

Генетические маркеры предрасположенности к моногенному и полигенному ожирению

В. В. Краснобородко¹, С. М. Баширова², Д. М. Ремизова³,
А. А. Регер³, Д. Ю. Осипова⁴

¹ Кубанский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

² Российский университет медицины,
Российская Федерация, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова,
Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова,
Российская Федерация, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15

Для цитирования: Краснобородко В. В., Баширова С. М., Ремизова Д. М., Регер А. А., Осипова Д. Ю. Генетические маркеры предрасположенности к моногенному и полигенному ожирению // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024. Т. 19. Вып. 3. С. 218–233. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.303>

Генетические маркеры ожирения играют важную роль в понимании патогенеза данного многофакторного заболевания, которое является одной из главных проблем общественного здравоохранения XXI столетия. В последнее десятилетие благодаря развитию полногеномных ассоциативных исследований было выявлено множество генетических вариантов, ассоциированных с ожирением. Среди наиболее изученных генов можно выделить *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *NEGR1*, *BDNF*. Полиморфизмы в данных генах связаны с различными аспектами регуляции аппетита, метаболизма и накопления жировой ткани. Следует отметить, что интеграция данных полногеномных ассоциативных исследований, эпигенетических исследований и анализа внешних факторов представляет собой перспективное направление для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения ожирения. Комплексный подход позволит не только лучше понять молекулярные механизмы, лежащие в основе ожирения, но и создать более эффективные и целенаправленные методы терапии, учитывающие индивидуальные генетические и эпигенетические особенности пациентов.

Ключевые слова: ожирение, генетические маркеры, метаболизм, *FTO*, *MC4R*, GWAS, индекс массы тела, адипогенез, инсулин, полигенные варианты.

Введение

Ожирение представляет собой многофакторное заболевание, которое возникает в результате положительного энергетического баланса. Это происходит в случае преобладания потребляемых калорий над их затратами. Существуют данные [1], что подобное нарушение баланса может быть обусловлено генетическими факторами.

Исследования генов, отвечающих за регуляцию массы тела и обмена веществ, показали, что генетическая составляющая играет ключевую роль в пищевом по-

ведении человека [2]. Семейные и близнецовые исследования показывают [3], что вклад генетических факторов в варибельность индекса массы тела (ИМТ) может достигать 70–80%. Популяционные исследования распространенности ожирения среди различных этнических групп [4] также подчеркивают влияние генетических факторов.

Социальные факторы также вносят вклад в развитие данного заболевания: в странах с низким уровнем дохода увеличение массы тела чаще развивается у представителей среднего и высокого экономического класса, преимущественно у женщин, тогда как в странах с высоким уровнем дохода ожирение распространено среди мужчин и женщин всех возрастов [5].

В настоящее время существует специальный раздел науки нутригеномика [6], которая занимается персонализированным подходом к подбору рациона питания, основываясь на генетических маркерах конкретного человека. Знания о генетической предрасположенности к ожирению позволят определить группы высокого риска и разработать план профилактики и лечения данного заболевания. Данная статья рассматривает генетические маркеры, предрасполагающие к возникновению ожирения.

Общие положения

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение — это патологическое накопление жира, которое представляет риск для здоровья [7]. В настоящее время ожирение является серьезной проблемой здравоохранения, поскольку количество пациентов с каждым годом увеличивается. Если данная тенденция продолжится, то к 2030 г. 60% всего населения мира будут страдать избыточной массой тела и ожирением [8].

Эпидемия ожирения стала экспоненциально растущей проблемой [9]. Количество людей в мире, страдающих ожирением, растет (рис. 1).

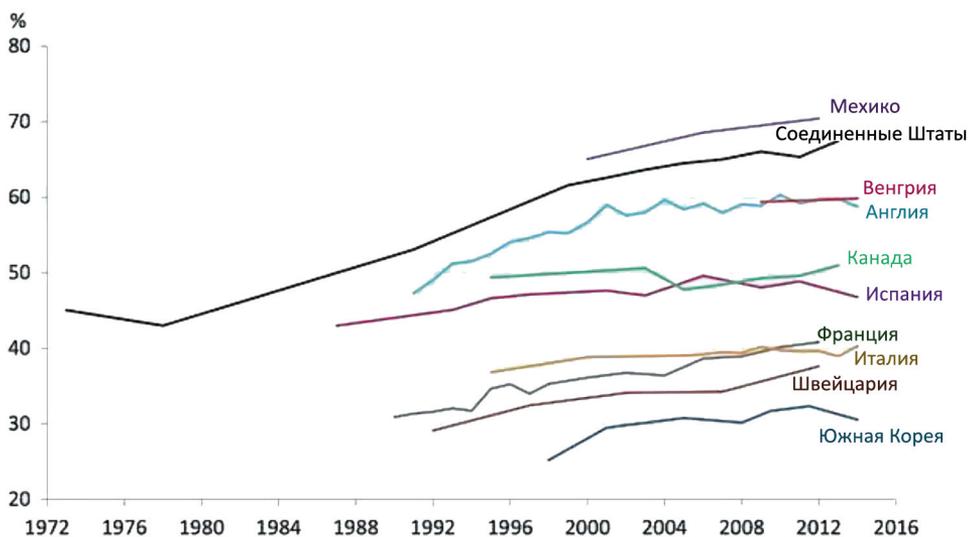


Рис. 1. Рост избыточной массы тела у людей в возрасте от 15 до 74 лет во всем мире с 1972 по 2016 г. [2]

