

УДК 616.1+616-053.2

**АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *FTO* И *TCF7L2*
С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ПОДРОСТКОВ СИБИРИ**

**Лариса Георгиевна ЗАВЬЯЛОВА¹, Диана Вахтанговна ДЕНИСОВА¹,
Галина Ильинична СИМОНОВА¹, Павел Сергеевич ОРЛОВ², Михаил Иванович ВОЕВОДА^{1,2}**

¹*НИИ терапии СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

²*Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10*

Для изучения ассоциации полиморфизмов генов *FTO* и *TCF7L2* в подростковой популяции Сибири с компонентами метаболического синдрома обследована репрезентативная выборка подростков г. Новосибирска 14–17 лет (667 человек). Тестировали однонуклеотидный полиморфизм генов *FTO* (rs9939609) и *TCF7L2* (rs7903146) с помощью ПЦР в реальном времени. Носительство генотипа АА гена *FTO* ассоциировалось с избыточной массой тела: отношение шансов (ОШ) = 2,56 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,4–4,6). Отмечено значимо более низкое содержание инсулина в крови у носителей генотипа ТТ rs7903146. Таким образом, полиморфизмы rs9939609 и rs7903146 ассоциированы с рядом компонентов метаболического синдрома у подростков.

Ключевые слова: подростки, метаболический синдром, полиморфизм генов *FTO* и *TCF7L2*.

Проблема выявления групп риска развития метаболического синдрома (МС) среди детей и подростков очень актуальна в настоящее время. Метаболический синдром – это совокупность факторов риска развития кардиоваскулярной патологии и сахарного диабета 2-го типа (СД 2), включая абдоминальное ожирение, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе и гипертензию. Каждый из компонентов, составляющих метаболический синдром, может быть обусловлен генетическими нарушениями. Имеются сообщения об ассоциации МС с полиморфизмом некоторых генов, продукты которых контролируют адипогенез, воспалительный процесс, углеводный и липидный метаболизм, но вклад их в возникновение инсулинорезистентности (ИР) и развитие МС требует дальнейшего изучения [1]. Известен ген к инсулиновым рецепторам, описано более 50 его мутаций. Выявлены гены, ассоциированные с ИР: β 3-адренорецепторов белка, связывающего жирные кислоты, субстрата инсулиновых рецеп-

торов 1, фактора некроза опухоли-альфа и др. Гены *PPAG2*, *KCJ11* и продукты их экспрессии играют важную роль в углеводном гомеостазе, функциональном состоянии β -клеток поджелудочной железы, адипогенезе и дифференцировке клеток жировой ткани. Генетические различия в любом из этих генов могут изменять черты метаболического синдрома.

Наше исследование посвящено изучению относительно новых генов, ассоциированных с развитием компонентов метаболического синдрома: ген *FTO* (fat mass and obesity-associated) и ген *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2).

Одним из наиболее распространенных компонентов МС является абдоминальное ожирение [2]. Исследования среди родственников и близнецов показали, что генетические факторы обуславливают развитие ожирения в 40–70 % случаев. *FTO*, ассоциированный с массой жира и ожирением, представляет собой очень крупный ген, 9 экзонов которого охватывают более 4000 т. п. н. хромосомы 16. Влияние гена *FTO*

Завьялова Л.Г. – к.м.н., ученый секретарь, e-mail: zavjalovalarisa@mail.ru

Денисова Д.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Симонова Г.И. – д.м.н., проф., зав. лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: gsimonova@iimed.ru

Орлов П.С. – аспирант, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Воевода М.И. – д.м.н., проф., член-корреспондент РАМН, директор, e-mail: mvoevoda@ya.ru,

на риск развития избыточной массы тела в детском возрасте показано в ряде исследований [3, 4]. Гомозиготы по «неблагоприятному» аллелю имеют массу на 3–4 кг больше и в 1,67 раза больший риск развития ожирения по сравнению с лицами, не унаследовавшими неблагоприятный аллель. Распространенность аллеля риска (A) гена *FTO* в европейской расе достаточно высока: около 63 % популяции имеют хотя бы один неблагоприятный аллель и 16 % являются гомозиготами по нему. Риск развития избыточной массы тела (ИМТ), связанный с полиморфизмом гена *FTO*, составляет около 13 %. Описанные риски указывают, какую распространенность ожирения или ИМТ можно предвидеть, зная индивидуальные генотипы по гену *FTO* [5].

Ген *TCF7L2* расположен на длинном плече хромосомы 10. Он играет важную роль в пролиферации, дифференцировании и росте различного рода клеток [6]. Взаимодействие ядерного рецептора *TCF7L2* с белками Wnt-сигнального рецептора является одним из регулирующих механизмов нескольких процессов: образования β -клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток, глюкозостимулированной секреции инсулина, адипогенеза, дифференцировки клеток жировой ткани, метаболизма жиров и формирования чувства насыщения [7].

