,074$) при анализе по таблицам сопряженности (*рис.*). Однако при сравнении частот аллеля А (генотипов АА и АТ) и генотипа ТТ получены значимые различия ($p = 0,007$).

Самая высокая частота генотипа ТТ (38,5%) была в группе женщин с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², самая низкая (23,5%) — с ИМТ от 35 до 39,9 кг/м². В этой же группе чаще всего встречался генотип АА. Частота носительства генотипа АТ нелинейно возрастала с увеличением ИМТ (см. *рис.*).

Согласно результатам описательной статистики по ИМТ в группах носительниц разных генотипов rs9939609 гена *FTO*, наименьший средний ИМТ оказался в группе носительниц генотипа ТТ (28,74 кг/м²), у гетерозигот АТ — 30,88 кг/м², у гомозигот АА — наибольший (31,43 кг/м²) (*табл. 1*). Статистическая значимость различий в ИМТ между носительницами разных генотипов по тесту Краскела — Уоллиса — менее 0,001. Значимые различия также получены по ОТ ($p = 0,001$) и окружности бедер ($p < 0,001$) — наименьшие у носительниц генотипа ТТ.

Различия по частотам генотипов между женщинами с нормальным ИМТ и МО статистически значимы ($p = 0,008$)

Рис. Частота генотипов rs9939609 гена *FTO* в группах женщин с разным индексом массы тела (ИМТ) ($n = 1036$)

Fig. Frequency of rs9939609 genotypes of the *FTO* gene in groups of women with different body mass index ($n = 1036$)

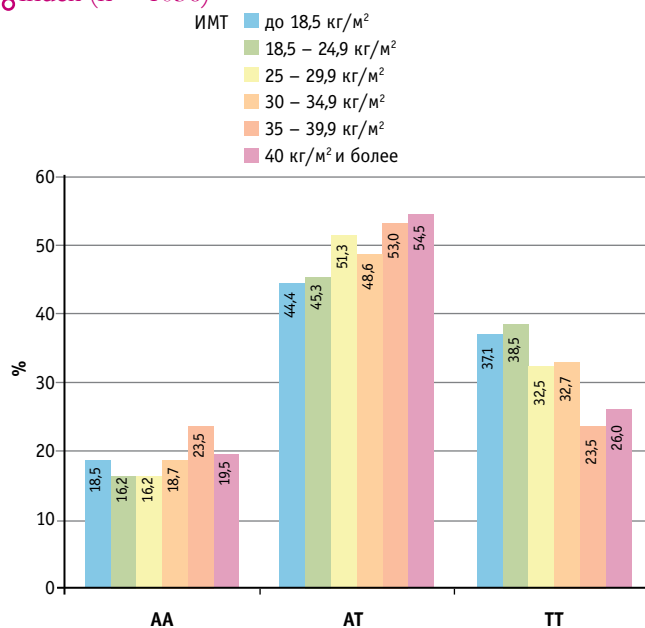


Таблица 1. Описательная статистика по индексу массы тела (ИМТ) в группах носительниц разных генотипов rs9939609 гена *FTO* ($n = 1036$)

Table 1. Descriptive statistics on body mass index in groups of carriers of different genotypes of rs9939609 genotype of *FTO* gene ($n = 1036$)

Генотип	Средний ИМТ, кг/м ²	Среднеквадратичное отклонение	Процентили		
			25-й	50-й (медиана)	75-й
АА	31,43	8,25	24,02	30,01	39,01
АТ	30,88	8,75	23,80	27,83	37,89
ТТ	28,74	8,14	23,06	24,62	33,44

при анализе по таблицам сопряженности. Отношение шансов (ОШ) обнаружить носительницу генотипа АТ в группе с М0 составляет 1,45 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,04–2,06; $p = 0,035$). При унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту ОШ наличия М0 при носительстве генотипа АА — 1,80 (95% ДИ: 1,09–2,95; $p = 0,021$), при генотипе АТ — 1,82 (95% ДИ: 1,23–2,68; $p = 0,002$). ОШ обнаружить носительницу аллеля А в группе с М0 составляет 1,38 (95% ДИ: 1,09–1,75; $p = 0,008$), носительницу генотипа ТТ — 0,56 (95% ДИ: 0,39–0,81; $p = 0,002$) (табл. 2).

При унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту значимость носительства генотипа ТТ как условно протективного фактора в отношении развития М0 сохранилась: ОШ = 0,56 (95% ДИ: 0,34–0,91; $p = 0,021$).

Различия по частоте генотипов между женщинами с А0 и без него статистически значимы ($p = 0,014$) при анализе по таблицам сопряженности. Носительство генотипа АТ повышает вероятность наличия А0: ОШ = 1,30 (95% ДИ: 1,01–1,67; $p = 0,047$). ОШ обнаружить носительницу генотипа ТТ в группе с А0 составляет 0,67 (95% ДИ: 0,52–0,88; $p = 0,004$) (табл. 3).

При унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту значимость носительства генотипа ТТ как условно протективного фактора в отношении развития А0 сохранилась (ОШ = 0,65; 95% ДИ: 0,45–0,94; $p = 0,023$), как и повышенная вероятность А0 у носительниц генотипа АТ (ОШ = 1,53; 95% ДИ: 1,15–2,02; $p = 0,003$).

Еще оказалось, что если при анализе по таблицам сопряженности различия по частоте генотипа АА между группами с А0 и без него не достигали статистической значимости, то при унивариантном логистическом регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту различия оказались значимыми, носительство генотипа АА повышало вероятность наличия А0 (ОШ = 1,54; 95% ДИ: 1,06–2,23; $p = 0,023$).

Таблица 2. Частота генотипов rs9939609 гена FTO в группах женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) и с морбидным ожирением, n (%)
Table 2. Frequency of rs9939609 genotypes of the FTO gene in groups of women with normal body mass index and morbid obesity, n (%)

Генотип	ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м ²	ИМТ ≥ 40 кг/м ²
АА + АТ	289 (61,5)	148 (74,0)
ТТ	181 (38,5)	52 (26,0)
Отношение шансов (95% доверительный интервал)	0,56 (0,39–0,81)	

Таблица 3. Частота генотипов rs9939609 гена FTO у женщин с абдоминальным ожирением и без него, n (%)
Table 3. Frequency of rs9939609 genotypes of the FTO gene in women with and without abdominal obesity, n (%)

Генотип	Окружность талии < 80 см	Окружность талии ≥ 80 см
АА	65 (16,5)	121 (18,8)
АТ	177 (44,9)	330 (51,4)
ТТ	152 (38,6)	191 (29,8)

Ввиду отсутствия общепринятых норм по ИОТ при анализе использовано деление исследуемой группы на квинтили по ИОТ, также дополнительно проведен анализ с делением на терцили и децили. При делении на терцили получено статистически значимое различие по частотам генотипов, $p = 0,019$ (табл. 4). В 3-м терциле выше доля женщин-носительниц генотипа АА и меньше доля носительниц генотипа ТТ, чем в 1-м терциле.

При делении на квинтили также выявлено статистически значимое различие по частотам генотипов, $p = 0,046$ (табл. 5). Наблюдалось снижение доли женщин-носительниц генотипа ТТ от 1-го квинтиля к 5-му (с 38,7 до 27,2%). В изменении частот генотипов АА и АТ от квинтиля к квинтилю зафиксированы разнонаправленные колебания, например частота генотипа АА выше во 2-м квинтиле, чем в 1-м и 3-м. В 3-м она даже ниже, чем в 1-м.

При делении на децили не найдены статистически значимые различия по частотам генотипов, $p = 0,192$ (табл. 6). Доля женщин-носительниц генотипа ТТ от 1-го дециля к 10-му снижалась, однако уже не столь однонаправленно, возможно, вследствие уменьшения размеров групп и появления случайных колебаний частот генотипов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании носительство аллеля А у женщин ассоциировано с повышенным ИМТ. Эти результаты полностью согласуются с литературными данными [1, 2, 9, 10]. Исследований, в которых бы сопоставлялась частота генотипов rs9939609 в разных подгруппах, разделенных по ИМТ, в таком широком диапазоне, как у нас, практически нет. С одной стороны, можно сказать, что изменения частот более или менее однонаправленные. С другой стороны, все-таки

Таблица 4. Частота генотипов rs9939609 гена FTO у женщин, разделенных на терцили по индексу округлости тела (ИОТ), n (%)
Table 4. Frequency of rs9939609 genotypes of the FTO gene in women divided into terciles according to body roundness index, n (%)