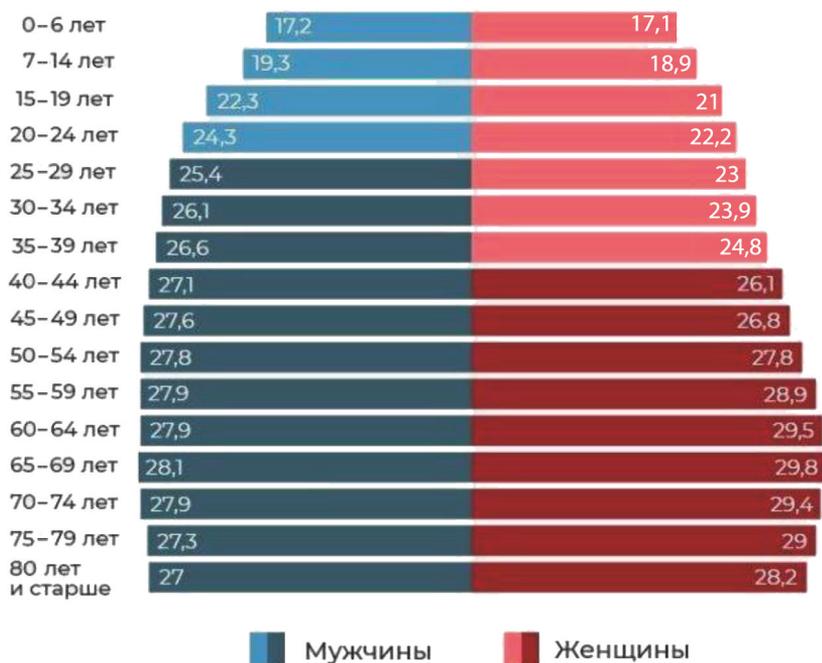


Рис. 2. Средний индекс массы тела по возрастным группам Российской Федерации, 2021 г. [2]

При этом в России распространенность ожирения составляет 27,5% среди мужчин и 31,4% среди женщин (рис. 2).

Ожирение значительно сокращает продолжительность жизни, способствуя развитию кардиометаболических заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, артериальная гипертензия) и неметаболических заболеваний (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, рак, нарушения сна, депрессия и поражение опорно-двигательного аппарата).

Патогенез ожирения имеет многофакторное происхождение. Известно, что факторы окружающей среды, пищевые привычки, качество питания, психосоциальные аспекты и генетический фон в целом ассоциированы с ожирением и связанными с ним метаболическими нарушениями. В патогенезе ожирения участвуют структурные изменения жировой ткани и нарушения ее функциональной активности, возникающие в результате гормональных и нейротрансмиттерных изменений в работе оси «кишечник — головной мозг» [10].

Для диагностики ожирения используется индекс массы тела (ИМТ), кг/м², который рассчитывается как отношение массы тела к квадрату роста тела [11]:

- нормальный показатель ИМТ — 18,5–24,9;
- избыточная масса тела — ИМТ ≥ 25;
- ожирение — ИМТ ≥ 30;
- морбидное ожирение — ИМТ ≥ 40 или ИМТ ≥ 35 при наличии серьезных осложнений.

Ожирение может быть как проявлением различных синдромальных вариантов (синдром Прадера — Вилли, синдром WAGR (Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary problems, mental Retardation), синдром Альстрема, наследственная остеоодистрофия Олбрайта, синдром Коэна), так и несиндромальных вариантов (моногенные и полигенные мутации) [12].

Синдромальные формы ожирения

Наиболее распространенной формой ожирения, связанной с хромосомными нарушениями, является синдром Прадера — Вилли (*15q11-13*) [13]. Описан фенотип, похожий на синдром Прадера — Вилли, который может наблюдаться при изменениях в участках хромосом 6, включающих гены *SIM1* или *MRAP2*, а также при дупликации участка *6q16.3q23.3* с образованием сверхчисленной маркерной хромосомы (sSMC). Также сообщается о пациентах с синдромом ломкой X-хромосомы (FXS) и фенотипом Прадера — Вилли (PWP). У пациентов с PWP в детстве может наблюдаться гиперфагия с отсутствием чувства насыщения и ожирением, а также более выраженные, чем при FXS без PWP, поведенческие расстройства и социальная дезадаптация.

Наследственная остеоодистрофия Олбрайта, или псевдогипопаратиреоз, представляет собой результат мутации в гене *GNAS* и выражается брахиметафалангизмом (укорочение метакарпальных и метатарзальных костей), низким ростом, ожирением и умственной отсталостью [13].

Синдром Альстрема проявляется в следующих клинических симптомах: слепота, нарушение слуха, детское ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа. Данное заболевание — результат мутации в гене *ALMS1*, расположенном на коротком плече хромосомы *2p13.1* [13].