Мутации генов в сочетании с резистентностью к инсулину неодинаково проявляют себя в различных популяциях в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности их носителей; аллели и генотипы, преобладающие в одной популяции, могут оказаться минорными в других. Это указывает на несомненные специфические особенности отдельных популяций и делает проведение исследований для каждой популяционной группы уникальным и значимым [8].

Цель исследования – изучить частоты генотипов и аллелей полиморфных маркеров генов *FTO* и *TCF7L2* в подростковой популяции Сибири и оценить их ассоциации с компонентами метаболического синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методологической основой данного исследования явилось использование стандартизованных эпидемиологических методов. В Октябрьском районе г. Новосибирска – типичного индустриального центра Западной Сибири – проведено одномоментное (кросс-секционное) популяционное исследование школьни-

ков 14–17 лет обоего пола. Из проживающих в обследуемом районе 7200 детей подросткового возраста к обследованию было намечено 700 учащихся (примерно 10 %), что обеспечивало репрезентативность выборки. Из 20 школ Октябрьского района методом случайных чисел отобрано 10 школ, единицей выборки был класс из параллели. В выбранных классах проводилось сплошное обследование школьников. Всего обследовано 667 человек, отклик составил 95 %. Проведение скрининга согласовано с местными органами здравоохранения и образования. Исследование соответствовало этическим стандартам и получило одобрение локального биоэтического комитета НИИ терапии СО РАМН. Родители подростков и сами подростки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Программа исследования подростков включала опрос по стандартной анкете, измерение артериального давления (АД) дважды с интервалом 5 минут в положении сидя, на правой руке, ртутным сфигмоманометром с точностью до 2 мм рт. ст. Систолическое артериальное давление (САД) регистрировалось при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое артериальное давление (ДАД) – при исчезновении тонов (V фаза Короткова), анализировалось среднее значение из двух измерений. Антропометрия включала измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), толщину кожной складки (ТКС) на плече и под лопаткой. Рост измерялся в положении стоя без верхней одежды и обуви на стандартном ростомере с точностью до 0,5 см. Масса тела определялась на рычажных медицинских весах с точностью до 0,1 кг. Индекс массы тела (индекс Кетле, ИК) рассчитывался по формуле: $ИК = \frac{\text{масса (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$. ОТ измерялась сантиметровой лентой с точностью до ближайшего сантиметра. Измерение проводилось в положении стоя, точка измерения находилась на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребра. ОБ измерялась сантиметровой лентой с точностью до ближайшего сантиметра на уровне наибольшей окружности на уровне ягодиц. ТКС измеряли калипером Lange-Caliper (Англия), создающим давление в 10 г/мм², дважды в двух точках: в средней трети правого плеча над трицепсом при согнутой в локте руке (ТКС₁) и под нижним углом правой лопатки при опущенной вниз руке (ТКС₂), с точностью до 0,2 мм. Для расчета процента жировой массы тела (%ЖМТ) у подростков использовалась формула Т.Г. Лохмана: $3 \times (ТКС_1 + ТКС_2) - 0,013 \times (ТКС_1 + ТКС_2)^2 - 2,5$ [8].

Кровь для биохимических исследований забирали утром после 12-часового голодания вакутейнерами. Определение содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови проводили на автоанализаторе Labsystems-901 (Финляндия) энзиматическими методами. Концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) получены расчетным путем по формуле Friedwald D.S. et al. при уровне ТГ < 400 мг/дл [9]. Уровень инсулина в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом с использованием тест-систем «DRG» (Германия). В качестве стандартов использовали контрольные сыворотки с низким, средним и высоким содержанием инсулина. Окраску степени ферментативного превращения субстрата определяли измерением оптической плотности на ИФА-анализаторе Multiscane (Финляндия–Россия) при длине волны 450 нм. Уровень глюкозы в плазме крови определялся ферментативным методом наборами фирмы «Bioscop» (Германия) на анализаторе Labsystems-F-901 (Финляндия).

Гиперинсулинемия (ГИ) регистрировалась при уровне базального инсулина ≥ 15 мЕД/л [10, 11], гипергликемия натощак (ГГН) – при уровнях глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л [12]. ИР оценивалась посредством вычисления индекса НОМА (Homeostasis model assessment) = (концентрация инсулина (мкЕД/мл) \times концентрация глюкозы (ммоль/л))/22,5. Наличие ИР констатировалось при величине индекса НОМА > 3,7 – 90-я процентиль распределения индекса НОМА у девочек г. Новосибирска. У мальчиков 90-я процентиль распределения индекса НОМА составляла 4,7, во всей репрезентативной выборке подростков г. Новосибирска – 4,1. Мы использовали показатель 3,7, чтобы повысить чувствительность метода.

