

Сравнительный анализ ассоциации полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в татарской и якутской популяциях

Ф.В. Валеева¹, Н.И. Павлова², А.А. Бочуров², А.В. Крылов², Л.А. Сыдыкова³, В.А. Алексеев², К.Б. Хасанова¹, И.И. Ахметов¹, Т.А. Киселева^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия

Аннотация

Обоснование. Один из важнейших полиморфизмов генов, который может отвечать за развитие инсулинорезистентности, – полиморфный маркер rs9939609 гена *FTO*.

Цель. Провести молекулярно-генетический анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с риском развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2), у пациентов с СД 2 в якутской и татарской популяциях.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие лица с СД 2 из популяции якутской национальности Республики Саха (Якутия) ФГБНУ ЯНЦ КМП, г. Якутск (n=132) и татарской популяции – жители Республики Татарстан (n=134). Молекулярно-генетический анализ полиморфизма rs9939609 гена *FTO* проведен на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» и в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. Статистическая обработка данных проведена с использованием программ GraphPad InStat, Microsoft Excel 2007.

Результаты. Частота генотипа AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в группе СД 2 в татарской популяции отличалась от собственной контрольной выборки: 30,1% против 14,1% ($p=0,00000006$), а также от европейской группы контроля из базы данных 1000GENOME: 30,1% против 19,9% ($p=0,0006$). Частота рискованного аллеля в группе СД 2 в якутской популяции оказалась статистически значимо выше, чем в восточноазиатской контрольной группе из базы данных 1000GENOME (27,7% против 16,9%; $p=0,00007$), в то время как относительно собственной здоровой группы контроля достоверных отличий не выявлено.

Заключение. Чем больше азиатского компонента в геноме популяции, тем в меньшей степени она предрасположена к ожирению и СД 2. Полиморфизм rs9939609 гена *FTO* ассоциирован с риском развитием СД 2 в татарской популяции, в популяции якутов взаимосвязи не выявлено.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, полиморфизм rs9939609 гена *FTO*, генетические полиморфизмы

Для цитирования: Валеева Ф.В., Павлова Н.И., Бочуров А.А., Крылов А.В., Сыдыкова Л.А., Алексеев В.А., Хасанова К.Б., Ахметов И.И., Киселева Т.А. Сравнительный анализ ассоциации полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в татарской и якутской популяциях. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):232–237. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202662

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Киселева Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: tattiana@mail.ru

Валеева Фарид Вадатовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: val_farida@mail.ru

Павлова Надежда Ивановна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. – рук. лаб. наследственной патологии отд. молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. E-mail: solnishko_84@inbox.ru

Бочуров Алексей Алексеевич – мл. науч. сотр. лаб. наследственной патологии отд. молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. E-mail: binbaher@mail.ru

Крылов Алексей Васильевич – мл. науч. сотр. лаб. наследственной патологии отд. молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. E-mail: alexkrulovwork@gmail.com

Сыдыкова Любовь Ахмедовна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и лечебной физкультурой Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». E-mail: sydlub@mail.ru

Алексеев Владислав Амирович – мл. науч. сотр. Арктического центра ФГБНУ ЯНЦ КМП. E-mail: vldslvalsekseev@gmail.com

Хасанова Камиля Булатовна – ассистент каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru

Ахметов Ильдус Ильясевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. молекулярной генетики центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: genoterra@mail.ru

✉ **Tatiana A. Kiseleva** – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: tattiana@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8959-093X

Farida V. Valeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: val_farida@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6000-8002

Nadezhda I. Pavlova – Cand. Sci. (Biol.), Yakut Science Center of Complex Medical Problems. E-mail: solnishko_84@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-7862-1876

Alexey A. Bochurov – Res. Assist., Yakut Science Center of Complex Medical Problems. E-mail: binbaher@mail.ru; ORCID: 0009-0008-5414-4102

Alexey V. Krylov – Res. Assist., Yakut Science Center of Complex Medical Problems. E-mail: alexkrulovwork@gmail.com; ORCID: 0009-0005-5977-5518

Liubov A. Sydykova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: sydlub@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8377-7012

Vladislav A. Alekseev – Res. Assist., Yakut Science Center of Complex Medical Problems. E-mail: vldslvalsekseev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6751-6210

Kamilya B. Khasanova – Assistant of Professor, Kazan State Medical University. E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-487X

Ildus I. Ahmetov – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: genoterra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6335-4020

Comparative analysis of the association of polymorphism rs9939609 of the *FTO* gene in patients with type 2 diabetes mellitus in the Tatar and Yakut populations

Farida V. Valeeva¹, Nadezhda I. Pavlova², Alexey A. Bochurov², Alexey V. Krylov², Liubov A. Sydykova³, Vladislav A. Alekseev², Kamilya B. Khasanova¹, Ildus I. Ahmetov¹, Tatiana A. Kiseleva^{✉1}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;

³Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Abstract

Background. One of the most important gene polymorphisms that may be responsible for the development of insulin resistance is the rs9939609 of the *FTO* gene.