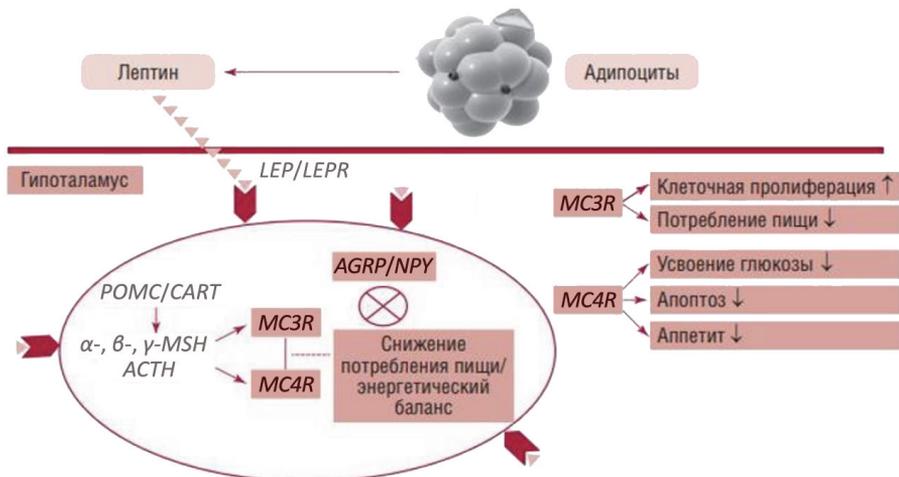
Мутации в гене *VPS13B* обуславливают развитие синдрома Коэна, который клинически проявляется умственной отсталостью, лицевым дисморфизмом, микроцефалией, дистрофией сетчатки, абдоминальным ожирением, гипермобильностью суставов и перемежающейся нейтропенией [14].

Моногенные формы ожирения

В настоящее время развитие моногенных форм ожирения связывают с несколькими генами (*MC4R*, *LEP*, *LEPR*, *PCSK1*, *ADCY3*, *POMC*, *MRAP2*), продукты которых входят в состав лептин-меланокортинового пути, участвующего в регуляции энергетического обмена (рис. 3).

Меланокортиновый путь представляет собой сложную систему, играющую важную роль в гипоталамической регуляции множества естественных функций, таких как энергетический гомеостаз, стрессоустойчивость, сексуальная активность, пигментация и воспаление. Данная система включает в себя лептинзависимую передачу сигнала и передачу сигнала, связанную с рецепторами G-белка (G-protein coupled receptors — GPCR).

Лептинзависимая передача сигнала начинается с поступления лептина из жировой ткани в кровь, его проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связывания с лептиновыми рецепторами (leptin receptor — *LEPR*) на поверхности



LEP – лептин; LEPR – лептиновые рецепторы; POMC – проопиомеланокортин; α-, β-, γ-MSH – α-, β-, γ-меланоцит-стимулирующий гормон; ACTH – адренотропный гормон; MCR – рецепторы меланокортина; AgRP – нейропептид, родственник агуту белку; NPY – нейропептид Y.

Рис. 3. Меланокортиновый путь регуляции метаболических процессов [15]

гипоталамуса, что запускает два пути. Первый заключается в активации проопиомеланокортиновых нейронов, что способствует переработке проопиомеланокортина (proopiomelanocortin — POMC) в зрелый α-меланоцит-стимулирующий гормон (α-melanocyte-stimulating hormone — α-MSH), который сигнализирует о снижении потребления энергии (анорексигенный путь). Проопиомеланокортин представляет собой полипептид из 241 аминокислоты, который расщепляется с помощью прогормоновой конвертазы (prohormone convertase — PC) с образованием пептидов γ-, β-, α-MSH, адренотропного гормона (adrenocorticotrophic hormone — ACTH), γ-, β-липотропина и эндорфинов. Данные пептиды стимулируют пять рецепторов меланокортина (melanocortin receptors — MCR) с различным сродством и специфичностью. Секреция кортизола регулируется через MC2R в надпочечниках, в то время как MC1R регулирует пигментацию кожи. MC3R и MC4R регулируют изменения массы тела. Вторым путем является ингибирование секреции нейропептида, родственного агуту-белку (agouti-related protein — AgRP), и нейропептида Y (neuropeptide Y — NPY), экспрессируемого нейронами AgRP/NPY. При этом в центральную нервную систему (ЦНС) передается сигнал о состоянии сытости (орексигенный путь).

У части населения ожирение возникает из-за редких мутаций в генах *LEP/LEPR*, *MC3R/MC4R*, *NPY*, *POMC/PC1* [16], которые кодируют основные компоненты меланокортинового пути, а также в генах *GHRL/GHSR* и *FTO*, что обычно приводит к раннему и крайне тяжелому ожирению. Известно, что редкие генетические мутации примерно в двух десятках генов вызывают моногенное ожирение.

Ген лептина человека (*LEP*) локализован на хромосоме 7q31.3 и состоит из трех экзонов и двух интронов [17]. Он кодирует синтез гормона лептина, состоящего из 167 аминокислотных остатков, который в основном секретируется жировой тканью в кровоток. Лептин достигает нескольких областей ствола мозга, включая

гипоталамус, поддерживая контроль глюкозы и энергетического баланса за счет активации *LEPR*. Около 5% случаев тяжелого ожирения с ранним началом обусловлены моногенными формами, влияющими как на *LEP*, так и на *LEPR*.