ИМТ и ожирение у подростков устанавливались на основании значений ИК, соответствующих возрастнo-половым критериям ИМТ и ожирения [13].

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе ABI 7900HT (США).

При проведении статистической обработки данных для исключения влияния переменной возраста на другие изучаемые переменные была проведена стандартизация их по возрасту. В связи с тем что в нашем исследовании часть пе-

ременных подчинялась нормальному распределению, а часть нет, для сравнения значений количественных показателей применялся U-тест Манна – Уитни. Значимость различий между группами по частотам аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов генов оценивали по критерию Стьюдента для сравнения долей и критерию χ^2 . Проверка гипотез проводилась для уровня вероятности 95 % ($p < 0,05$). Для оценки связей генетических маркеров (генотипа или аллеля) в развитии ИМТ и компонентов МС рассчитывали отношение шансов (ОШ). ОШ > 1 рассматривали как фактор риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были оценены средние и медианные уровни антропометрических и биохимических показателей в популяционной выборке подростков. Характеристика группы представлена в табл. 1. Средние значения роста и массы тела у мальчиков были достоверно выше, чем у девочек, при этом средний уровень ИК был одинаков. Показатели ОТ, отношения ОТ к ОБ, уровни САД, средние уровни глюкозы крови были статистически значимо выше у мальчиков, в то время как ОБ, сумма толщины кожных складок на плече и под лопаткой, %ЖМТ – наоборот, ниже, чем у девочек. Показатели липидного обмена (содержание ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП) имели достоверные гендерные различия, кроме уровней ТГ.

При изучении распространенности генотипов и аллелей гена *FTO* (rs9939609) выявлено, что у подростков более чем в половине случаев определялся гетерозиготный генотип АТ (53,3 %) и носительство аллеля Т (56,4 %). Подобная картина наблюдалась при оценке распространенности генотипов и аллелей гена *FTO* (rs9939609) в разных гендерных группах. Значимых различий в распространенности генотипов АА, АТ, ТТ и аллелей гена *FTO* (rs9939609) между мальчиками и девочками не получено (табл. 2). У подростков с гомозиготным генотипом АА достоверно выше, чем у лиц с генотипами АТ и ТТ, были уровни антропометрических показателей – массы тела, ИК, ОБ, %ЖМТ, и наблюдается подобная тенденция для величины ОТ (табл. 3). При анализе биохимических показателей определено, что у носителей генотипа АТ содержание ТГ в крови значимо увеличено по сравнению с подростками с другими генотипами (см. табл. 3). Изучение антропометрических показателей в зависимости от носительства генотипов в гендерных группах позволило установить, что у мальчиков с генотипом АА масса тела, ИК, ОТ, ОБ и сумма

Таблица 1

Характеристика обследованных

Показатель	Мальчики				Девочки				<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>M</i>	Me	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	Me	<i>SD</i>	
Рост, см	301	170,9	172,0	8,1	366	163,3	163,0	6,3	0,000
Масса тела, кг	301	57,9	57,5	11,5	366	52,6	51,5	10,6	0,000
ИК, кг/м ²	301	19,7	19,2	2,9	366	19,7	19,4	2,8	0,562
ОТ, см	301	69,4	68,4	6,7	366	65,5	64,6	6,4	0,000
ОБ, см	301	87,0	87,4	7,3	366	88,6	88,2	7,1	0,006
ОТ/ОБ	301	0,79	0,78	0,05	366	0,74	0,73	0,06	0,000
%ЖМТ	301	15,9	15,1	5,05	366	21,8	22,6	15,0	0,000
Сумма ТКС	276	15,1	13,0	8,28	314	22,0	19,6	9,71	0,000
САД, мм рт. ст.	301	117,0	116,4	11,3	366	113,4	113,4	9,1	0,000
ДАД, мм рт. ст.	301	70,3	70,6	9,4	366	70,8	71,0	7,1	0,494
Содержание инсулина, мЕД/л	298	13,4	11,6	7,46	362	13,15	12,38	5,26	0,044
Содержание глюкозы, моль/л	298	4,71	4,71	0,46	362	4,59	4,58	0,45	0,001
НОМА, ед.	298	2,87	2,41	1,8	362	2,72	2,52	1,2	0,367
Содержание ОХС, ммоль/л	298	4,10	4,07	25,9	362	4,43	4,40	27,7	0,000
Содержание ХС-ЛПНП, ммоль/л	298	2,31	2,22	22,8	362	2,52	2,49	24,2	0,000
Содержание ХС-ЛПВП, ммоль/л	298	1,35	1,31	8,9	362	1,48	1,47	10,2	0,000
Содержание ТГ, ммоль/л	298	1,03	0,95	35,8	362	0,98	0,92	27,4	0,594

Примечание. *n* – объем выборки, *M* – выборочное среднее, Me – медиана, *SD* – выборочное стандартное отклонение, *p* – достигнутый уровень значимости.