Aim. To investigate the association of the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene in patients with type 2 diabetes (T2D) in the Yakut and Tatar populations.

Materials and methods. The study involved patients with T2D from the population of the Yakut nationality of the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk (n=132) and the Tatar population – residents of the Republic of Tatarstan (n=134). Molecular genetic analysis was carried out on in the central research laboratory of the Department of molecular genetics (Kazan State Medical University) and in the laboratory of hereditary pathology of the Department of Molecular Genetics (Yakut Science Center of Complex Medical Problems). Statistical data processing was carried out using GraphPad InStat, Microsoft Excel 2007 programs.

Results. The frequency of the AA genotype of the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene in the group of T2D in the Tatar population differed from the own control sample: 30.1% vs 14.1%; $p=0.00000006$, as well as from the European control group from the 1000GENOME database: 30.1% vs 19.9%; $p=0.0006$. The frequency of the risk allele in T2D group in the Yakut population was statistically significantly higher than in the East Asian control group from the 1000GENOME database (27.7% vs 16.9%; $p=0.00007$), in the own healthy control group no significant differences were found.

Conclusion. The more the Asian component in the genome of the population, the less it is predisposed to obesity and T2D. The rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene is associated with the risk of T2D in the Tatar population; no association in the Yakut population was found.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene, genetic polymorphisms

For citation: Valeeva FV, Pavlova NI, Bochurov AA, Krylov AV, Sydykova LA, Alekseev VA, Khasanova KB, Ahmetov II, Kiseleva TA. Comparative analysis of the association of polymorphism rs9939609 of the *FTO* gene in patients with type 2 diabetes mellitus in the Tatar and Yakut populations. *Consilium Medicum.* 2024;26(4):232–237. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202662

Введение

В настоящее время сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является важнейшей проблемой XXI в., что обусловлено нарастающим развитием тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, которые нередко приводят к фатальным событиям в молодом возрасте.

Согласно данным регистра больных СД в Российской Федерации, на 1 января 2021 г. на диспансерном учете состоят 4,8 млн человек (3,3% населения), из них 92% (4,43 млн) – это пациенты с СД 2. По данным на 2017 г., общая численность пациентов с СД в Республике Саха (Якутия) составляет 21 677 (2,2%) человек, из них 20 508 (94,6%) страдают СД 2 [1]. В Республике Татарстан (РТ) по состоянию на 01.01.2022 зарегистрированы 132 429 пациентов с СД (3,4%), из которых 124 226 составляют лица с СД 2 (93,8%) [2].

СД 2 по своей природе является генетически детерминированным заболеванием с полигенным типом наследования и развивается в результате сложного взаимодействия неблагоприятных факторов окружающей среды и определенных генетических факторов [3, 4]. В настоящее время известно уже более 700 полиморфизмов генов, которые ассоциированы с развитием различных нарушений углеводного обмена, в том числе СД 2 [5]. В настоящее время отсутствует единая классификация генетических маркеров, предрасполагающих к развитию СД 2, учеными активно изучаются гены, которые отвечают за ключевые патогенетические звенья – инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток поджелудочной железы. Один из важнейших полиморфизмов генов, который может быть связан с инсулинорезистентностью, – полиморфизм rs9939609 гена *FTO* [6].

Ген *FTO* локализован на хромосоме 16 в области 16q12.2 и связан с накоплением жировой массы и развитием ожирения. Экспрессия гена описана в различных тканях, включая адипоциты, мышечную ткань, печень, β -клетки поджелудочной железы, однако наибольшая активность

приходится на гипоталамус [7]. Ген *FTO* контролирует дифференцировку адипоцитов, энергетический гомеостаз, кодирует один из регуляторов липолиза, осуществляя лептин-независимый контроль аппетита.

В полногеномных исследованиях обнаружены многочисленные ассоциации разных полиморфных вариантов гена *FTO* (rs8050136, rs9939609, rs17817449, rs1785735, rs11642841, rs14210850 и т.д.) с компонентами метаболического синдрома [8]. Наиболее изученным однонуклеотидным полиморфизмом гена *FTO* является rs9939609, при котором происходит замена нуклеотида Т (тиамина) на А (аденин). Наличие протективного аллеля Т приводит к повышению липолитической активности адипоцитов, что приводит к уменьшению жировой массы [9].

Результаты международного проекта «1000 геномов» показали, что частота встречаемости рискованного аллеля А rs9939609 гена *FTO* в разных популяциях варьирует от 8 до 49%. По данным сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов rs9939609 гена *FTO* в различных популяциях без нарушений углеводного обмена (табл. 1), в большинстве популяций наблюдается преобладание аллеля Т, однако имеются отличия в распространении аллеля А. Частота встречаемости рискованного аллеля среди жителей Африки составляет 45–56%, в Китае – 14%, а в Перу – лишь 8% [10, 11].