Грелин (*GHRL*) является естественным лигандом рецептора [18], стимулирующего секрецию гормона роста путем активации GHS-рецепторов (*GHS-R*). Грелин преимущественно синтезируется эндокринными клетками в области дна и тела желудка. В отличие от лептина, уровень грелина в крови повышается при голодании и снижается после потребления пищи. Участие грелина в энергетическом балансе опосредуется через соответствующие рецепторы на поверхности гипоталамуса или через его самостоятельный синтез в гипоталамусе. Влияя на нейроны гипоталамуса, грелин запускает синтез орексигенных и анорексигенных пептидов.

Наиболее изученным на сегодняшний день является одиночный нуклеотидный полиморфизм (*SNP*) *GHRL Leu72Met*, однако его связь с ожирением, по данным систематического обзора [19], остается противоречивой. В этом же обзоре была обнаружена значимая ассоциация ожирения с такими полиморфизмами гена *GHRL*, как +3056 *T>C* (*rs2075356*), -1500 *C>G* (*rs3755777*), -1062 *G>C* (*rs26311*), -994 *C>T* (*rs26312*). В исследовании I. M. Llamas-Covarrubias и соавт. [20] была оценена взаимосвязь *SNP A-604G* промоторной области гена *GHRL* с уровнями сывороточного грелина и риском ожирения в популяции Мексики. Генотип *G/G* чаще встречался среди лиц с ожирением ($p < 0,0001$) по сравнению с лицами без ожирения и был связан с повышенным уровнем сывороточного грелина.

Проопиомеланокортин (проопиомеланокортин — *ПОМС*) является прогормоном, синтезируемым кортикотропными клетками передней доли гипофиза и меланотропными клетками средней доли гипофиза. Согласно последним данным, наиболее часто встречаемые мутации гена *ПОМС*, ассоциированные с моногенной формой ожирения, включают гомозиготную мутацию *c.206delC* [21] и миссенс-мутацию *Arg236Gly* [22].

Особый интерес в изучении генетических предикторов ожирения представляют рецепторы меланокортина [23]. *MC3*- и *MC4*-рецепторы принадлежат к семейству рецепторов, связанных с *G*-белками. Они активно экспрессируются в областях гипоталамуса ЦНС и регулируют пищевое поведение и энергетический гомеостаз. Наиболее часто у пациентов с ожирением встречаются мутации гена *MC4R*.

F. Gimeno-Ferrer и соавт. [24] отметили корреляцию четырех вариантов мутаций гена *MC4R* (*c.-24G>A*, *p.Thr101Ile*, *p.Ala259Asp* и *p.Ser30Phe*) с моногенной формой ожирения у испанского населения.

К моногенным формам ожирения могут приводить мутации генов *ADCY3*, *SIM1*, *MRAP2*, *NTRK2* и *BDNF*. Ген *ADCY3* кодирует аденилатциклазу, расположенную в первичных ресничках, преимущественно в гипоталамусе. Ожирение в данном случае развивается из-за нарушения передачи сигнала циклического АМФ (цАМФ) в пути, инициированном *MC4R* [25]. Характерной особенностью моногенных форм ожирения, обусловленных дефектом *ADCY3*, являются сопутствующие нарушения обоняния (аносмия).

Ген *SIM1* кодирует фактор транскрипции, участвующий в сигналинге *MC4R* и, возможно, задействованный в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Гетерозиготные мутации в этом гене приводят к развитию морбидных форм ожирения, иногда сопровождающихся снижением интеллектуального уровня.

Ген *MRAP2* кодирует вспомогательный трансмембранный белок, который связывается с рецепторами, связанными с G-белком, и таким образом регулирует передачу сигнала, особенно стимулируя выработку цАМФ, индуцированную *MC4R*, в ответ на α -MSH. На сегодняшний день идентифицировано более 20 мутаций в гене *MRAP2*, связанных с развитием ожирения. В отличие от других моногенных форм, ожирение, вызванное дефицитом *MRAP2*, как правило, не является морбидным, но сопровождается развитием гипергликемии и/или артериальной гипертензии. Данный симптомокомплекс обусловлен тем, что, в отличие от других генов лептин-меланокортинового пути, *MRAP2* экспрессируется в различных органах и тканях, включая бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, и может влиять на их функцию, ограничивая секрецию инсулина.

Также описаны случаи моногенного ожирения [26], обусловленные мутациями в гене нейротрофического рецептора тирозинкиназы 2 (*NTRK2*) и его лиганда (лиганд гена нейротрофического рецептора тирозинкиназы 2), нейротрофического фактора мозга (BDNF), участвующих в регуляции энергетического обмена и аппетита. Данные мутации часто сопровождаются когнитивными расстройствами, нарушениями памяти и обучения, а также болевой чувствительности, что, возможно, связано с измененной функцией гипоталамуса.

