Ожирение и метаболизм. 2017;14(2):33-40
DOI: 10.14341/OMET2017233-40

Анализ роли полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением, в развитии метаболического синдрома у женщин

Кочетова О.В.[1]*, Ахмадишина Л.З.[1], Корытина Г.Ф.[1], Карпов А.А.[2], Мустафина О.Е.[1]

[1]Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа
[2]Городская клиническая больница №8, Уфа

Целью исследования явился репликативный анализ связи полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением, выявленных по результатам широкогеномных исследований (GWAS), с развитием кластера параметров риска метаболического синдрома у женщин башкирской и татарской этнической принадлежности. Проведен анализ полиморфных маркеров следующих генов: *SEC16B*, *FADS1*, *KCTD15*, *MAF*, *MAP2K5*, *NEGR1*, *BDNF*, *TMEM18*.

Материалы и методы. Обследованы 243 женщины с метаболическим синдромом и 298 женщин контрольной группы. Амплификацию участков ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов.

Результаты. Обнаружена ассоциация полиморфных вариантов генов *MAF* и *TMEM18* с развитием метаболического синдрома у татарок. Информативным протективным маркером метаболического синдрома как среди татарок, так и среди башкирок являлся гаплотип Т-Т гена *TMEM18* (rs2860323 и rs6548238) (p=0,005 и p=0,001 соответственно). Среди женщин-татарок установлена ассоциация маркера rs2241423 гена *MAP2K5* с уровнем талии (p=0,003) и с уровнем холестерина (p=0,014), локуса rs11084753 гена *KCTD15* с уровнем глюкозы после нагрузки (p=0.002), с уровнем триглицеридов (p=0,003) и уровнем ЛПВП (p=0,0008). В группе башкирок была установлена ассоциация маркера rs2241423 гена *MAP2K5* с уровнем гликированного гемоглобина (p=0,002) и маркера rs174550 гена *FADS1* с уровнем триглицеридов (p=0,02).

Выводы. Полиморфные варианты генов *FADS1*, *KCTD15*, *MAF*, *MAP2K5*, *TMEM18* являются важной составной частью генетической структуры предрасположенности к метаболическому синдрому и/или к кластеру клинико-биохимических показателей риска метаболического синдрома.

Ключевые слова: генетический маркер, ассоциация, женщины, уровень глюкозы, уровень инсулина.

Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome in women.

Kochetova O.V.[1], Akhmadishina L.Z.[1], Korytina G.F.[1], Karpov A.A.[2], Mustafina O.E.[1]
[1]Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia
[2]City Clinical Hospital №8, Ufa, Russia

Aim. The aim of the study was a replicative analysis of the association of polymorphic variants of genes associated with obesity revealed by results of wide-genomic studies (GWAS) with the development of a cluster of metabolic syndrome risk parameters in women of Bashkir and Tatar ethnicity. The polymorphic markers of the following genes were analyzed: *SEC16B, FADS1, KCTD15, MAF, MAP2K5, NEGR1, BDNF, TMEM18.*

Materials and methods. The study involved 243 women with metabolic syndrome and 298 women without the metabolic syndrome. Amplification of DNA fragments was performed using real-time PCR and TaqMan technique.

Results. We found the association the metabolic syndrome with genetic markers of genes *MAF* and *TMEM18* from Tatar. Protective informative marker of the metabolic syndrome among Tatar and Bashkir was the TT haplotype *TMEM18* gene (rs2860323 and rs6548238) (p=0.005 and p=0.001, respectively). We identified the association marker rs2241423 *MAP2K5* gene with the level of waist circumference (p=0.003) and with the level of cholesterol (p=0.014), the marker rs11084753 *KCTD15* gene with glucose levels after exercise (p=0.002), the level of triglycerides (p=0.003) and HDL (p=0.0008) among Tatar women. We identified the association rs2241423 *MAP2K5* gene marker to glycated hemoglobin level (p=0.002) and a marker gene rs174550 *FADS1* with triglyceride levels (p=0.02) among Bashkir women.

Conclusion. It can be assumed that the polymorphic variants *FADS1*, *KCTD15*, *MAF*, *MAP2K5*, *TMEM18* genes are an important part of the genetic structure of predisposition to metabolic syndrome and/or to a cluster of clinical and biochemical indicators of the risk of metabolic syndrome.

Keywords: genetic marker, association, women, glucose, insulin

**Автор для переписки/Correspondence author – Olga_MK78@mail.ru*
DOI: 10.14341/OMET2017233-40

DOI: 10.14341/OMET2017233-40

Актуальность

На рубеже XX–XXI вв. осложнения, связанные с метаболическими нарушениями и ожирением, стали занимать одно из первых мест среди основных причин смертности и потери трудоспособности. В 1988 г. появился новый термин «метаболический синдром» (МС), включающий сочетание нескольких факторов риска. В классическом варианте МС представляет собой сочетание артериальной гипертонии, абдоминального ожирения, дислипидемии, нарушения толерантности к углеводам [1]. Распространенность и клинические проявления МС зависят от географических и этнических особенностей популяции, а также пола, возраста и диабетического статуса обследуемых [2]. Половые различия обусловлены тем, что у женщин отчетливый рост его частоты отмечается в постменопаузальном периоде, что объясняется особенностью распределения жира в организме.

Обзор литературных данных демонстрирует, что в целом во взрослой популяции МС имеет место у 10–25% обследуемых [3].