Однако некоторые популяции в базе данных представлены неравномерно. В частности, российская популяция, несмотря на свою многочисленность и многонациональность, практически не представлена в связи с тем, что российские институты не участвовали в проекте. Также выявленные различия частоты встречаемости аллелей и генотипов представителей одной этнической группы, проживающих в различных регионах РФ, свидетельствуют о том, что для прогноза популяционных рисков необходимо учитывать не только этническую принадлежность, но и регион проживания [12].

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в разных популяциях без нарушения углеводного обмена

| Популяция | Генотипы, % | | | Аллель риска А, % |
|---------------|-------------|------|------|-------------------|
| | ТТ | ТА | АА | |
| Африканцы | 25,6 | 50,1 | 24,4 | 49,4 |
| Вьетнамцы | 59,6 | 35,4 | 5,1 | 22,7 |
| Европейцы | 37,2 | 42,9 | 19,9 | 41,4 |
| Индийцы | 49,0 | 41,2 | 9,8 | 30,4 |
| Китайцы | 76,2 | 20,0 | 3,8 | 13,8 |
| Колумбийцы | 43,6 | 44,7 | 11,7 | 34,0 |
| Мексиканцы | 57,8 | 39,1 | 3,1 | 22,7 |
| Перуанцы | 85,9 | 11,8 | 2,4 | 8,2 |
| Пуэрториканцы | 37,5 | 52,9 | 9,6 | 36,1 |
| Финны | 41,4 | 38,4 | 20,2 | 39,4 |
| Японцы | 68,3 | 28,8 | 2,8 | 17,3 |

Впервые ассоциация между однонуклеотидным полиморфизмом rs9939609 гена *FTO* и СД 2 установлена в 2007 г., а в дальнейшем одновременно продемонстрирована в трех независимых исследованиях, проведенных на европейских популяциях, с применением методов полногеномного поиска ассоциаций [13, 14]. Однако для азиатов результаты оказались неоднозначными. Это может быть связано с особенностями дизайнов исследований, размерами выборок или этническими различиями [15]. Учитывая данные более поздних исследований, такая взаимосвязь может быть обусловлена влиянием на индекс массы тела [16], при этом выявлена ассоциация аллеля А гена *FTO* с нарушением контроля аппетита, отсутствием сытости после приема пищи, снижением активности липолиза в жировой ткани.

Среди российских исследований также есть работы, продемонстрировавшие ассоциацию полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с индексом массы тела. Так, согласно результатам, полученным А.К. Батуриным и соавт. в Свердловской области, генотип АА чаще встречался у лиц с ожирением [17]. Такие же данные получены в работе М.А. Бояриновой и соавт., изучавшей жителей Санкт-Петербурга [18]. Однако, несмотря на большое количество проведенных исследований по идентификации полиморфных генетических маркеров СД 2 в РФ, исследований полиморфизма rs9939609 гена *FTO* практически нет [19]. В результате исследования, проведенного в рамках НИР «Анализ генетической структуры и наследственных патологий популяций Республики Саха (Якутия)», продемонстрировано, что аллель А оказывает влияние только на вероятность развития ожирения, но не СД 2 [20]. Существуют данные, указывающие на связь полиморфизма rs9939609 гена *FTO* не только с повышенным риском развития ожирения во взрослой [21] и детской [22] популяции РТ, но и с различными нарушениями углеводного обмена [23].

В то же время показано, что аллель А rs9939609 гена *FTO* у жителей Арктики встречается значительно реже, чем у населения, проживающего в центральных регионах России, европейцев и американцев европейского происхождения, но чаще, чем у представителей Аляски [24]. По сравнению с европейскими популяциями среди жителей Аляски аллель А обнаруживается значительно реже, и его частота аналогична показателям в Китае и Японии [25, 26].

Так, полногеномные исследования ассоциации (GWAS) обнаружили, что СД имеет генетическую гетерогенность и среди различных этнических групп есть те, у которых более высокие шансы развития СД 2 [27]. По этой причине некорректно экстраполировать полученные результаты на другую выборку.

Учитывая популяционно-генетическое российское разнообразие, необходимо изучение полиморфных вариан-

тов, которые могут ассоциироваться с развитием многофакторных заболеваний у российского населения, а также поиск новых полиморфизмов, характерных для определенных российских этнических и региональных групп.

По результатам ранее проведенных генетических исследований, региональные группы татар (сибирские, поволжские и крымские) существенно отличаются друг от друга. В масштабе генетических различий Северной Евразии они даже не образовали единый кластер. Таким образом, формирование региональных групп татар происходило автономно, и единого «общетатарского» генофонда не существует. Кроме того, внутри региональных групп татар отмечается значительное генетическое многообразие. Это может быть обусловлено тем, что каждая группа имеет несколько генетических пластов, т.е. формирование каждой из групп происходило из нескольких источников. Однако показано, что преобладающим в генофонде поволжских татар (в исследовании включены собственно татары, мишари и кряшены) является компонент, унаследованный от дотюркского коренного населения Восточной Европы и Приуралья, на «южный» компонент приходится небольшая часть, предположительно связанная с миграцией с Кавказа, при этом наименьший вклад вносит центральноазиатский компонент [28]. У казанских татар «южный» компонент составляет 15%, и его особенностью является наличие гаплогрупп, распространенных в Восточной Европе и Средиземноморье. У мишарей на долю «южного» компонента приходится 23%, и он состоит из гаплогрупп, которые распространены в Южной Европе, Малой Азии и Средиземноморье. У кряшен «южный» компонент занимает 29% и характеризуется гаплогруппами Западного и Восточного Кавказа. Центральноазиатский компонент у кряшен составляет 6%, у мишарей на него приходится 3%, а у казанских татар – всего 1%.