Многие гены, такие как *MC4R*, *BDNF*, *PCSK1*, *POMC*, *SH2B1*, *LEPR* и *NTRK2*, отвечающие за отдельные формы моногенного ожирения, лежат в основе общего ожирения. В настоящее время проводятся специальные полногеномные исследования ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS), направленные на изучение ИМТ, соотношения талии и бедер, а также других признаков ожирения. Эти исследования позволили выявить более 300 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с развитием данного состояния [27]. Генетический риск общего ожирения отражает накопление множества локусов, каждый из которых вносит небольшой вклад в общий риск. Среди генетических причин общего ожирения наиболее часто встречаются мутации в гене *MC4R*.

Подход GWAS помогает в выявлении общих однонуклеотидных полиморфизмов, которые способствуют относительно низкому риску (Relative Risk, $RR < 1,5$) развития различных заболеваний и фенотипов. Данные фенотипы включают не только ожирение, но и связанные с ним заболевания, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, некоторые формы рака, а также заболевания органов репродуктивной системы [25].

Однако GWAS-исследования в настоящее время не обеспечивают персонализированный подход к конкретному пациенту, что часто приводит к неточностям и ошибкам в диагностике общего ожирения. Так, J. F. Loos и соавт. [28] в систематическом обзоре изучали способность GWAS-идентифицированных ИМТ-ассоциированных локусов прогнозировать избыточную массу тела у взрослых. Исходя из анализа данных исследования, ученые пришли к выводу, что способность предсказать или точно выявить более высокие риски возникновения ожирения с помощью генетического анализа затруднена, так как эти схемы все еще требуют адаптации, учитывающей расовую принадлежность, образ жизни и гендерную составляющую.

Учитывая антропометрические различия между мужчинами и женщинами, можно предположить, что существуют определенные гены, мутации в которых

могут приводить к ожирению конкретно у лиц женского или мужского пола. Так, в метаанализе, проведенном J. C. Randall и соавт. [29], было идентифицировано семь локусов со значительными половыми различиями, включая четыре ранее установленных (*GRB14/COBLL1*, *LYPLAL1/SLC30A10*, *VEGF-A*, *ADAMTS9*) и три новых локуса (*MAP3K1*, *HSD17B4*, *PPARG*), мутации в которых превалировали у женщин с ожирением.

T. Wang и соавт. [30] в последующем целевом анализе ИМТ, окружности талии и соотношения талии и бедер у 2958 жителей Китая обнаружили ассоциации гена *MC4R* с площадью распределения висцерального жира, а гена *LYPLAL1* с площадью распределения подкожного жира только у женщин, страдающих ожирением. Данные ассоциации не наблюдались у мужчин с ожирением.

Полигенные формы ожирения

Несмотря на выявление значительного количества моногенных форм ожирения, у большинства пациентов оно представляет собой многофакторное заболевание, обусловленное сочетанным влиянием не только генетических факторов, но и факторами окружающей среды [31]. GWAS позволили идентифицировать более 200 полиморфных вариантов генных локусов, ассоциированных с ожирением, и более 4200, ассоциированных с ИМТ. Однако данные генетические участки вместе объясняют лишь 5% индивидуального показателя ИМТ.

Для полигенных вариантов ожирения характерны гены-кандидаты, генные соединения и генные ассоциации. Гены, образующие полигенную систему, в отдельности оказывают слабый эффект, лишь предопределяя тенденцию к избыточному накоплению жировой ткани, а степень проявления ожирения зависит от факторов внешней среды.

В специальной литературе упоминается более 20 генов-кандидатов, таких как *ACE*, *ADIPOQ*, *ADRB2*, *ADRB3*, *DRD2*, *FTO*, *GNB3*, *HTR2C*, *IL6*, *INS*, *LDLR*, *LEP*, *LEPR*, *LIPE*, *MC4R*, *NR3C1*, *PPARG*, *RETN*, *TNFA*, *UCP1*, *UCP2*, *UCP3* и *VDR*. Первая ассоциация такого рода у взрослых была уточнена в 2007 г. группой исследователей под руководством Т. Фрейлинга (T. Frayling) [31], и была связана с геном *FTO* (*Fat mass and obesity associated*), который является фактором полигенного ожирения в европейской популяции. В Великобритании обнаружена высокая ассоциация между *FTO* и избыточной массой тела, а также сахарным диабетом 2-го типа.

Также описаны и другие локусы, такие как *TMEM18*, *GNPDA2*, *KCTD15*, *NEGR1*, *BDNF*, *ETV5*, *MTCH2* и *SH2B1*. Считается, что для детского ожирения значимы гены *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *GNPDA2*, *NEGR1*, *KCTD15* и *ETV5*. Представленные находки подтверждают давно известное наблюдение: риск ожирения в 2,5 раза выше, если один из родителей страдает ожирением, и в 10 раз выше, если оба родителя страдают ожирением, по сравнению с семьями, где родители не имеют данного заболевания [15].

Кроме того, генетические различия могут быть обусловлены потерей дупликационных сегментов хромосом, называемых *copy number variants (CNVs)* или структурными вариантами. *CNVs* способствуют генетической предрасположенности к ожирению. Выпадения в регионе *p11.2* на 16-й хромосоме обнаруживаются у 0,5–0,7% индивидов с тяжелым ожирением. В этом регионе расположено около 30 генов.