В России эпидемиологические или крупные клинические исследования, посвященные изучению МС, малочисленны. По данным Российского эндокринологического научного центра, из 855 пациентов с ожирением у 72% наблюдалось абдоминальное ожирение, у 40% – артериальная гипертония, у 30% – дислипидемия и у 12% – нарушение толерантности к углеводам. Распространенность МС варьирует в зависимости от принимаемых критериев международных организаций: ВОЗ, Национальной образовательной программы по холестерину для взрослых лиц, США, МФД (Международной Федерации Диабета), Национального института здоровья США (NCEP-ATP III, 2001) [2]. Наиболее адаптированными к амбулаторной и эпидемиологической практике считаются Рабочие критерии экспертов Национального института здоровья США и Международной Федерации диабета.

Эпидемиологические исследования показали, что факторы окружающей среды, такие как отсутствие физической активности и прием пищи с высоким содержанием жиров, способствуют развитию МС. Тем не менее, генетические факторы играют значительную роль в формировании кластера факторов, обуславливающих МС [4]. Показано, что центральное ожирение является одним из основных параметров МС, поэтому актуальным представлялось проведение репликативного анализа генов, ассоциированных с ожирением, полученного при реализации проектов GWAS на выборке женщин, проживающих в РБ (Республике Башкортостан). По результатам GWAS выявлено более 50 генов, ассоциированных с ожирением [5]. Участие многих из этих генов в развитии фенотипа ожирения не всегда является очевидным. Выделяют группу генов, экспрессирующихся в ЦНС, в основном в гипоталамусе, и влияющих на формирование аппетита и пищевых предпочтений (*TMEM18*, *NEGR1*, *BDNF*) [6]. Другая группа генов непосредственно участвует в процессах адипогенеза, метаболизма жирных кислот, липидов (*FADS1*, LIPC) [7]. В качестве генов-кандидатов ожирения рассматривают и гены, относящиеся к системе воспаления (*KCTD15*, *MAF*, *MAP2K5*).

Принимая во внимание географические, гендерные, этнические особенности в развитии МС, в свое исследование мы включили выборки женщин татарской и башкирской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан.

Цель

Целью исследования явился анализ генов, ассоциированных с ожирением, по результатам GWAS (*SEC16B*, *FADS1*, *KCTD15*, *MAF*, *MAP2K5*, *NEGR1*, *BDNF*, *TMEM18*) в группах женщин с МС татарской и башкирской этнической принадлежности.

Материалы и методы

В исследовании были использованы образцы ДНК 175 женщин-татарок и 68 женщин-башкирок с МС, проживающих в РБ. Данные по этнической принадлежности выясняли путем анкетирования. Критерии включения пациенток в исследование описаны в работе Кочетовой с соавт., 2015 [8]. Контрольная выборка включала 200 женщин татарской и 98 женщин башкирской этнической принадлежности. Контрольная группа была подобрана в соответствии с уровнем ИМТ (менее 25 кг/м^2) и средним возрастом 54,14±6,91 года, сопоставимым со средним возрастом женщин с МС 52,92±7,22 лет. Женщины контрольной группы не имели патологии со стороны эндокринной системы. У всех участников было получено информированное согласие на участие в исследовании. Антропометрические исследования включали измерение веса, роста, окружности талии и бедер. Рассчитывался индекс (WHR) соотношения объема талии к объему бедер.

Отбор генов, включенных в анализ, основывался на результатах проведенных исследований GWAS по ожирению и количественным параметрам ожирения: ИМТ (индекс массы тела), объем талии, объем бедер, уровень глюкозы и инсулина. Кроме того, учитывалась частота редкого аллеля, исследуемых полиморфных маркеров, которая не должна быть очень редкой или менее 5% в популяциях европеоидов.

Генотипирование однонуклеотидных замен.

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Девять полиморфных маркеров, расположенных вблизи или внутри изучаемых генов, *SEC16B* (rs10913469), *FADS1* (rs174550), *KCTD15* (rs11084753), *MAF* (rs1424233), *MAP2K5* (rs2241423), *NEGR1* (rs2815752), *BDNF* (rs925946), *TMEM18* (rs2860323, rs6548238) генотипировали с помощью коммерческих наборов TaqMan (http://testgen.ru, TestGen Co., LTD, Москва) с использованием прибора BioRad CFX96TM (Bio-Rad Laboratories Inc., USA).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ: MS Office Excel 2003, STATISTICA v.6.0., BIOSTAT. Неравновесие по сцеплению для локусов рассчитывали в программе Haploview 4.2. Анализ ассоциации гаплотипов сцепленных локусов в аддитивной модели проводили в программе SNPStats.

Ожирение и метаболизм. 2017;14(2):33-40

DOI: 10.14341/OMET2017233-40

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей генов, ассоциированных с ожирением у женщин с МС