Таблица 2

Распространенность аллелей и генотипов гена *FTO* (rs9939609) в подростковой популяции

Генотип или аллель	Оба пола			Мальчики			Девочки			<i>p</i>
	<i>n</i>	%	95 % ДИ	<i>n</i>	%	95 % ДИ	<i>n</i>	%	95 % ДИ	
АА	110	17,0	14,8–19,2	45	15,5	11,4–19,6	65	18,3	11,2–20,1	0,33
АТ	344	53,3	49,4–57,0	160	55,0	50,8–59,2	184	51,8	46,7–57,0	0,42
ТТ	192	29,7	26,2–33,2	86	29,6	24,3–34,7	106	29,9	25,2–34,6	0,93
А	564	43,6	40,9–46,3	250	42,9	38,9–46,9	314	48,0	40,6–47,8	0,64
Т	728	56,4	53,6–59,0	332	57,1	52,9–61,0	396	52,0	51,6–59,3	0,64

Примечание. Здесь и в табл. 5 *p* – уровень значимости различий между мальчиками и девочками.

ТКС больше, чем у подростков с генотипами АТ и ТТ ($p < 0,05$). В группе девочек наиболее высокие величины массы тела и ОБ выявлены у носительниц генотипа АА ($p < 0,05$). Для показателей ИК, ОТ, массы жировой ткани тела и суммы ТКС наблюдались подобные тенденции. При анализе биохимических показателей значимо более высокие уровни ОХС и ТГ были у девочек-гетерозигот, у них обнаружены самые высокие медианные значения САД и ДАД при сравнении с другими генотипами. В группе подростков с избыточной массой тела достоверно чаще определялся гомозиготный генотип АА

гена *FTO* (rs9939609): 32,1 и 15,6 % соответственно. Частота аллеля А в группе подростков с ИМТ была значительно больше, чем в группе школьников с нормальной массой тела: 52,6 и 42,7 % соответственно (табл. 4). Носительство в сибирской популяции подростков генотипа АА ассоциировано с повышенным риском развития ИМТ: ОШ = 2,56 (95%-й ДИ 1,4–4,6).

Изучение распространенности аллелей и генотипов полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* показало, что наиболее редкий генотип ТТ в сибирской популяции подростков встречается в 4,7 % случаев, преобладает гомозиготный

Таблица 3

Уровни антропометрических и биохимических показателей в подростковой популяции в зависимости от носительства генотипов гена *FTO* (*rs9939609*), $M \pm SD$

Показатель	<i>n</i>	АА	<i>n</i>	АТ	<i>n</i>	ТТ	<i>p</i>
Рост, см	110	166,5 ± 7,2	344	167,0 ± 8,2	192	166,5 ± 8,7	0,919
Масса тела, кг	110	55,2 ± 11,5	344	53,0 ± 9,5	192	53,2 ± 12,0	0,044
ИК	110	20,0 ± 3,4	344	19,3 ± 2,5	192	19,0 ± 3,15	0,004
ОТ, см	110	67,0 ± 7,7	344	66,2 ± 6,3	192	65,8 ± 7,3	0,099
ОБ, см	110	89,6 ± 6,8	344	88,2 ± 6,3	192	86,5 ± 8,7	0,000
ОТ/ОБ	110	0,76 ± 0,05	344	0,05 ± 0,05	192	0,76 ± 0,09	0,833
%ЖМТ	110	20,7 ± 26,6	344	19,3 ± 5,7	192	19,1 ± 5,5	0,046
Сумма ТКС, см	101	18,9 ± 22,8	306	15,6 ± 9,3	163	16,6 ± 8,3	0,011
САД, мм рт. ст.	110	115,0 ± 11,6	344	115,0 ± 9,8	192	114,0 ± 10,4	0,149
ДАД, мм рт. ст.	110	70,0 ± 8,0	344	71,0 ± 8,0	192	70,0 ± 8,5	0,258
Содержание глюкозы, моль/л	109	4,59 ± 0,47	342	4,68 ± 0,47	191	4,62 ± 0,43	0,511
Содержание инсулина, мЕД/л	109	12,1 ± 7,0	342	12,1 ± 6,5	191	12,2 ± 5,7	0,516
НОМА, ед	109	2,40 ± 1,76	342	2,50 ± 1,59	191	2,42 ± 1,31	0,364
Содержание ОХС, ммоль/л	108	168,2 ± 36,5	344	169,7 ± 27,6	192	164,1 ± 28,3	0,151
Содержание ХС-ЛПНП, ммоль/л	108	92,3 ± 22,8	344	95,6 ± 24,3	192	91,9 ± 24,1	0,269
Содержание ХС-ЛПВП, ммоль/л	108	56,9 ± 9,6	344	55,5 ± 10,3	192	55,0 ± 9,7	0,662
Содержание ТГ, ммоль/л	108	75,3 ± 26,6	344	82,3 ± 32,3	192	76,1 ± 31,5	0,008