CNVs находят у полных, но не у худых людей. Аналогичная утрата гена *ENPP1* ингибирует сигнал инсулинового рецептора, что ассоциируется с умеренным и тяжелым ожирением, а также сахарным диабетом 2-го типа. Ген *TBC1D1* (*4p15-p14*) отвечает за синтез протеина, который влияет на процессы адипогенеза, сигналы инсулина и использование липидов в скелетной мускулатуре. Его потеря сопровождается тяжелыми семейными формами ожирения у женщин.

Заключение

Анализ проблемы ожирения показал, что данный вопрос связан со множеством генетических факторов, которые определяют предрасположенность индивида к избыточному накоплению жировой ткани. Среди наиболее изученных генов можно выделить *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *NEGR1* и *BDNF*. Полиморфизмы в данных генах связаны с различными аспектами регуляции аппетита, метаболизма и накопления жировой ткани. Кроме того, эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и модификация гистонов, также играют немаловажную роль в развитии ожирения. Изменения в ДНК могут быть индуцированы различными факторами, такими как состояние окружающей среды, рацион питания, физическая активность и стресс, и могут оказывать долгосрочное воздействие на метаболизм.

Перспективным направлением для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения ожирения представляется объединение данных GWAS, эпигенетических исследований и анализа внешних факторов. Комплексный подход, учитывающий индивидуальные генетические и эпигенетические особенности пациентов, позволит не только лучше понять молекулярные механизмы, лежащие в основе избыточной массы тела, но и создать более эффективные и целенаправленные методы терапии.

Несмотря на положительные стороны GWAS, есть проблемы в интерпретации результатов. Большинство генетических вариантов, ассоциированных с избыточной массой тела, локализовано в некодирующих участках генома, где могут находиться регуляторные элементы, играющие важную роль в контроле транскрипционной активности генов. Подобные элементы зачастую расположены вдали от генетического варианта, ассоциированного с повышенным ИМТ. Поэтому, основываясь только на расположении полиморфного варианта вблизи гена, невозможно точно определить, как данный полиморфизм влияет на функцию гена.

Таким образом, изучение генетических маркеров ожирения является ключевым элементом в борьбе с эпидемией ожирения. Будущие исследования должны быть направлены на дальнейшее раскрытие сложных генетических сетей и эпигенетических механизмов, лежащих в основе данного заболевания, что позволит разрабатывать более точные и персонализированные подходы к его профилактике и лечению.

В XXI столетии ожирение остается одной из основных проблем общественного здравоохранения, на решение которой выделяется значительное количество ресурсов. Генетика этого заболевания предоставляет инструменты для изучения причинно-следственных связей между ожирением и его многочисленными потенциальными осложнениями. Однако дополнительно необходимо учитывать различное воздействие таких факторов, как недостаток физической активности, чрезмерное потребление калорий, социально-экономический статус, недостаточный сон и др.

Дальнейшие исследования проблемы ожирения должны быть направлены на выявление взаимосвязей на уровне патогенетических молекулярных механизмов, с применением системного комплексного подхода, который должен сочетать методологию оценки комплекса психологических, клинко-инструментальных и биохимических параметров. Комплексный анализ позволит идентифицировать потенциальные мишени для лекарственной терапии и создаст предпосылки для разработки персонализированных, эффективных подходов в диагностике, лечении и профилактике ожирения.