№	Полиморфизм/группы	Генотипы	Аллели	χ^2, *p* генотип	χ^2, *p* аллели
	***SEC16B* rs10913469**	**TT/TC/CC абс. (%)**	**T/C**		
	Контроль/татары	102/80/17 (51,0/40,5/8,5)	285/115 (71,2/28,7)	2,48, 0,28	0,004, 0,95
1	МС/татары	85/81/9 (48,6/46,3/5,1)	251/99 (71,7/28,3)		
	Ку/башкиры	50/40/8 (51,0/40,8/8,2)	140/56 (71,4/28,6)	1,22, 0,54	0,805, 0,37
	МС/башкиры	39/26/3 (57,4/38,2/4,4)	104/32 (76,5/23,5)		
	***FADS1* rs174550**	**TT/TC/CC**	**T/C**		
	Контроль/татары	92/88/20 (46,0/44,0/10,0)	272/128 (68,0/32,0)	2,78, 0,25	1,95, 0,16
2	МС/татары	94/63/15 (54,7/36,5/8,8)	251/93 (73,0/27,0)		
	Ку/башкиры	48/41/9 (49,0/41,8/9,2)	137/59 (69,9/30,1)	0,20, 0,65	0,33, 0,85
	МС/башкиры	36/27/5 (52,9/39,7/7,4)	99/37 (72,8/27,2)		
	***KCTD15* rs11084753**	**GG/AG/AA**	**G/A**		
	Контроль/татары	103/84/13 (51,5/42,0/6,5)	290/110 (72,5/27,5)	**6,67, 0,03**	**5,80, 0,016**
3	МС/татары	113/55/7 (64,6/31,4/4,0)	281/69 (80,3/19,7)		
	Ку/башкиры	49/43/6 (50,0/43,9/6,1)	141/55 (71,9/28,1)	2,25, 0,32	1,59, 0,20
	МС/башкиры	42/23/3 (61,8/33,8/4,4)	107/29 (78,7/21,3)		
	MAF rs1424233	**AA/AG/GG**	**G/A**		
	Контроль/татары	84/92/24 (42,0/46,0/12,0)	260/140 (65,0/35,0)	**15,38, 0,0001**	**12,0, 0,0001**
4	МС/татары	109/52/14 (62,3/29,7/8,0)	270/80 (77,1/22,9)		
	Ку/башкиры	43/37/18 (43,9/37,8/18,3)	123/73 (62,8/37,2)	4,711, 0,095	4,336, 0,037
	МС/башкиры	38/25/5 (55,9/36,8/7,3)	101/35 (74,3/25,7)		
	***MAP2K5* rs2241423**	**GG/AG/AA**	**G/A**		
	Контроль/татары	121/74/5 (60,5/37,0/2,5)	316/84 (79,0/21,0)	**6,17, 0,046**	**4,80, 0,028**
5	МС/татары	125/49/1 (71,4/28,0/0,6)	299/51 (85,4/14,6)		
	Ку/башкиры	61/36/1 (62,2/36,7/1,0)	158/38 (80,6/19,4)	0,997, 0,60	0,36, 0,55
	МС/башкиры	47/20/1 (69,1/29,4/1,5)	114/22 (83,8/16,2)		
	***NEGR1* rs2815752**	**TT/CT/CC**	**T/C**		
	Контроль/татары	80/83/37 (40,0/41,5/18,5)	243/157 (60,7/39,3)	1,893, 0,39	0,04, 0,83
6	МС/татары	62/85/28 (35,4/48,6/16,0)	209/141(59,7/40,3)		
	Ку/башкиры	41/42/15 (41,8/42,9/15,3)	124/ 72 (63,3/36,7)	0,694, 0,71	0,0001, 0,98
	МС/башкиры	27/33/8 (39,7/48,5/11,8)	87/49 (64,0/36,0)		
	***BDNF* rs925946**	**GG/GT/TT**	**G/T**		
	Контроль/татары	100/82/18 (50,0/41,0/9,0)	282/118 (70,5/29,5)	5,46, 0,06	**5,07, 0,024**
7	МС/татары	106/61/8 (60,6/34,9/4,5)	273/77 (78,0/22,0)		
	Ку/башкиры	61/30/7 (62,2/30,6/7,2)	152/44 (77,5/22,5)	0,26, 0,88	0,16, 0,68
	МС/башкиры	40/22/6 (58,8/32,4/8,8)	102/34 (75,0/25,0)		
	***TMEM18* rs2860323**	**CC/CT/TT**	**C/T**		
	Контроль/татары	130/63/7 (65,0/31,5/3,5)	323/77 (80,7/19,3)	**9,20, 0,01**	**8,09, 0,004**
8	МС/татары	136/38/1 (77,7/21,7/0,6)	310/40 (88,6/11,4)		
	Ку/башкиры	59/35/4 (60,2/35,7/4,1)	153/43 78,1/21,9	**9,19, 0,01**	**5,89, 0,015**
	МС/башкиры	54/13/1 (79,4/19,1/1,5)	121/15 89,0/11,0		
	***TMEM18* rs6548238**	**CC/CT/TT**	**C/T**		
	Контроль/татары	122/72/6 (61,0/36,0/3,0)	316/84 (79,0/21,0)	0,15, 0,92	0,003, 0,95
9	МС/татары	109/60/6 (62,3/34,3/3,4)	278/72 (79,4/20,6)		
	Ку/башкиры	58/33/7 (59,2/33,7/7,1)	149/47 76,0/24,0	**7,22, 0,027**	**7,01, 0,008**
	МС/башкиры	53/14/1 (77,9/20,6/1,5)	120/16 88,2/11,8		

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации, полученные после поправки на множественность сравнений.

Проводили оценку соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (тест χ^2). Для минимизации статистической ошибки первого типа вводили поправку на множественность сравнений (поправка Бонферрони), которую находили путем деления исходного уровня значимости *p* на число исследованных локусов 9. Различия считались значимыми, если их соответствующие *p*-значения были меньше, чем 0,0056. Критерий Манна-Уитни (U-теста) использовали для оценки ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и количественных показателей клинических и антропометрических параметров метаболических нарушений.

Результаты

Мы получили данные о распределении частот аллелей и генотипов девяти ОНП: *SEC16B* (rs10913469), *FADS1* (rs174550), *KCTD15* (rs11084753), *MAF* (rs1424233), *MAP2K5* (rs2241423), *NEGR1* (rs2815752), *BDNF* (rs925946), *TMEM18* (rs2860323, rs6548238) у татарок и башкирок с МС соответствующих контрольных групп. В таблице 1 представлены данные о распреде-