Генотип	Терцили ИОТ		
	1-й	2-й	3-й
АА	85 (16,3)	24 (15,9)	77 (21,3)
АТ	243 (46,5)	76 (50,3)	188 (51,9)
ТТ	195 (37,2)	51 (33,8)	97 (26,8)

Таблица 5. Частота генотипов rs9939609 гена FTO у женщин, разделенных на квинтили по индексу округлости тела (ИОТ), n (%)
Table 5. Frequency of rs9939609 genotypes of the FTO gene in women divided into quintiles according to the body roundness index, n (%)

Генотип	Квинтили ИОТ				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
АА	64 (15,7)	28 (19,0)	11 (13,1)	24 (23,8)	59 (20,1)
АТ	187 (45,6)	69 (47,0)	46 (54,8)	50 (49,5)	155 (52,7)
ТТ	159 (38,7)	50 (34,0)	27 (32,1)	27 (26,7)	80 (27,2)

Таблица 6. Частота генотипов rs9939609 гена *FTO* у женщин, разделенных на децили по индексу округлости тела (ИОТ), n (%)

Table 6. Frequency of rs9939609 genotypes of the *FTO* gene in women divided into deciles by body roundness index, (%)

Генотип	Квинтили ИОТ									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
AA	37 (15,5)	27 (15,7)	16 (17,0)	12 (22,6)	5 (13,8)	6 (12,5)	8 (17,4)	16 (29,1)	16 (18,1)	43 (20,9)
AT	104 (43,7)	83 (48,3)	48 (51,1)	21 (39,7)	20 (55,6)	26 (54,2)	23 (50,0)	27 (49,1)	51 (58,0)	104 (50,5)
TT	97 (40,8)	62 (36,0)	30 (31,9)	20 (37,7)	11 (30,6)	16 (33,3)	15 (32,6)	12 (21,8)	21 (23,9)	59 (28,6)

есть отклонения, так, при МО частота генотипа AA пусть и незначительно, но ниже, чем в группе с ИМТ 35–39,9 кг/м². Нельзя исключить, что с учетом возраста участниц исследуемой группы и связи такой степени ожирения с рядом тяжелых заболеваний, это снижение вызвано выбыванием носительниц данного генотипа ввиду повышенной смертности.

Мы провели дополнительный анализ распределения частоты генотипов по возрастным группам (до 50 лет, 50–54, 55–59, 60–64, 65 лет и старше), оказалось, что от младшей группы к старшей уменьшается доля носительниц генотипа AA (с 19,7 до 13,6%) и увеличивается доля носительниц генотипа TT (с 28,7 до 38,1%). В целом эта гипотеза подтверждается метаанализом, включающим 169 551 взрослого европеоида, в котором показано, что повышенный риск смерти носителей аллеля A не возникает как следствие плеiotропного действия гена, а реализуется через повышение ИМТ и ОТ [19].

В нашем исследовании наименьшие средние ИМТ и ОТ оказались в группе носительниц генотипа TT, а наибольшие — у гомозигот AA. Наибольший ИМТ у носительниц генотипа AA также обнаружен в польской популяционной выборке [10]. В Испании при анализе данных выборки из 1050 человек построили модель оценки влияния факторов на ИМТ, в итоговый вариант модели вошли такие факторы, как возраст, пол (женский пол повышает риск), уровень физической активности, потребление энергии и четыре аллеля риска, в том числе и аллель A rs9939609 гена *FTO* [20].

Эти результаты представляют особый интерес в контексте оценки влияния возраста: с увеличением возраста растет и ИМТ, носительство аллеля является независимым фактором риска, согласно испанским данным, несмотря на то что влияние этого аллеля с возрастом снижается, по мнению бразильских исследователей [21].

В нашем исследовании различия по частоте генотипов между группами женщин с нормальным ИМТ и МО статистически значимы ($p = 0,008$). ОШ обнаружить носительницу генотипов AA и AT и аллеля A в группе МО значимо повышено, что полностью согласуется с результатами, полученными как в европеоидных, так и в монголоидных популяциях, в частности у китайцев хань [22].