По данным исследования с участием пяти субэтносов сибирских татар, генетическое происхождение каждого субэтноса различное. Таким образом, пути этногенеза искро-тобольских татар (произошли из сибирского субстрата и притока из Северо-Восточной Европы), татар-бухарцев (происходят от народов Западного Кавказа), заболотных татар (близки по происхождению к самодийцам Северного Урала и уграм Западной Сибири), ялutorовских татар (переднеазиатское происхождение), иштяско-токузских татар (палеосибирское происхождение) отличаются друг от друга.

Учитывая развитие в условиях длительной генетической изоляции, генофонд коренных популяций Сибири уникален, что вызывает большой научный интерес у многих исследователей. Являясь одним из самых многочисленных коренных этносов Сибири, якуты (саха) представляют большинство коренного населения Республики Саха [29].

Анализ источников XIII в. демонстрирует, что происхождение усть-талькинцев и этнического ядра саха связано с племенем татар [30]. По мнению В.В. Ушницкого, кангаласцы – этническое ядро саха, которые являлись частью объединения татар. Возможно, найманы и керейты выступали в качестве тюркского компонента в составе канглов, которые вплоть до XIII в. жили на территории Центральной Азии [31].

Таким образом, вопрос о том, можно ли воспроизвести ассоциацию полиморфного маркера rs9939609 гена *FTO* с СД 2 в разных этнических популяциях РФ, остается открытым.

Цель – выполнить молекулярно-генетический анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с риском развития СД 2, у пациентов с СД 2 в якутской и татарской популяциях.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие лица из популяции якутской национальности Республики Саха (Якутия) ФГБНУ ЯНЦ КМП, г. Якутск (n=132) и татарской популяции – жители РТ (n=134). У всех пациентов выявлен СД 2.

Таблица 2. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с развитием СД 2 у жителей РТ

| Аллель/ генотип полиморфизма rs9939609 гена <i>FTO</i> | СД 2 (n=133), абс. (%) | Группа контроля (n=832), абс. (%) | Группа европейско- го контроля 1000GENOME (n=503), абс. (%) | ОШ (95% ДИ)* | χ^2 * | <i>p</i> * | ОШ (95% ДИ)** | χ^{2**} | <i>p</i> ** |
|--|------------------------------|--|--|------------------|------------|--------------------|------------------|--------------|----------------|
| T | 120 (45,1) | 1069 (64,2) | 590 (58,6) | 0,46 (0,35–0,59) | 35,48 | 0,000000003 | 0,58 (0,44–0,76) | 15,63 | 0,00008 |
| A | 146 (54,9) | 595 (35,8) | 416 (41,4) | 2,19 (1,66–2,84) | | | 1,73 (1,31–2,27) | | |
| TT | 27 (20,3) | 354 (42,5) | 187 (37,2) | 0,37 (0,24–0,57) | 33,45 | 0,000000006 | 0,33 (0,22–0,54) | 14,93 | 0,00006 |
| TA | 66 (49,6) | 361 (43,4) | 216 (42,9) | 1,23 (0,86–1,75) | | | 1,29 (0,89–1,85) | | |
| AA | 40 (30,1) | 117 (14,1) | 100 (19,9) | 2,55 (1,71–3,79) | | | 2,63 (1,73–4,00) | | |

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: ОШ (95% ДИ) – ОШ с границами 95% ДИ, *сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у пациентов с СД 2 и собственной группы контроля, **сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у пациентов с СД 2 и группы контроля из базы данных 1000GENOME.

Таблица 3. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с развитием СД 2 у жителей Якутии

| Аллель/ генотип полиморфизма rs9939609 гена <i>FTO</i> | СД 2 (n=132), абс. (%) | Группа контроля (n=70), абс. (%) | Группа восточ- ноазиатского контроля 1000GENOME (n=504), абс. (%) | ОШ (95% ДИ)* | χ^2 * | <i>p</i> * | ОШ (95% ДИ)** | χ^{2**} | <i>p</i> ** |
|--|------------------------------|---|--|-------------------|------------|------------|------------------|--------------|----------------|
| T | 191 (72,3) | 106 (75,7) | 838 (83,1) | 0,48 (0,52–1,34) | 0,53 | 0,47 | 0,53 (0,39–0,73) | 15,75 | 0,00007 |
| A | 73 (27,7) | 34 (24,3) | 170 (16,9) | 1,19 (0,74–1,91) | | | 1,88 (1,37–2,58) | | |
| TT | 68 (51,5) | 38 (54,2) | 353 (70,0) | 0,89 (0,50–1,60) | 1,40 | 0,5 | 0,45 (0,31–0,67) | 16,15 | 0,00003 |
| TA | 55 (41,7) | 30 (42,9) | 132 (26,2) | 0,95 (0,53–1,71) | | | 2,01 (1,35–3,00) | | |
| AA | 9 (6,8) | 2 (2,9) | 19 (3,8) | 2,49 (0,52–11,85) | | | 1,87 (0,82–4,23) | | |