DOI: 10.14341/OMET2017233-40

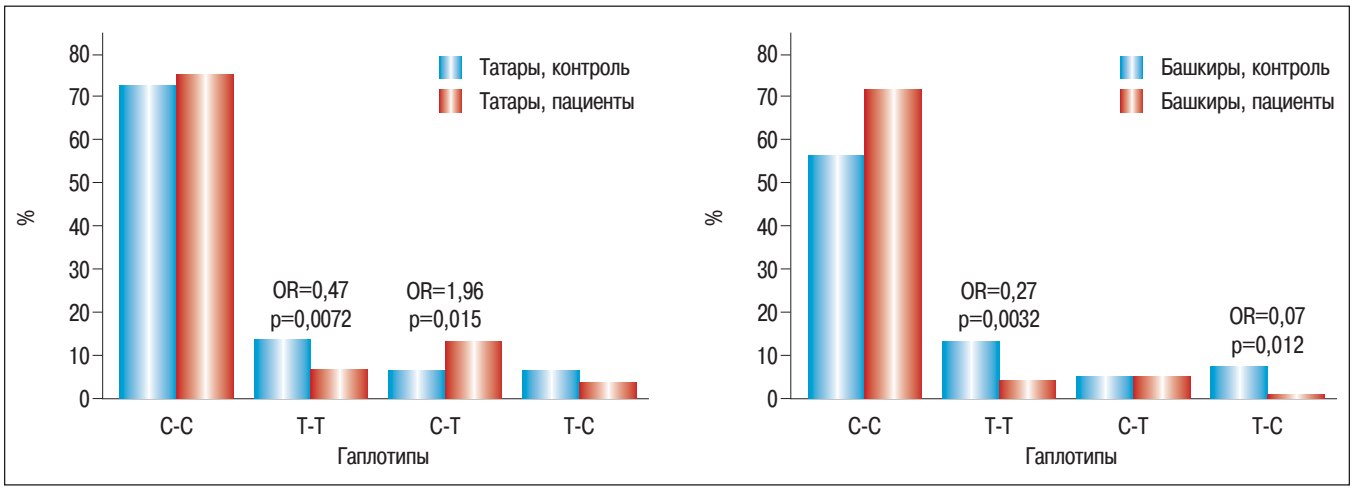

Рис. 1. Гаплотипы гена *TMEM18*, ассоциированные с риском развития метаболического синдрома у татарок и башкирок.

лении частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных маркеров, генов, показавших ассоциацию с МС, значения χ^2, уровень значимости (*p*). Отклонения от равновесия Харди–Вайнберга для женщин контрольной группы показано не было (табл. 1).

Пациентки с МС татарской этнической принадлежности и контрольная группа женщин-татарок статистически значимо отличались по распределению генотипов и аллелей полиморфных маркеров гена *MAF* rs1424233 и по распределению аллелей полиморфного маркера гена *TMEM18* rs2860323.

Маркеры предрасположенности и устойчивости к МС в группе татарок представлены в таблице 1. Ассоциация, полученная для полиморфных маркеров rs1424233 гена *MAF* и rs2860323 гена *TMEM18*, сохранила свою значимость после коррекции на множественность сравнений. Уровень значимости и показатели отношения шансов составили для маркера rs1424233 гена *MAF* *p*=0,0001 (OR=1,81; 95% CI 1,31–2,51) для аллелей и *p*=0,0001 (OR=2,28; 95% CI 1,50–3,45) для генотипов. Для маркера rs2860323 гена *TMEM18* *p*=0,004 (OR=1,85; 95% CI 1,22–2,79) ассоциация выявлена только для аллелей.

В группе женщин башкирок также были выявлены маркеры развития МС. Данные представлены в таблице 1. Однако после поправки на множественность сравнений полученные ассоциации стали незначимыми, что не позволило включить их в дальнейший анализ.

Анализ гаплотипов гена *TMEM18* (rs2860323 и rs6548238) показал, что коэффициент Левонтина составил D'=0,573, r2=0,47 среди татарок и D'=0,626, r2=0,61 среди башкирок. Сравнение проводилось между женщинами с МС и контрольной группой, татарок и башкирок. Данные о частотах встречаемости гаплотипов представлены на рисунке 1.

Ассоциация с риском развития МС показана в группе татарок для гаплотипа C-T, поскольку в контрольной группе на его долю приходилось 6,7% по сравнению с 13,5% среди пациенток с МС. Показатель отношения шансов OR составил 1,96 (95% CI 1,14–3,36), *p*=0,015. Показано, что гаплотип T-T ассоциирован с устойчивостью к развитию МС. В группе пациенток-татарок с МС частота этого гаплотипа составила 13,9%, тогда как в контрольной группе на его долю приходилось 7,0%. Показатель отношения шансов OR составил 0,47 (95% CI 0,27–0,81, *p*=0,0072).

В группе башкирок выявлено два гаплотипа T-T и T-C, ассоциированные с формированием устойчивости к развитию МС. Показатели отношения шансов составили OR=0,27 (95% CI 0,12–0,64, *p*=0,0032) и OR=0,07 (95% CI 0,01–0,55, *p*=0,012) соответственно.

Ассоциация генов *SEC16B*, *FADS1*, *KCTD15*, *MAF*, *MAP2K5*, *NEGR*, *BDNF*, *TMEM18* с количественными признаками метаболических нарушений.

Далее мы анализировали ассоциацию полиморфных маркеров исследованных генов с клиническими и антропометрическими параметрами МС у пациенток. Данные представлены на рисунках 2, 3. Представлены средние значения соответствующих параметров, стандартная ошибка среднего и стандартное отклонение. В группе татарок определен маркер rs2241423 гена *MAP2K5*, ассоциированный с объемом талии в доминантной модели (*p*=0,003) и с уровнем холестерина в доминантной модели (*p*=0,014). Ассоциация была показана для маркера rs11084753 гена *KCTD15* с уровнем глюкозы после нагрузки в рецессивной модели (*p*=0,002), с уровнем триглицеридов в доминантной модели (*p*=0,0003) и уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в доминантной модели (*p*=0,0008).