В исследуемых нами группах женщин с АО и без него различия по частотам генотипов статистически значимы ($p = 0,014$). Носительство генотипа AT повышает вероятность наличия АО, а генотипа TT, наоборот, снижает. Это совпадает с литературными данными, в том числе и в аспекте влияния возраста на вклад аллеля риска в развитие АО [23].

Представленные нами данные об ассоциации rs9939609 с ИОТ, разделенным на тертили, квинтили, децили, являются первыми такими результатами. Нам удалось найти только совсем небольшое исследование ($n = 36$), в котором оценивалось влияние генотипов на снижение антропометрических показателей, в том числе и ИОТ, во время вмешательства по снижению массы тела [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носительство аллеля A rs9939609 гена *FTO* — важный фактор, ассоциированный с различными фенотипами ожирения у женщин. Согласно данным литературы, он взаимодействует с образом жизни, метаболизмом и диетическими привычками, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к предотвращению и лечению ожирения. Ввиду многообразия факторов, связанных с ожирением, необходимо продолжать исследования в этой области для разработки эффективных персонализированных профилактических и терапевтических стратегий.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Максимов В.Н. — обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Минних С.В. — генотипирование образцов ДНК, написание текста рукописи; Иванова Ю.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Шабанова Е.С. — обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных; Мalyutina С.К. — руководство в целом по проекту HAPIEE, проведение обследований выборки, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Рымар О.Д. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Maksimov, V.N. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, writing the manuscript; Minnikh, S.V. — genotyping of DNA samples, writing the manuscript; Ivanova, Yu.V. — review of publications on the topic of the article, writing the manuscript; Shabanova, E.S. — processing, analysis and interpretation, statistical processing of data; Malyutina, S.K. — overall management of the HAPIEE project, conducting sample surveys, checking critical content, approving the manuscript for publication; Rymar, O.D. — development of study design, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (№ 24-25-00139).

The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (No. 24-25-00139).

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». (протокол № 1 от 14 марта 2002 г.). От каждой участницы получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. The study was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 1 dated 14.03.2002). Informed voluntary consent to participate in the study was obtained from each participant.

Об авторах / About the authors

Максимов Владимир Николаевич / Maksimov, V.N. — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 9953-7867. <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>. E-mail: medik11@mail.ru

Минних Софья Владимировна / Minnikh, S.V. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 1111-7184. <http://orcid.org/0000-0002-2472-181X>. E-mail: maxisofia@yandex.ru

Иванова Юлия Владимировна / Ivanova, Yu.V. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 8972-0981. <http://orcid.org/0000-0002-1251-4610>. E-mail: juliaivanovaa@yandex.ru

Шабанова Елизавета Сергеевна / Shabanova, E.S. — аспирант НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 3319-8546. <http://orcid.org/0000-0002-9033-1588>. E-mail: jarinaleksi@list.ru

Рымар Оксана Дмитриевна / Rymar, O.D. — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующей лабораторией клинко-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: orymar23@gmail.com