Генотипирование полиморфизма rs9939609 гена *FTO* проведено на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» и в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. Для генетического исследования использовали ДНК из ранее выделенных лейкоцитов крови сорбентным методом с применением набора реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» («ИнтерЛабСервис», Россия). Молекулярно-генетический анализ для образцов татарской популяции проводили с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, США) с помощью коммерческих наборов реагентов («Тестген», Россия). Для генотипирования образцов ДНК якутской популяции применен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) полиморфизма длин рестриционных фрагментов с использованием специфичных праймеров (форвард праймер: 5'-AAGTGGCTCTTGAATGAAATAGGATTCAGA-3' и реверс праймер: 5'-AGAGTAACAGAGACTATCCAAGTGCAGTAC-3'; ООО «Биотех-Индустрия», г. Москва). Температурные условия ПЦР являлись следующими: 95°C – 4 мин, затем 35 циклов при 94°C – 30 с, 58°C – 30 с и 72°C – 1 мин и заключительная элонгация при 72°C – 10 мин. После ПЦР амплификат rs9939609 гена *FTO* подвергался рестрикции с применением эндонуклеазы ZmI (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск) в течение 3 ч при 37°C. Разрезанные ПЦР-продукты подвергали горизонтальному электрофорезу в 4% агарозных гелях, окрашенных этидием бромидом, в буфере 1xTBE при 120 В в течение 1 ч и визуализировали с использованием гель-документирующей системы (Vilber Lourmat, Франция). Результаты генотипирования интерпретировались на основе различных шаблонов бэндов: TT генотип 182 пар нуклеотидов (п.н.), AT генотип 182, 154 и 28 п.н., AA генотип 154 и 28 п.н.

Распределение генотипов и аллелей пациентов по rs9939609 гена *FTO* сравнивали с условно здоровыми жителями РТ (n=832) и с базой данных 1000GENOME, европейская популяция (n=503) для татарской популяции, а также с условно здоровыми людьми популяций Республики Саха (Якутия; n=70) и с базой данных 1000GENOME, восточноазиатская популяция (n=504) для жителей Якутии.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ GraphPad InStat, Microsoft Excel 2007. Анализ значимости различий в распределении частот аллелей и генотипов исследуемых выборок и проверка соответствия равновесию Харди–Вайнберга осуществлены с использованием критерия χ^2 . Показатель «отношение шансов» (ОШ) служил для оценки относительного риска развития заболевания.

Результаты

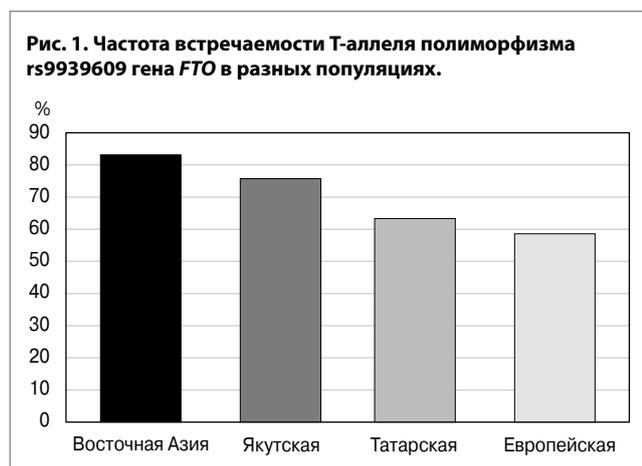
Изучение частот генотипов показало, что для исследуемого генетического маркера rs9939609 гена *FTO* распределение генотипов в контрольных группах и выборках пациентов с СД 2 в обеих популяциях соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p>0,05$).

Нами проведен анализ частоты встречаемости всех генотипов и аллелей у пациентов с СД 2, проведено сравнение с результатами собственной контрольной группы и с базой данных 1000GENOME.

Анализ ассоциации полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* с риском развития СД 2 в татарской популяции продемонстрирован в табл. 2. Частота генотипа AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в группе СД 2 отличалась от собственной контрольной выборки: 30,1% против 14,1% ($p=0,000000006$), а также от европейской группы контроля из базы данных 1000GENOME: 30,1% против 19,9% ($p=0,00006$). Риск развития СД 2 при оценке доминантной модели наследования увеличивается у носителей аллеля риска А (ОШ 2,91, доверительный интервал – ДИ 1,86–4,53; $p=0,0000001$). При этом носительство генотипа TT связано с пониженным риском развития заболевания (ОШ 0,34, ДИ 0,22–0,54).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs9939609 гена *FTO* в группе с СД 2 в якутской популяции и собственной здоровой группой контроля не выявил достоверных отличий (табл. 3), однако в группе с СД 2 частота аллеля риска оказалась выше на 3,4%, чем в контрольной группе.