В группе башкирок ассоциация уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) была определена с маркером rs2241423 гена *MAP2K5* в рецессивной модели (*p*=0,002). Ассоциация с уровнем триглицеридов показана для локуса rs174550 гена *FADS1* в рецессивной модели (*p*=0,02) только в группе женщин башкирской этнической принадлежности.

Обсуждение

Учитывая наличие генетического разнообразия этнических групп, актуальным и необходимым является проведение репликативных исследований новых маркеров с риском развития кластера метаболических нарушений. Целью нашего исследования был анализ полиморфных маркеров генов *SEC16B*, *FADS1*, *KCTD15*, *MAF*, *MAP2K5*, *NEGR1*, *BDNF*, *TMEM18*, ассоциированных с ожирением по результатам GWAS в этнических группах татарок и башкирок из Республики Башкортостан.

Ожирение и метаболизм. 2017;14(2):33-40
DOI: 10.14341/OMET2017233-40

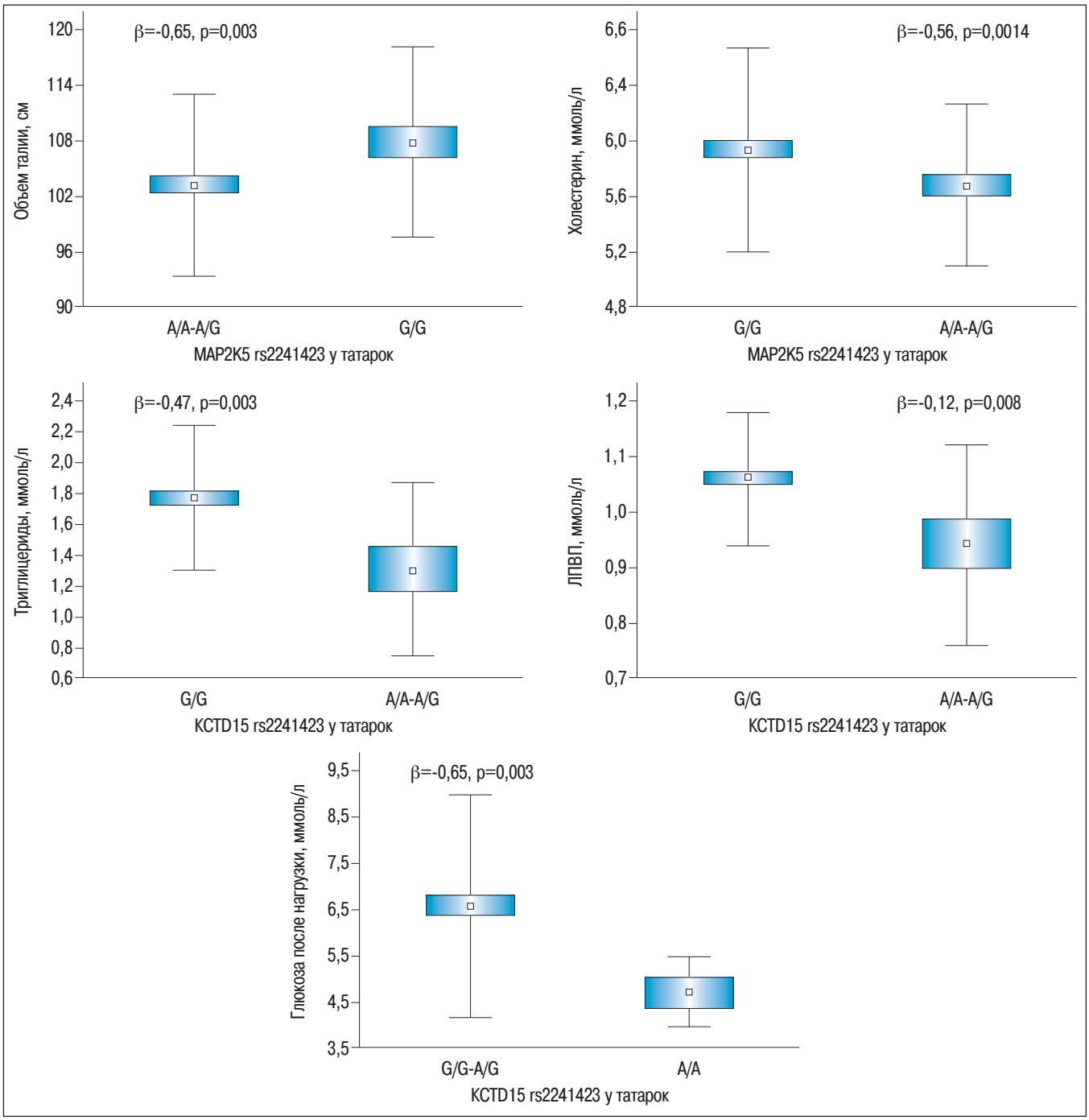

Рис. 2. Анализ клинико-метаболических характеристик у пациенток-татарок.

Значимая ассоциация с развитием МС была получена в группе татарок с маркерами rs1424233 гена *MAF* и rs2860323 гена *TMEM18*. Ассоциация с этими маркерами была подтверждена в группе башкирок, однако уровень статистической значимости после введения поправки Бонферрони не сохранился. Информативным протективным маркером МС у женщин, проживающих в РБ, является гаплотип Т-Т гена *TMEM18* (rs2860323 и rs6548238) у татарок и башкирок.

Полученные данные указывают на то, что полиморфные варианты генов *MAF* (rs1424233) и *TMEM18* (rs2860323) являются важной составной частью генетической структуры подверженности развитию МС у женщин РБ.