Литература

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Шестакова Е. А., Яшков Ю. И., Неймарк А. Е., Бирюкова Е. В., Бондаренко И. З., Бордан Н. С., Дзгоева Ф. Х., Ершова Е. В., Комишилова К. А., Мкртумян А. М., Петунина Н. А., Романцова Т. И., Старостина Е. Г., Стронгин Л. Г., Суплотова Л. А., Фадеев В. В. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15, № 1. С. 53–70. <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
2. Алферова В. И., Мустафина С. В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // Ожирение и метаболизм. 2022. Т. 19, № 1. С. 96–105. <https://doi.org/10.14341/omet12809>
3. Пересецкая О. В., Козлова Л. В., Ларионова В. И. Значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков // Доктор.Ру. 2024. Т. 23, № 3. С. 67–72. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72>
4. Артеменко Ю. С., Ханошина М. Б., Оразов М. Р., Муллина И. А., Азова М. М. Генетические маркеры ожирения и связанных с ним репродуктивных осложнений: современное состояние проблемы // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 3. С. 48–55. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-48-55>
5. Дранкина О. М., Ким О. Т. Эпигенетика ожирения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 6. С. 2632. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2632>
6. Botello-Manilla A. E., Chávez-Tapia N. C., Uribe M., Nuño-Lámbardi N. Genetics and epigenetics purpose in nonalcoholic fatty liver disease // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 14, no. 8. P. 733–748. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1780915>
7. Czajkowski P., Adamska-Patruno E., Bauer W., Fiedorczuk J., Krasowska U., Moroz M., Gorska M., Kretowski A. The Impact of FTO Genetic Variants on Obesity and Its Metabolic Consequences is Dependent on Daily Macronutrient Intake // Nutrients. 2020. Vol. 12, no. 11. P. 3255. <https://doi.org/10.3390/nu12113255>
8. Salazar-Tortosa D. F., Labayen I., González-Gross M., Seral-Cortés M., Moreno L. A., Zapico A. G., Widhalm K., Meirhaeghe A., Enard D., Ruiz J. R. Association between PTPN1 polymorphisms and obesity-related phenotypes in European adolescents: influence of physical activity // *Pediatr. Res.* 2023. Vol. 93, no. 7. P. 2036–2044. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02377-1>
9. Kadioglu E., Altun B., İpek Ç., Döğler E., Bideci A., Attaran H., Çok İ. The role of DENND1A and CYP19A1 gene variants in individual susceptibility to obesity in Turkish population—a preliminary study // *Mol. Biol. Rep.* 2018. Vol. 45, no. 6. P. 2193–2199. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4380-8>
10. Kaur Y., Wang D. X., Liu H. Y., Meyre D. Comprehensive identification of pleiotropic loci for body fat distribution using the NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies // *Obes. Rev.* 2019. Vol. 20, no. 3. P. 385–406. <https://doi.org/10.1111/obr.12806>
11. Mattar J. M., Majchrzak M., Iannucci J., Bartman S., Robinson J. K., Grammas P. Sex Differences in Metabolic Indices and Chronic Neuroinflammation in Response to Prolonged High-Fat Diet in ApoE4 Knock-In Mice // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, no. 7. P. 3921. <https://doi.org/10.3390/ijms23073921>
12. Paniri A., Hosseini M. M., Fattahi S., Amiribozorgi G., Asouri M., Maadi M., Motamed N., Zamani F., Akhavan-Niaki H. Genetic variations in IKZF3, LET7-a2, and CDKN2B-AS1: Exploring associations

with metabolic syndrome susceptibility and clinical manifestations // *J. Clin. Lab. Anal.* 2024. Vol. 38, no. 1-2. P. e24999. <https://doi.org/10.1002/jcla.24999>

13. Aly O., Zaki H. H., Herzalla M. R., Fathy A., Raafat N., Hafez M. M. Gene polymorphisms of Patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3), adiponectin, leptin in diabetic obese patients // *PLoS One.* 2020. Vol. 15, no. 6. P. e0234465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234465>
14. Souto A. C., Miname M. H., Fukushima J., Jannes C. E., Krieger J. E., Hagger M., Pereira A. C., Santos R. D. Health related quality of life in individuals at high risk for familial hypercholesterolemia undergoing genetic cascade screening in Brazil // *Atherosclerosis.* 2018. Vol. 277. P. 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.036>
15. Абатуров А. Е., Никулина А. А. Фенотипы ожирения у детей, клинические проявления и генетические ассоциации // *Здоровье ребенка.* 2020. Т. 15, № 4. С. 238–251. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476>
16. Елагин И. Б., Оразов М. Р., Семенов П. А. Патогенез нарушения фертильности у женщин с ожирением // *Трудный пациент.* 2020. Т. 18, № 1–2. С. 36–43. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10007>
17. Тимашева Я. Р., Балхиярова Ж. Р., Кочетова О. В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19 // *Проблемы эндокринологии.* 2021. Т. 67, № 4. С. 20–35. <https://doi.org/10.14341/probl12775>
18. Wedell-Neergaard A. S., Krogh-Madsen R., Petersen G. L., Hansen Å. M., Pedersen B. K., Lund R., Bruunsgaard H. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, no. 3. P. e0194991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194991>
19. Takezawa J., Yamada K., Miyachi M., Morita A., Aiba N., Sasaki S., Watanabe S. Proghrelin gene polymorphisms in obese Japanese women. Minor homozygotes are light eaters, do not prefer protein or fat, and apparently have a poor appetite // *Appetite.* 2013. Vol. 63. P. 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.12.006>
20. Llamas-Covarrubias I. M., Llamas-Covarrubias M. A., Martínez-López E., Zepeda-Carrillo E. A., Rivera-León E. A., Palmeros-Sánchez B., Alcalá-Zermeño J. L., Sánchez-Enríquez S. Association of A-604G ghrelin gene polymorphism and serum ghrelin levels with the risk of obesity in a mexican population // *Mol. Biol. Rep.* 2017. Vol. 44, no. 3. P. 289–293. <https://doi.org/10.1007/s11033-017-4109-0>
21. Çetinkaya S., Güran T., Kurnaz E., Keskin M., Sağsak E., Savaş Erdeve S., Suntharalingham J. P., Buonocore F., Achermann J. C., Aycan Z. A Patient with Proopiomelanocortin Deficiency: An Increasingly Important Diagnosis to Make // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2018. Vol. 10, no. 1. P. 68–73. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4638>
22. Shabana, Shahid S. U., Hasnain S. Identification of genetic basis of obesity and mechanistic link of genes and lipids in Pakistani population // *Biosci. Rep.* 2018. Vol. 38, no. 4. P. BSR20180281. <https://doi.org/10.1042/BSR20180281>
23. Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J. I., Milagro F. I., Cuervo M., Goni L., Martinez J. A. Prediction of Blood Lipid Phenotypes Using Obesity-Related Genetic Polymorphisms and Lifestyle Data in Subjects with Excessive Body Weight // *Int. J. Genomics.* 2018. Vol. 2018. P. 4283078. <https://doi.org/10.1155/2018/4283078>
24. Gimeno-Ferrer F., Albuquerque D., García Banacloy A., Guzmán Luján C., Vidal Garcia C., Marcaida Benito G., Sánchez Juan C., Bruna Esteban M., Rodríguez-López R. Genetic screening for MC4R gene identifies three novel mutations associated with severe familiar obesity in a cohort of Spanish individuals // *Gene.* 2019. Vol. 704. P. 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.018>
25. Клесов П. А., Степанова О. И. Генетические биомодели метаболического синдрома // *Биомедицина.* 2018. № 1. С. 50–58.
26. Kim Y. J., Greimel P., Hirabayashi Y. GPRC5B-Mediated Sphingomyelin Synthase 2 Phosphorylation Plays a Critical Role in Insulin Resistance // *iScience.* 2018. Vol. 8. P. 250–266. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.10.001>
27. Serizay J., Dong Y., Jänes J., Chesney M., Cerrato C., Ahringer J. Tissue-specific profiling reveals distinctive regulatory architectures for ubiquitous, germline and somatic genes // *Genome Res.* 2020. Vol. 30. P. 1752-1765. <https://doi.org/10.1101/gr.265934.120>
28. Loos R. J. F., Janssens A. C. J. W. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information // *Cell. Metab.* 2017. Vol. 25, no. 3. P. 535–543. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.013>