При оценке распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* относительно восточноазиатской контрольной группы из базы данных 1000GENOME обнаружены статистически значимые раз-



личия. Частота рискованного аллеля в группе СД 2 оказалась статистически значительно выше, чем в группе контроля (27,7% против 16,9%; $p=0,00007$). Распределение генотипов в группе СД 2 (ТТ – 51,5%, ТА – 41,7%, АА – 6,8%) значительно отличается от распределения в группе контроля (ТТ – 70,0%, ТА – 26,2%, АА – 3,8%; $p=0,0003$). Носители хотя бы одного аллеля риска А имеют практически в 2,5 раза выше риск развития СД 2 (ОШ 2,20, ДИ 1,49–3,25; $p=0,00006$). Анализ доминантной модели наследования также показал, что гомозиготный генотип ТТ обладает протективным действием (ОШ 0,45, ДИ 0,31–0,67; $p=0,00006$).

Обсуждение

Согласно данным о вариативности частот аллелей полиморфных вариантов гена *FTO*, ассоциированных с заболеваниями и патогенетически значимыми признаками в различных этно-территориальных группах, известно, что значительная часть населения являются носителями неблагоприятных аллелей [8]. По мнению А.К. Батурина и соавт., характер и степень взаимосвязи полиморфизма гена *FTO*, а также частота встречаемости аллеля А существенно зависят от расово-этнического происхождения [32]. Генетические исследования поволжских татар выявили преобладание в их митохондриальной ДНК западно-евразийского компонента (84%) по сравнению с восточноазиатским (16%). Нами выявлено, что у жителей РТ без нарушений углеводного обмена распространение рискованного аллеля А составило 36%, что сопоставимо с данными европейской популяции (37–46%) [11], что подтверждает анализ генофонда татар [33]. В якутской популяции аллель А встречается значительно реже и составляет 24%. Мы предполагаем, что татарская популяция более предрасположена к СД 2, чем якутская. Так, в популяции якутов чаще встречается протективный генотип ТТ (рис. 1).

Наше исследование продемонстрировало ассоциацию носительства аллеля риска А полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с СД 2 в татарской популяции, в якутской популяции обнаружена лишь слабая тенденция. Данная особенность может быть обусловлена маленькой выборкой, что требует дальнейшего изучения при условии увеличения выборки.

С. Доаеи и соавт. объединили данные коэффициентов шансов 8 исследований и продемонстрировали ассоциацию между полиморфизмом rs9939506 гена *FTO* с ожирением в европейской популяции, в то время как в азиатской популяции статистически значимой взаимосвязи не обнаружено [34, 35].

Носительство защитного аллеля Т приводит к увеличению липолиза, что способствует снижению объема жировой ткани. У коренных жителей арктических территорий обнаруживается более низкий уровень общего холестерина и триглицеридов, при этом значения липопротеидов высокой плотности более высокие. Предположительно, это

может обуславливаться усилением процесса липолиза липопротеидов, насыщенных триглицеридами, за счет повышенной активности липопротеидлипазы [36, 37].

Заключение

Таким образом, чем больше азиатского компонента в геноме популяции, тем в меньшей степени она предрасположена к ожирению и СД 2. Полиморфизм rs9939609 гена *FTO* ассоциирован с риском развития СД 2 в популяции татар, в якутской популяции взаимосвязи не обнаружено.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» (протокол заседания №10 от 22.12.2015), локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова» (протокол заседания №17 от 10.04.2019, решение №2). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kazan State Medical University (minutes of meeting №10 of December 22, 2015), by the local ethics committee of Ammosov North-Eastern Federal University (minutes of meeting №17 of April 10, 2019, decision №2). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9686
- Ingelsson E, McCarthy MI. Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Past, Present, and Future. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(6):e002090. DOI:10.1161/CIRCGEN.118.002090