По данным литературы показано, что полиморфные маркеры гена *TMEM18* ассоциированы с ожирением, избыточной массой тела и МС, что было подтверждено нашим исследованием [8]. Для полиморфных маркеров гена *TMEM18* ассоциация с риском развития ожирения показана для частого аллеля. Известно, что ген *TMEM18* экспрессируется в гипоталамусе грызунов, мышей и человека. В головном мозге мышей продукт гена *TMEM18* встречается в основном в нейронах. В исследовании Jurvansuu. J. с соавт. (2008) показано, что этот белок расположен в ядерной оболочке нервных стволовых клеток [10]. Установлено, что при повышенной экспрессии гена *TMEM18* увеличивается миграция нейрональных стволовых клеток у грызунов. Профилирование гена показало дифференцированную экспрессию гена в различных тканях организма [10]. Показано, что даже неполная блокада активности mRNA *TMEM18* приводит к значительному ингибиро-

DOI: 10.14341/OMET2017233-40

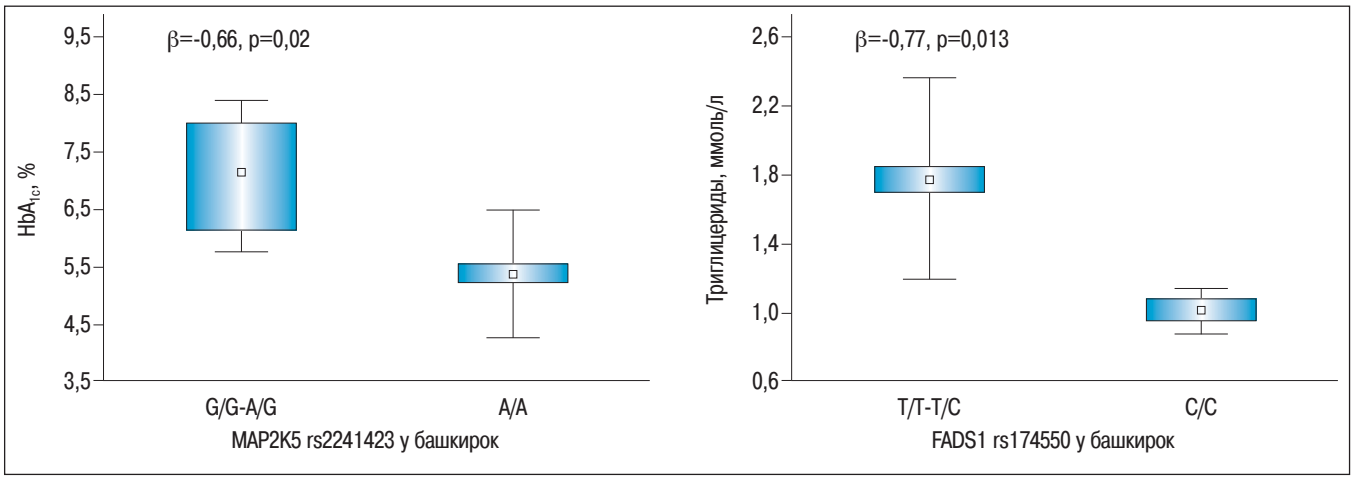

Рис. 3. Анализ клинико-метаболических характеристик у пациенток-башкирок.

ванию дифференциации адипоцитов. В соответствии с предлагаемой ролью гена *TMEM18* в регуляции массы тела, определена его роль в контроле энергетического гомеостаза и определении адресности доставки молекул в ядро клетки. Считается, что *TMEM18* является транскрипционным регулятором адипогенеза.

Ген *MAF* (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog) является транскрипционным фактором, участвующим в развитии клеточных процессов дифференцировки, в частности, иммунной системы, жировой ткани [11] и поджелудочной железы [12]. *MAF* кодирует транскрипционный фактор, вовлеченный в дифференцировку Th2-клеток, а также превращение мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты или адипоциты [13]. *MAF* также требуется для эффективного развития Th17 клеток [14]. *MAF* входит в подкласс bZIP факторов с основным доменом типа «лейциновая застежка». Этот домен обеспечивает димеризацию факторов, необходимых для их взаимодействия с ДНК. Полиморфный маркер rs1424233 гена *MAF* ассоциирован с ожирением и индексом массы тела по результатам широкогеномных исследований и на основании крупных мета-анализов [15–17]. Однако не во всех исследованиях было получено подтверждение ассоциации маркера rs1424233 с антропометрическими или клиническими признаками ожирения или МС [18]. В этой связи роль локуса rs1424233 гена *MAF* в развитии МС и параметров, его характеризующих, остается дискуссионной. Согласно одной из точек зрения, ассоциация этого маркера с ожирением связана с тем, что он сцеплен с хорошо известным маркером rs9939609 гена *FTO*, для которого многочисленными исследованиями была показана ассоциация аллеля А с уровнем ИМТ и МС [19]. Выявлено, что эти гены локализированы на 16 хромосоме в положениях 16q22-23 и 16q12.2 соответственно [20].

Несмотря на наличие ассоциаций, подтвержденных многими исследователями, механизмы, с помощью которых полиморфные варианты генов *MAF* и *FTO* влияют на предрасположенность к ожирению, остаются спорными. По данным литературы известно, что маркеры rs1424233 гена *MAF* и rs9939609 гена *FTO* не влияют на риск развития ожирения у детей, что позволяет сделать предположение о том, что данные гены, вероятнее всего, влияют на пищевое поведение и формирование аппетита, а не на энергетический метаболизм [20].

В нашей работе также показана ассоциация полиморфных маркеров rs2241423 гена *MAP2K5* и rs11084753 гена *KCTD15*, ассоциированных с количественными признаками метаболических нарушений у татарок, и полиморфных маркеров rs2241423 гена *MAP2K5* и rs174550 гена *FAD1,* ассоциированных с количественными признаками метаболических нарушений у башкирок.