Таблица 4

Распространенность генотипов и аллелей гена *FTO* (*rs9939609*) у подростков с ИМТ и нормальной массой тела

Обследованные	Генотип или аллель	Нормальная масса тела			Избыточная масса тела			<i>p</i>
		<i>n</i>	%	95 % ДИ	<i>n</i>	%	95 % ДИ	
Оба пола	АА	92	15,6	12,7–18,5	18	32,1	19,9–44,1	0,001
	АТ	321	54,4	50,5–58,3	23	41,1	28,3–53,7	0,35
	ТТ	177	30,0	26,3–33,7	15	26,8	15,1–38,3	0,61
	А	505	42,7	39,9–45,6	59	52,6	42,9–61,1	0,04
	Т	675	57,3	54,4–60,0	53	47,4	37,8–56,2	0,04
Мальчики	АА	34	13,2	9,7–16,7	11	32,4	16,5–47,5	0,004
	АТ	147	57,2	51,1–63,1	13	38,2	21,9–54,5	0,03
	ТТ	76	29,6	24,0–35,0	10	29,4	14,1–44,7	0,98
	А	215	41,8	37,2–46,2	35	51,5	39,6–63,2	0,13
	Т	299	58,2	54,1–62,3	33	48,5	36,6–60,3	0,13
Девочки	АА	58	17,4	13,4–21,4	7	31,8	12,4–51,2	0,09
	АТ	174	52,3	46,9–57,5	10	45,5	24,7–66,1	0,53
	ТТ	101	30,3	25,4–35,2	5	22,7	5,2–40,1	0,45
	А	290	43,5	39,8–47,2	24	54,5	39,9–69,2	0,15
	Т	376	56,5	52,7–61,1	20	45,5	30,8–69,1	0,15

генотип СС (60,8 %). При оценке распространенности аллелей и генотипов полиморфизма *rs7903146* гена *TCF7L2* в половых группах выявлено, что гетерозиготный генотип СТ значительно чаще наблюдался у девочек, чем у мальчиков (табл. 5). Установлено, что у подростков наблюдаются значимые различия уровней инсулина

крови в зависимости от носительства генотипа полиморфизма *rs7903146* гена *TCF7L2*: наименьшие значения обнаружены у подростков с генотипом ТТ (табл. 6). При подобном анализе в гендерных группах значимых различий в антропометрических и биохимических показателях не определено. Изучение распростра-

Таблица 5

Распространенность в популяции генотипов и аллелей полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2

Генотип или аллель	Оба пола			Мальчики			Девочки			P
	n	%	95 % ДИ	n	%	95 % ДИ	n	%	95 % ДИ	
CC	384	60,8	56,9–64,5	183	64,2	58,6–69,7	201	57,9	53,9–61,9	0,100
CT	218	34,5	30,8–38,2	87	30,5	25,2–35,8	131	37,8	33,7–41,7	0,057
TT	30	4,7	3,1–6,3	15	5,3	2,7–7,7	15	4,3	2,3–6,4	0,580
C	986	78,0	75,6–80,4	453	79,4	76,1–82,7	533	76,8	73,7–79,9	0,250
T	278	22,0	19,5–24,4	117	20,6	17,2–23,8	161	23,2	20,0–26,0	0,250

Таблица 6

Уровни антропометрических и биохимических показателей в подростковой популяции в зависимости от носительства генотипов гена TCF7L2 (rs7903146), $M \pm SD$