Малютина Софья Константиновна / Malyutina, S.K. — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 6780-9141. <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>. E-mail: smalyutina@hotmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889–94. DOI: 10.1126/science.1141634
2. Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска. *Атеросклероз*. 2021;17(4):35–42. Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N. Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk. *Atheroscler.* 2021;17(4):35–42. (in Russian). DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42
3. Sierra-Ruelas E., Campos-Pérez W., Torres-Castillo N., García-Solis P. et al. The rs9939609 variant in FTO increases the risk of hypercholesterolemia in metabolically healthy subjects with excess weight. *Lifestyle Genom.* 2022;15(4):131–8. DOI: 10.1159/000527097
4. Speakman J.R. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: mechanisms of impact on obesity and energy balance. *Curr. Obes. Rep.* 2015;4(1):73–91. DOI: 10.1007/s13679-015-0143-1
5. Liu S., Song S., Wang S., Cai T. et al. Hypothalamic FTO promotes high-fat diet-induced leptin resistance in mice through increasing CX3CL1 expression. *J. Nutr. Biochem.* 2024;123:109512. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109512
6. Hudek A., Škara L., Smolković B., Kazazić S. et al. Higher prevalence of FTO gene risk genotypes AA rs9939609, CC rs1421085, and GG rs17817449 and saliva containing *Staphylococcus aureus* in obese women in Croatia. *Nutr. Res.* 2017;50:94–103. DOI: 10.1016/j.nutres.2017.12.005
7. Yin D., Li Y., Liao X., Tian D. et al. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. *Br. J. Nutr.* 2023;130(10):1657–64. DOI: 10.1017/S0007114523000764
8. Nindrea R.D., Thongwichian P. FTO gene polymorphisms rs9939609 and the risk of obesity among adults in Western and Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Epidemiol. Global Health.* 2024;27:101621. DOI: 10.1016/j.cegh.2024.101621
9. Pledger S.L., Ahmadizar F. Gene-environment interactions and the effect on obesity risk in low and middle-income countries: a scoping review. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1230445. DOI: 10.3389/fendo.2023.1230445
10. Piwonska A.M., Cicha-Mikolajczyk A., Sobczyk-Kopciol A., Piwonski J. et al. Independent association of FTO rs9939609 polymorphism with overweight and obesity in Polish adults. Results from the representative population-based WOBASZ study. *J. Physiol. Pharmacol.* 2022;73(3). DOI: 10.26402/jpp.2022.3.07
11. Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А., Ложкина Н.Г. и др. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;10(150):33–41. Maksimov V.N., Orlov P.S., Ivanova A.A., Lozhkina N.G. et al. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated with myocardial infarction and risk factors Russian Journal of Cardiology. 2017;10(150):33–41. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-33-41
12. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., Хромова Н.В. и др. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга. *Доктор.Ру*. 2018;8(152):20–4. Boyarinova M.A., Rotar O.P., Kostareva A.A., Khromova N.V. et al. Association between the FTO gene rs9939609 polymorphism and metabolic health in obese patients living in St. Petersburg. *Doctor.Ru*. 2018;8(152):20–4. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24
13. Rubino F., Cummings D.E., Eckel R.H., Cohen R.V. et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(3):221–62. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4
14. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006;6(1):255.
15. Аметов А.С. Метаболическое здоровье при ожирении: перспективы и вызовы. *Доктор.Ру*. 2024;23(8):9–14. Ametov A.S. Metabolic health and obesity: prospects and challenges. *Doctor.Ru*.

- 2024;23(8):9–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-9-14
16. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J. Clin. Invest.* 2019;129(10):3978–89. DOI: 10.1172/JCI129186
 17. Thomas D.M., Bredlau C., Bost-Westphal A., Mueller M. et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2264–71. DOI: 10.1002/oby.20408
 18. Zhang X., Ma N., Lin Q., Chen K. et al. Body roundness index and all-cause mortality among US adults. *JAMA Netw. Open.* 2024;7(6):e2415051. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15051. Erratum in: *JAMA Netw. Open.* 2024;7(7):e2426540. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.26540
 19. Zimmermann E., Ångquist L.H., Mirza S.S., Zhao J.H. et al. Is the adiposity-associated FTO gene variant related to all-cause mortality independent of adiposity? Meta-analysis of data from 169,551 Caucasian adults. *Obes. Rev.* 2015;16(4):327–40. DOI: 10.1111/obr.12263
 20. Goni L., García-Granero M., Milagro F.I., Cuervo M. et al. Phenotype and genotype predictors of BMI variability among European adults. *Nutr. Diabetes.* 2018;8(1):27. DOI: 10.1038/s41387-018-0041-1
 21. Duarte M.R., de Moraes Heredia A.S., Arantes V.C., de Barros Reis M.A. et al. The interaction of the FTO gene and age interferes with macronutrient and vitamin intake in women with morbid obesity. *Exp. Gerontol.* 2024;193:112463. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112463
 22. Chiang K.M., Chang H.C., Yang H.C., Chen C.H. et al. Genome-wide association study of morbid obesity in Han Chinese. *BMC Genet.* 2019;20(1):97. DOI: 10.1186/s12863-019-0797-x
 23. Park H.G., Choi J.H. Genetic variant rs9939609 in FTO is associated with body composition and obesity risk in Korean females. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2023;11(6):e003649. DOI: 10.1136/bmjdr-2023-003649
 24. Iłowiecka K., Glibowski P., Libera J., Koch W. Changes in novel anthropometric indices of abdominal obesity during weight loss with selected obesity-associated single-nucleotide polymorphisms: a small one-year pilot study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(18):11837. DOI: 10.3390/ijerph191811837 

Поступила / Received: 09.03.2025

Принята к публикации / Accepted: 18.04.2025