Сигнальные пути MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы) включают группу мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы. Маркер rs2241423 гена *MAP2K5* расположен в последнем интроне. Известно, что MAPK каскады проводят сигналы митогенов и ростовых факторов и провоспалительных цитокинов [21, 22].

По данным ряда авторов, ассоциация полиморфных маркеров гена *MAP2K5* выявлена с риском развития диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения [22]. Обращает внимание ассоциация полиморфного маркера rs2241423 гена *MAP2K5* с ожирением у детей, что указывает на наличие существенной роли этого гена в формировании наследственной предрасположенности к развитию метаболического нарушения.

Ген *KCTD15* является геном калиевого канала, вышеуказанная аббревиатура обозначает domain-containing factor potassium channel tetramerization domain containing. Повышенная экспрессия этого гена обнаружена у мышей, страдающих ожирением. Изменение уровня экспрессии *KCTD15* наблюдается при изменении рациона питания (при кормлении жирной пищей). Показано, что экспрессия гена *KCTD15* увеличивается в гипоталамусе, ткани мозга и жировой ткани при употреблении жирной пищи и снижается в жировой ткани и печени, но не в тканях мозга при диетическом питании. *KCTD15* специфически связывается с доменом, активирующим провоспалительный ядерный транскрипционный фактор AP-2 alpha, соответственно, принимает участие в развитии воспаления.

Было показано, что выключение калиевых каналов заставляет мышей сжигать больше энергии, что делает

Ожирение и метаболизм. 2017;14(2):33-40
DOI: 10.14341/OMET2017233-40

их стройнее. Кроме того, калиевые каналы воспринимают молекулы АТФ в клетках, регулируют работу мышц. Обычно работа этих каналов заключается в ограничении продолжительности или амплитуды работы сердца и мышц, чтобы предотвратить чрезмерный расход энергии. Блокировка этих каналов у мышей приводила к тому, что у испытуемых особей тратилось больше запасенной энергии, выделялось больше тепла, причем это происходило как в состоянии покоя, так и в активное время [23].

Ассоциация гена *KCTD15* с ожирением и МС показана не во всех исследованиях [24], однако подавляющее число работ указывает на наличие ассоциации данного маркера с развитием кластера метаболических параметров в различных популяциях мира [25].

Ген *FADS1* является Δ5-десатуразой жирных кислот. Этот фермент катализирует превращение жирных кислот путем введения двойных связей в насыщенные жирные кислоты. Показано, что маркер rs174546 гена *FADS1* ассоциирован с пониженным уровнем триглицеридов, что подтверждает результат нашего исследования [26]. Рядом авторов было показано, что особенности метаболизма и питания опосредованы полиморфными вариантами гена *FADS1*, которые способны изменять содержание полиненасыщенных жирных кислот в крови и тканях, что влияет на биологические реакции и состояние здоровья [26].

Заключение

Таким образом, в данной работе впервые проведен репликативный анализ 9 однонуклеотидных маркеров, ассоциированных с ожирением по результатам широкогеномных исследований (GWAS), в выборках татарок и башкирок. В нашем исследовании выявлены ассоциации как с МС, так и с отдельными его компонентами.

Полиморфные локусы генов *MAF* rs1424233 и *TMEM18* rs2860323 ассоциированы с МС у татарок, аналогичная ассоциация, полученная у башкирок, не подтвердилась при введении поправки на множественность сравнений (поправка Бонферрони). Полиморфные маркеры rs2241423 гена *MAP2K5* и rs11084753 гена *KCTD15* ассоциированы с количественными признаками метаболических нарушений у татарок. Полиморфные маркеры rs2241423 гена *MAP2K5* и rs174550 гена *FADS1* ассоциированы с количественными признаками метаболических нарушений у башкирок. Гаплотип, включающий редкие аллели Т-Т маркеров rs2860323 и rs6548238 гена *TMEM18*, ассоциирован с устойчивостью к развитию МС как у татарок, так и у башкирок.

Представляет интерес дальнейшее изучение ассоциации генов-кандидатов развития ожирения и кластера метаболических параметров в других этнических группах России.

Дополнительная информация

Финансирование исследование

Работа получила частичную финансовую поддержку РГНФ №13-06-00101 и РФФИ №13-04-00287а, 14-06-97003 р_Поволжье.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Участие авторов:

Кочетова О.В. – подготовка публикации, статистическая обработка данных, анализ данных;

Ахмадишина Л.З. - выделение ДНК лиц контрольной группы, генотипирование образцов ДНК, подготовка публикации;

Корытина Г.Ф. – статистическая обработка данных;

Карпов А.А. - подбор пациентов и лиц контрольной группы для исследования, подписание информированного согласия, сбор анамнеза, физикальное обследование, определение количественных параметров,

Мустафина О.Е. – разработка дизайна исследования, подготовка публикации.