Показатель	n	CC	n	CT	n	TT	p
Рост, см	384	167,2 ± 8,29	218	160,0 ± 7,9	30	165,7 ± 8,5	0,398
Масса тела, кг	384	54,01 ± 10,9	218	53,0 ± 9,0	30	51,0 ± 9,49	0,612
ИК, кг/см ²	384	19,1 ± 2,9	218	19,4 ± 2,6	30	19,5 ± 2,28	0,779
ОТ, см	384	66,2 ± 7,2	218	66,2 ± 5,7	30	65,3 ± 5,18	0,642
ОБ, см	384	87,7 ± 7,34	218	88,4 ± 6,3	30	85,6 ± 5,11	0,341
ОТ/ОБ	384	0,76 ± 0,07	218	0,75 ± 0,06	30	0,76 ± 0,04	0,233
%ЖМТ	384	19,3 ± 15,0	218	19,7 ± 5,7	30	19,5 ± 4,67	0,552
Сумма ТКС, см	338	16,4 ± 10,0	194	16,3 ± 9,6	28	15,3 ± 5,6	0,783
САД, мм рт. ст.	384	115 ± 10,6	218	115 ± 10,0	30	115 ± 8,3	0,900
ДАД, мм рт. ст.	384	70 ± 8,2	218	70,4 ± 7,9	30	72 ± 8,9	0,528
Содержание глюкозы, моль/л	382	4,67 ± 0,47	216	4,62 ± 0,43	30	4,54 ± 0,42	0,561
Содержание инсулина, мЕД/л	382	11,9 ± 6,64	216	12,6 ± 5,40	30	11,4 ± 9,73	0,040
НОМА, ед	382	2,46 ± 1,61	216	2,58 ± 1,31	30	2,24 ± 2,36	0,112
Содержание ОХС, ммоль/л	383	168,3 ± 27,8	217	166,4 ± 26,3	30	174,9 ± 29,2	0,653
Содержание ХС-ЛПНП, ммоль/л	383	93,8 ± 24,4	217	91,8 ± 21,8	30	99,8 ± 27,6	0,699
Содержание ХС-ЛПВП, ммоль/л	383	55,5 ± 10,0	217	55,1 ± 9,6	30	54,8 ± 12,2	0,512
Содержание ТГ, ммоль/л	383	80,1 ± 29,7	217	79,6 ± 34,8	30	83,8 ± 27,5	0,921

ненности генотипов и аллелей полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности (НОМА > 3,7) в сибирской популяции подростков значимых различий не выявило. У подростков с гиперинсулинемией (≥ 15 мЕД/л) и с ее отсутствием достоверной разницы в частоте генотипов и аллелей полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В британском исследовании детей (TEDS, 3337 человек) по распространенности генотипов в детской популяции получены результаты, близкие к данным нашего исследования. Генотипы FTO (rs9939609) в английской популяции распределились следующим образом: AA – 14,6 %, AT – 49,2 %, TT – 36,2 %; также прослеживались ассоциации аллеля A с повы-

шенными ИК и ОТ. При сравнении с детьми с генотипом TT показатель критерия избыточного веса и ожирения у детей увеличивался при генотипе AT в 1,39 раза и при генотипе AA – в 1,94 раза. Такие же показатели демонстрировались в независимом исследовании типа «случай-контроль» 926 британских детей с ожирением (SCOOP-UK) и 4022 детей с нормальным весом (ALSPAC) [14]. В шведском исследовании, в котором участвовали 450 детей с ожирением и 512 здоровых детей, генотип AA был ассоциирован с ожирением: в первом случае его частота составила 25 % (у сибирских подростков с ИМТ – 32,1 %), тогда как у здоровых детей – 18 % (в нашем исследовании – 17 %). Более высокая распространенность генотипа AA в Новосибирской подростковой популяции, видимо, связана с более широким диапазоном обследуемой группы – группа с ИМТ включает

детей с ожирением. В шведском исследовании также генотип АА был связан с ИК как в группе с ожирением, так и в контрольной группе. В группе детей с ожирением была найдена ассоциация полиморфизма гена *FTO* (rs9939609) с индексом чувствительности к инсулину (Si) и с повышенным уровнем плазменной глюкозы натощак. Величина Si была больше у носителей гетерозиготы АТ, тогда как содержание глюкозы натощак увеличивалось у носителей генотипа АА по сравнению с носителями генотипа ТТ [15]. В европейском исследовании, включающем 17037 человек, каждая копия аллеля А повышала концентрацию инсулина натощак, глюкозы и триглицеридов и понижала содержание ХС-ЛПВП [16]. В нашей работе подобных ассоциаций не установлено, что, по-видимому, связано с недостаточно большим объемом выборки. Исследование, проведенное в Дании (17508 человек), установило связь гена *FTO* (rs9939609) с СД 2. Кроме того, у носителей аллеля А были повышены показатели, связанные с ожирением: масса тела, окружность талии и содержание сывороточного лептина натощак. Найдена ассоциация с физической активностью: у гомозигот по аллелю А с низкой физической активностью ИМТ был выше на $1,95 \pm 0,3$ кг/м², чем у гомозигот по аллелю Т [17].