4. Park KS. The Search for Genetic Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):12-22. DOI:10.4093/dmj.2011.35.1.12
5. Krentz NAJ, Gloy AL. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(4):202-12. DOI:10.1038/s41574-020-0325-0
6. Ruchat SM, Weisnagel SJ, Vohl MC, et al. Evidence for interaction between PPARG Pro12Ala and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms in determining type 2 diabetes intermediate phenotypes in overweight subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(9):455-9. DOI:10.1055/s-0029-1216352
7. Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, et al. Regulation of FTO/Ftm gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(4):R1185-6. DOI:10.1152/ajpregu.00839.2007
8. Кучер А.Н. Ген FTO и болезни: значимость генетического полиморфизма, эпигенетических модификаций и средовых факторов. *Генетика*. 2020;56:1025-43 [Kucher A. The FTO Gene and Diseases: The Role of Genetic Polymorphism, Epigenetic Modifications, and Environmental Factors. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56:1025-43 (in Russian)]. DOI:10.1134/S1022795420090136
9. Wählén K, Sjölin E, Hoffstedt J, et al. The common rs9939609 gene variant of the fat mass and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *J Lipid Res*. 2008;49(3):607-11. DOI:10.1194/jlr.M700448-JLR200
10. Kurtanov KhA, Sydykova LA, Ivanova ON, et al. The study of the FTO gene in Yakut population suffering from type 2 diabetes mellitus. *Wulfenia Journal*. 2018;25(4):113-22.
11. Ensembl genome browser. Available at: http://feb2023.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=16:53786115-53787115;rs=rs9939609;vdb=variation;vf=730602335. Accessed: 19.03.2024.
12. Бондарева Э.А., Махалин А.В., Попова Е.В., и др. Предрасположенность к ожирению среди различных этнических групп на территории России и Монголии, обусловленная полиморфизмом гена FTO. *Вестник Московского университета. Серия XXIII Антропология*. 2018;4:43-8 [Bondareva EA, Makhalin AV, Popova EV, et al. Obesity predisposition associated with FTO gene polymorphism among different ethnic groups of Russia and Mongolia. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2018;4:43-8 (in Russian)].
13. Karasawa S, Daimon M, Sasaki S, et al. Association of the common fat mass and obesity associated (FTO) gene polymorphism with obesity in a Japanese population. *Endocrine Journal*. 2010;57(4):293-301. DOI:10.1507/endocrj.k09e-305
14. Peng S, Zhu Y, Xu F, et al. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med*. 2011;9:71. DOI:10.1186/1741-7015-9-71
15. Abbas S, Raza ST, Ahmed F, et al. Association of genetic polymorphism of PPARG γ -2, ACE, MTHFR, FABP-2 and FTO genes in risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Biomed Sci*. 2013;20(1):80. DOI:10.1186/1423-0127-20-80
16. 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 (New York, N.Y.)*. 2007;316(5826):889-94. DOI:10.1126/science.1141634
17. Батуринов А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., и др. Изучение полиморфизма rs9939609 гена FTO у населения Свердловской области. *Вопросы питания*. 2012;81(5):28-32 [Baturin AK, Anohina O, Sorokina E, et al. The FTO rs9939609 polymorphism study in the Sverdlovsk area, Russia. *Problems of Nutrition*. 2012;81(5):28-32 (in Russian)].
18. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., 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 MA, Rotar' OP, Kostareva AA, et al. Association of rs9939609 FTO gene polymorphism. With metabolic health in obese patients in St. Petersburg population. *Doctor.Ru*. 2018;8(152):20-4 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24
19. Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Ассоциация полиморфных локусов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в различных этнических группах Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):262-72 [Avzaletdinova DS, Morigova TV, Sharipova LF, Kochetova OV. Association of polymorphic loci of susceptibility to diabetes mellitus type 2 in various ethnic groups of the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):262-72 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12531
20. Павлова Н.И., Куртанов К.А., Соловьева Н.А., и др. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с развитием ожирения в якутской популяции. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;5:34-43 [Pavlova NI, Kurtanov KA, Soloveva NA, et al. Association of polymorphism rs9939609 FTO gene with development of obesity in the Yakut population. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;5:34-43 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.28020
21. Насибулина Э.С., Шагимарданова Р.Р., Борисова А.В., Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена FTO с избыточной массой тела в российской популяции. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(5):823-6 [Nasibulina ES, Shagimardanova RR, Borisova AV, Ahmetov II. The association of the FTO gene polymorphism with overweight in Russian population. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(5):823-6 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ1720
22. Шакирова А.Т., Егорова Э.С., Лутфуллин И.Я., и др. Ассоциация полиморфизма rs9939609 T/A гена FTO с избыточной массой тела в детской популяции Республики Татарстан. *Вопросы детской диетологии*. 2017;15(1):5-8 [Shakirova AT, Egorova ES, Lutfullin IYa, et al. Association of polymorphism rs9939609 T/A of the FTO gene with overweight in the pediatric population of the Republic of Tatarstan. *Pediatric Nutrition*. 2017;15(1):5-8 (in Russian)]. DOI:10.20953/1727-5784-2017-1-5-8
23. Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Созинова Е.А., и др. Анализ ассоциации полиморфизмов генов FTO, PPARG и PPARGC1A с нарушениями углеводного обмена. *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(4):592-601 [Valeeva FV, Khasanova KB, Sozinova EA, et al. Analysis of the association of FTO, PPARG and PPARGC1A gene polymorphisms with carbohydrate metabolism disorders. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):592-601 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ2022-592
24. Батуринов А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., и др. Изучение ассоциации полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs659366 гена UCP2 с ожирением у населения Арктической зоны Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2017;86(3):32-9 [Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, et al. The association of rs9939609 FTO gene and rs659366 UCP2 gene polymorphisms with obesity among arctic Russian population. *Problems of Nutrition*. 2017;86(3):32-9 (in Russian)].
25. Lemas DJ, Klimentidis YC, Wiener HH, et al. Obesity polymorphisms identified in genome-wide association studies interact with n-3 polyunsaturated fatty acid intake and modify the genetic association with adiposity phenotypes in Yup'ik people. *Genes & Nutrition*. 2013;8(5):495-505. DOI:10.1007/s12263-013-0340-z
26. Батуринов А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., и др. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Ttrp64Arg гена ADRB3) у населения России. *Вопросы питания*. 2014;83(2):35-41 [Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, et al. Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene Ttrp64Arg ADRB3) in Russian population. *Problems of Nutrition*. 2014;83(2):35-41 (in Russian)].
27. Xue A, Wu Y, Zhu Z, et al. Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2018;9(1):2941. DOI:10.1038/s41467-018-04951-w
28. Балановская Е.В., Агджоян А.Т., Жабагин М.К., и др. Татары Евразии: своеобразие генофондов крымских, поволжских и сибирских татар. *Вестник Московского университета. Серия XXIII Антропология*. 2016;2:75-85 [Balanovska EV, Agdzhoyan AT, Zhabagin MK, et al. The Tatars of Eurasia: peculiarity of Crimean, Volga and Siberian tatar gene pools. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2016;2:75-85 (in Russian)].
29. Харьков В.Н., Степанов В.А., Медведева О.А., и др. Происхождение якутов: анализ гаплотипов Y-хромосомы. *Молекулярная биология*. 2008;42(2):226-37 [Kharkov VN, Stepanov VA, Medvedeva OF, et al. The origin of Yakuts: analysis of the y-chromosome haplotypes. *Molecular Biology*. 2008;42(2):226-37 (in Russian)].
30. Зуев Ю.А. Ранние тюрки: очерки истории и идеологии. Алматы: ДайкПресс, 2002; с. 338 [Zuev IuA. Ranniie tiurki: ocherki istorii i ideologii. Almaty Daik-Press, 2002; p. 338 (in Russian)].
31. Ушницкий В.В. Теория татарского происхождения якутов. *Золотоордынское обозрение*. 2014;1(3):43-63 [Ushnitskii VV. Teoriia tatarskogo proiskhozhdeniia yakutov. *Zolotoordinskoe obozrenie*. 2014;1(3):43-63 (in Russian)].
32. Батуринов А.К., Сорокина Е.Ю., Кешабянц Э.Э., и др. Оценка риска дефицита витамина D у жителей Российской Арктики в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO. *Профилактическая медицина*. 2019;22(2):57-61 [Baturin AK, Sorokina EYu, Keshabyants EE, et al. Risk assessment for vitamin D deficiency in the inhabitants of the Russian Arctic according to FTO rs9939609 polymorphism. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;22(2):57-61 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20192202157
33. Конохова Е.В., Нгуен Ф.Н., Алимова Ф.К., Кравцова О.А. Разнообразие митохондриального генофонда в популяции поволжских татар Республики Татарстан. Ученые записки Казанского университета. *Серия Естественные науки*. 2010;152(2):128-36 [Koniukhova EV, Nguen FN, Alimova FK, Kravtsova OA. Raznoobrazie mitokhondriial'nogo genofonda v populatsii povolzhskikh tatar Respubliki Tatarstan. *Uchenyie zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Estestvennyie nauki*. 2010;152(2):128-36 (in Russian)].
34. Богданова О.Г., Тармаева И.Ю., Сорокина Е.Ю., и др. Оценка риска избыточной массы тела у детей в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO. *Анализ риска здоровью*. 2023;1:55-62 [Bogdanova OG, Tarmaeva IYu, Sorokina EYu, et al. Assessment of health risks caused by overweight in children depending on the FTO gene rs9939609 polymorphism. *Health Risk Analysis*. 2023;1:55-62 (in Russian)]. DOI:10.21668/health.risk/2023.1.06
35. Doaei S, Mosavi Jarrahi SA, Sanjari Moghadam A, et al. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. *Biomol Concepts*. 2019;10(1):237-42. DOI:10.1515/bmc-2019-0025
36. Поляков Л.М., Розуменко А.А., Осипова Л.П., и др. Липидный спектр сыворотки крови у представителей коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015;35(6):66-9 [Polyakov LM, Rozumenko AA, Osipova LP, et al. Serum lipid spectrum of indigenous and alien population of Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;35(6):66-9 (in Russian)].
37. Воробьева Н.А., Белова Н.И., Воробьева А.И. Особенности фенотипического и генотипического липидного статуса коренного этноса Арктики в условиях островного проживания. *Атеротромбоз*. 2020;(2):44-55 [Vorobyeva NA, Belova NI, Vorobyeva AI. Features of the phenotypic and genotypic lipid status of the indigenous ethnic group of the Arctic in the conditions of island living. *Atherothrombosis*. 2020;(2):44-55 (in Russian)]. DOI:10.21518/2307-1109-2020-2-44-55

**Статья поступила в редакцию /
The article received: 13.03.2024**
**Статья принята к печати /
The article approved for publication:
14.05.2024**



OMNIDOCTOR.RU