Литература

1. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях. – М.: "ФАС-медиа"; 2008, 27 с. [Mamedov MN. Metabolicheskiy sindrom: prakticheskie aspekty diagnostiki i lecheniya v ambulatornykh usloviyakh. – M.: "FAS-media"; 2008. (In Russ.)].
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патоге¬нез, клинические аспекты. М.: Медицинское информацион¬ное агентство, 2004. 456 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA. Ozhirenie. Etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2004. 456 s. (In Russ.)].
3. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. The Lancet. 2005; 366(9491): 1059-1062.
4. Zhao X, Xi B, Shen Y, et al. An obesity genetic risk score is associated with metabolic syndrome in Chinese children. *Gene*. 2014; 535(2): 299-302. doi: 10.1016/j.gene.2013.11.006.
5. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 382(1): 740-57. doi:10.1016/j.mce.2012.08.018.
6. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature genetics*. 2009; 41(1): 25-34. doi: 10.1038/ng.287.
7. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nature genetics*. 2010; 42(2): 105-116.
8. Кочетова О.В., Викторова Т.В., Мустафина О.Е. с со авт. Ассоциации полиморфных вариантов генов ADRA2A и ADRB3 с метаболическим синдромом у татар. Генетика. 2015; 51(7): 830. [Kochetova OV, Viktorova TV, Mustafina OE,, et al. Genetic association of ADRA2A and ADRB3 genes with metabolic syndrome among the Tatars *Russian Journal of Genetics*. 2015; 51(7): 830].
9. De R, Hu T, Moore JH, et al. Characterizing gene-gene interactions in a statistical epistasis network of twelve candidate genes for obesity. *BioData mining*, 2015; 8 (1): 1. 10.1186/s13040-015-0077-x.
10. Jurvansuu JM, Goldman A, Chadwick BP. Obesity risk gene TMEM18 encodes a sequence-specific DNA-binding protein. *PloS one*. 2011; 6(9). e25317.
11. Serria MS, Ikeda H, Omoteyama K, et al. Regulation and differential expression of the c-maf gene in differentiating cultured cells. *Biochem Biophys Res. Commun*. 2003; 310(2): 318–326. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.08.144
12. Tsuchiya M, Taniguchi S, Yasuda K, et al. Potential roles of large mafs in cell lineages and developing pancreas. *Pancreas*. 2006; 32(4): 408–416. doi: 10.1097/01.mpa.0000220867.64787.99
13. Blank V, Andrews N. The Maf transcription factors: regulators of differentiation. *Trends in biochemical sciences*. 1997; 22(11): 437-441.
14. Ranzani V, Rossetti G, Panzeri I, et al. The long intergenic noncoding RNA landscape of human lymphocytes highlights the regulation of T cell differentiation by linc-MAF-4. *Nature immunology*. 2015; 16(3). 318-325. doi: 10.1038/ni.3093

DOI: 10.14341/OMET2017233-40

15. Meyre D, Delplanque J, Chèvre JC, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet*. 2009; 41(2). 157-9. doi: 10.1038/ng.301.
16. Sandholt CH, Sparsø T, Grarup N, et al. Combined analyses of 20 common obesity susceptibility variants. Diabetes. 2010; 59(7): 1667-1673. doi: 10.2337/db09-1042.
17. Li X, Song F, Jiang H, et al. A genetic variation in the fat mass and obesity associated gene is associated with obesity and newly diagnosed type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2010; 26(2): 128-132. doi: 10.1002/dmrr.1066.
18. den Hoed M, Luan JA, Langenberg C, et al. Evaluation of common genetic variants identified by GWAS for early onset and morbid obesity in population-based samples // Internat. *J. of Obesity.* 2013. V. 37. №. 2. P. 191-196. doi: 10.1038/ijo.2012.34
19. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, 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): 889-894. doi: 10.1126/science.1141634.
20. Haller S. Polymorphisms in FTO and MAF Genes and Birth Weight, BMI, Ponderal Index, Weight Gain in a Large Cohort of Infants with a Birth Weight below 1500 Grams. *PloS One*. 2013; 8(6). e66331.
21. Pinna LA, Ruzzene M. How do protein kinases recognize their substrates? Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 1996;1314(3):191-225
22. Rask-Andersen M, Jacobsson J, Moschonis G, et al. The MAP2K5-linked SNP rs2241423 is associated with BMI and obesity in two cohorts of Swedish and Greek children. *BMC medical genetics*. 2012; 13(1): 36. doi: 10.1186/1471-2350-13-36.
23. Reyes S, Park S, Terzic A, Alekseev A. KATP channels process nucleotide signals in muscle thermogenic response. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2010: 45(6): 506-519. doi: 10.3109/10409238.2010.513374.
24. Dušátková L, Zamrazilová H, Sedláčková B, et al. Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome and related traits in 1,443 Czech adolescents. *Folia Biol (Praha)*. 2013; 59(3): P. 123-33.
25. Lv D, Zhang DD, Wang H, et al. Genetic variations in SEC16B, MC4R, MAP2K5 and KCTD15 were associated with childhood obesity and interacted with dietary behaviors in Chinese school-age population. *Gene*. 2015; 560(2), 149-155. doi:10.1016/j.gene.2015.01.054
26. Zhu J, Sun Q, Zong G, et al. Interaction between a common variant inFADS1and erythrocyte polyunsaturated fatty acids on lipid profile in Chinese Hans. Journal of Lipid Research. 2013;54(5):1477-1483. doi: 10.1194/jlr.P027516.

Информация об авторах [Authors Info]
Кочетова Ольга Владимировна, к.б.н. [Ol'ga V. Kochetova, PhD]; Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 69 [Address 69, Prospekt Oktyabrya, Ufa, 450054 Russia]; eLibrary SPIN: 3461-3952; Email: Olga_MK78@mail.ru

Ахмадишина Лейсан Зинуровна, к.б.н. [Leysan Z. Akhmadishina, PhD]; eLibrary SPIN: 7510-6812. Корытина Гульназ Фаритовна, д.б.н. [Gul'naz F. Korytina, ScD]; eLibrary SPIN: 1200-2906. Карпов Артем Александрович[Artem A. Karpov, MD]. Мустафина Ольга Евгеньевна, д.б.н. [Ol'ga E. Mustafina, ScD]; eLibrary SPIN: 5757-8712.

Цитировать:
Кочетова О.В., Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., и др. Анализ роли полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением, в развитии метаболического синдрома у женщин. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 2 — С.33-40. doi: 10.14341/OMET2017233-40

To cite this article:
Kochetova OV, Akhmadishina LZ, Korytina GF, et al. Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome in women. *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):33-40. doi: 10.14341/OMET2017233-40