В настоящее время имеется ограниченное число исследований, посвященных изучению роли однонуклеотидного полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* в развитии МС, представлены противоречивые результаты, которые отчасти могут быть объяснены этническими и расовыми различиями [18, 19]. Ген *TCF7L2* кодирует транскрипционный фактор, регулирующий активность других генов. Исследования канадских и французских ученых (DGDG, 2004) показали, что отсутствие этих генов подавляет работу поджелудочной железы [20]. Показана ассоциация rs7903146 со снижением секреторного ответа инсулина на нагрузку глюкозой у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе [21], в нашем исследовании отмечено значимо более низкое содержание инсулина в крови у носителей генотипа ТТ. Исследование, проведенное на европейской детской популяции, выявило этнические различия по ассоциации гена *TCF7L2* (rs 7903146): он не является фактором риска развития ожирения в европейской детской популяции, но его влияние на риск развития СД 2 моделируется ожирением [22]. При изучении распространенности генотипов rs7903146 гена *TCF7L2* в европейской популяции были обнаружены следующие частоты

встречаемости: СС – 50,9 %, СТ – 39,6 %, ТТ – 9,6 % [23]. В исследовании, посвященном изучению связи rs7903146 с ранним развитием СД 2 в этнических группах американской молодежи, выявлен повышенный риск раннего развития СД 2 в группе афроамериканских подростков по сравнению с белой расой, который не был связан с ИМТ и ожирением, а также отмечена частота наиболее важного для развития заболевания аллеля Т в пределах 7–9 %. В нашем исследовании частота этого аллеля составила 4,7 %. Возможно, это связано с небольшим объемом выборки, и в то же время не исключает каких-либо этнических особенностей. Этот вопрос требует дальнейшего изучения [24].

Все эти данные говорят о важности исследования predisposing генетических факторов, вклад которых в развитие заболевания существенно изменяется в зависимости от популяции. Выявление генетических маркеров риска МС, ожирения, ИР, СД 2 позволяет лучше понять основной патологический механизм их развития и в соответствии с этим выбрать оптимальную терапию заболевания, а также использовать полученные данные для профилактики у здоровых детей и подростков.

ВЫВОДЫ

Изучены частоты генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфных маркеров генов *FTO* и *TCF7L2* в подростковой популяции Сибири и оценена их ассоциация с компонентами метаболического синдрома. У подростков с гомозиготным генотипом АА гена *FTO* при сравнении с носителями генотипов АТ и ТТ статистически значимо выше средние уровни антропометрических показателей – массы тела, ИК, ОБ, массы жировой ткани. В группе подростков с избыточной массой тела выше частота носительства аллеля А и генотипа АА при сравнении с лицами с нормальной массой тела. В сибирской популяции подростков носительство генотипа АА ассоциировано с повышенным риском развития ИМТ: ОШ = 2,56 (95%-й ДИ 1,4–4,6). Подобные результаты получены в ряде зарубежных исследований.

Генотип ТТ полиморфизма rs7903146, ассоциированный с уровнем секреции инсулина, в сибирской популяции подростков встречается в 4,7 % случаев, что несколько ниже при сравнении с другими исследованиями. Отмечено более низкое содержание инсулина в крови у носителей генотипа ТТ. Изучение распространенности генотипов и аллелей полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* и их ассоциаций с компонентами

МС в зависимости от наличия или отсутствия ИР (НОМА > 3,7) в сибирской популяции подростков значимых различий не выявило.

Генетический тест на наличие полиморфизмов генов *FTO* и *TCF7L2*, вероятно, позволит точнее определить детей и подростков из группы риска и вовремя принять необходимые профилактические меры. Очень важны организация здорового питания, повышение физической активности, разработка и внедрение образовательных программ по формированию здорового образа жизни для подростков и их родителей.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам НИИ терапии СО РАМН д.м.н. В.Н. Максимова и проф., д.м.н. Ю.И. Рагино за помощь и поддержку в написании данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Frederiksen L., Brodbæk K., Fenger M. et al.* Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87. 3989–3992.
2. *Livingstone B.* Epidemiology of childhood obesity in Europe // *Eur. J. Pediatr.* 2000. 159. (1). 14–34.
3. *Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. 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. 889–894.
4. *Dina C., Meyre D., Gallina S. et al.* Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity // *Nat. Genet.* 2007. 39. 724–726.
5. *Loos R.J.F., Bouchard C.* *FTO*: the first gene contributing to common forms of human obesity // *Obes. Rev.* 2008. 9. 246–250.
6. *Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir I. et al.* Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes // *Nat. Genet.* 2006. 38. 320–323.
7. *Bennett C.N., Ross S.E., Longo K.A. et al.* Regulation of Wnt signaling during adipogenesis // *J. Biol. Chem.* 2002. 277. 30998–31004.
8. *Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В.* Молекулярно-генетические особенности, характер метаболизма глюкозы и функция эндотелия у больных метаболическим синдромом русской популяции // *Сахарный диабет*. 2008. (4). 26–30.
9. *Mrktumyan A.M., Biryukova E.V., Markina N.V.* Molecular genetic features, the nature of glucose

metabolism and endothelial function in patients with metabolic syndrome, the Russian population // *Sacharnyi diabet*. 2008. (4). 26–30.

9. *Friedwald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.* Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* 1972. 18. 499–502.
10. *Slaughter M.N., Lohman T.G., Boilezu R.A. et al.* Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth // *Hum. Biol.* 1988. 60. 709–723.
11. *Valerio G., Licenziati M.R., Iannuzzi A. et al.* Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006. 16. 279–284.
12. *Ройберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорош Ж.В.* Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома // *Кардиология*. 2004. (1). 94–101.
13. *Royberg G.E., Ushakova T.I., Dorosh Zh.V.* Role of insulin resistance in the diagnosis of metabolic syndrome // *Kardiologiya*. 2004. (1). 94–101.
14. *Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents // *Lancet*. 2007. 369. 2059–2961.
15. *Wardle J., Carnell S., Haworth C.M. et al.* Obesity associated genetic variation in *FTO* is associated with diminished satiety // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93. (9). 3640–3643.
16. *Jacobsson J.A., Danielsson P., Svensson V. et al.* Major gender difference in association of *FTO* gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. 368. (3). 476–482.
17. *Freathy R.M., Timpson N.J., Lawlor D.A. et al.* Common variation in the *FTO* gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI // *Diabetes*. 2008. 57. (5). 1419–1426.
18. *Andreasen C.H., Stender-Petersen K.L., Mogensen M.S. et al.* Low physical activity accentuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on body fat accumulation // *Diabetes*. 2008. 57. (1). 95–101.
19. *Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir I. et al.* Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes // *Nat. Genet.* 2006. 38. 320–323.
20. *Ranjith N., Pegoraro R.J., Naidoo D.P. et al.* Genetic variants associated with insulin resistance and metabolic syndrome in young Asian Indians with myocardial infarction // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2008. 6. (3). 209–214.

20. Sladek R., Rocheleau G., Rung J. et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes // *Nature*. 2007. 445. 881–885.
21. Florez J.C., Jablonski K.A., Bayley N. *TCF7L2* polymorphisms and progression to diabetes in the diabetes prevention program // *N. Engl. J. Med.* 2006. 355. (3). 241–250.
22. Cauchi S., Choquet H., Gutiérrez-Aguilar R. et al. Effects of *TCF7L2* polymorphisms on obesity in European populations // *Obesity*. 2008. 16. 476–482.
23. Muendlein A., Saelly C.H., Geller-Rhomberg S. et al. Single nucleotide polymorphisms of *TCF7L2* are linked to diabetic coronary atherosclerosis // *PLoS ONE*. 2011. 6. (3). e17978.
24. Dabelea D., Dolan L.M., D'Agostino R. et al. Association testing of *TCF7L2* polymorphisms with type 2 diabetes in multi-ethnic youth // *Diabetologia*. 2011. 54. 535–539.

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF GENES *FTO* AND *TCF7L2* WITH CARDIOMETABOLIC PARAMETERS OF THE ADOLESCENTS IN SIBERIA

Larisa Georgievna ZAVYALOVA¹, Diana Vakhtangovna DENISOVA¹,
Galina Il'ichna SIMONOVA¹, Pavel Sergeevich ORLOV², Mikhail Ivanovich VOEVODA^{1,2}

¹ *Institute of Internal Medicine SB RAMS*
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² *Institute of Cytology and Genetics SB RAS*
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrent'ev av., 10

To study the association of polymorphisms of genes *FTO* and *TCF7L2* with components of metabolic syndrome in adolescent population of Siberia the representative sample of adolescents aged 14–17 (667 people) was examined in Novosibirsk. The polymorphisms of gene *FTO* (rs9939609) and *TCF7L2* (rs7903146) were tested using real-time PCR. Genotype AA of the gene *FTO* was associated with increased risk for overweight: OR = 2.56 (95 % CI 1.4–4.6). Genotype TT of rs7903146 polymorphism of the gene *TCF7L2* was associated with the lower levels of insulin. Thus, genetic polymorphisms of *FTO* (rs9939609) and *TCF7L2* (rs7903146) were associated with a number of components of metabolic syndrome in adolescents.

Key words: adolescents, metabolic syndrome, a genetic polymorphism *FTO* (rs9939609) and *TCF7L2* (rs7903146).

Zavialova L.G. – candidate of medical sciences, scientific secretary, e-mail: zavjalovalarisa@mail.ru

Denisova D.V. – doctor of medical sciences, leading researcher of the laboratory of clinical and population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Simonova G.I. – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of clinical and population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: gsimonova@iimed.ru

Orlov P.S. – postgraduate student, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Voevoda M.I. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, director, e-mail: mvoevoda@ya.ru