29. Randall J.C., Winkler T.W., Kutalik Z., Berndt S.I., Jackson A.U., Monda K.L., Kilpeläinen T.O., Esko T., Mägi R., Li S., Workalemahu T., Feitosa M.F., Croteau-Chonka D.C., Day F.R., Fall T., Ferreira T., Gustafsson S., Locke A.E., Mathieson I., Scherag A., Vedantam S., Wood A.R., Liang L., Steinthorsdottir V., Thorleifsson G., Dermitzakis E.T., Dimas A.S., Karpe F., Min J.L., Nicholson G., Clegg D.J., Person T., Krohn J.P., Bauer S., Buechler C., Eisinger K.; DIAGRAM Consortium; Bonnefond A., Froguel P.; MAGIC Investigators; Hottenga J.J., Prokopenko I., Waite L.L., Harris T.B., Smith A.V., Shuldiner A.R., McArdle W.L., Caulfield M.J., Munroe P.B., Grönberg H., Chen Y.D., Li G., Beckmann J.S., Johnson T., Thorsteinsdottir U., Teder-Laving M., Khaw K.T., Wareham N.J., Zhao J.H., Amin N., Oostra B.A., Kraja A.T., Province M.A., Cupples L.A., Heard-Costa N.L., Kaprio J., Ripatti S., Surakka I., Collins F.S., Saramies J., Tuomilehto J., Jula A., Salomaa V., Erdmann J., Hengstenberg C., Loley C., Schunkert H., Lamina C., Wichmann H.E., Albrecht E., Gieger C., Hicks A.A., Johansson A., Pramstaller P.P., Kathiresan S., Speliotes E.K., Penninx B., Hartikainen A.L., Jarvelin M.R., Gyllenstein U., Boomsma D.I., Campbell H., Wilson J.F., Chanoock S.J., Farrall M., Goel A., Medina-Gomez C., Rivadeneira F., Estrada K., Uitterlinden A.G., Hofman A., Zillikens M.C., den Heijer M., Kiemeny L.A., Maschio A., Hall P., Tyrer J., Teumer A., Völzke H., Kovacs P., Tönjes A., Mangino M., Spector T.D., Hayward C., Rudan I., Hall A.S., Samani N.J., Attwood A.P., Sambrook J.G., Hung J., Palmer L.J., Lokki M.L., Sinisalo J., Boucher G., Huikuri H., Lorentzon M., Ohlsson C., Eklund N., Eriksson J.G., Barlassina C., Rivolta C., Nolte I.M., Snieder H., Van der Klauw A.M., Van Vliet-Ostapchouk J.V., Gejman P.V., Shi J., Jacobs K.B., Wang Z., Bakker S.J., Mateo Leach I., Navis G., van der Harst P., Martin N.G., Medland S.E., Montgomery G.W., Yang J., Chasman D.I., Ridker P.M., Rose L.M., Lehtimäki T., Raitakari O., Absher D., Iribarren C., Basart H., Hovingh K.G., Hyppönen E., Power C., Anderson D., Beilby J.P., Hui J., Jolley J., Sager H., Bornstein S.R., Schwarz P.E., Kristiansson K., Perola M., Lindström J., Swift A.J., Uusitupa M., Atalay M., Lakka T.A., Rauramaa R., Bolton J.L., Fowkes G., Fraser R.M., Price J.F., Fischer K., Krjutà Kov K., Metspalu A., Mihailov E., Langenberg C., Luan J., Ong K.K., Chines P.S., Keinanen-Kiukkaanniemi S.M., Saaristo T.E., Edkins S., Franks P.W., Hallmans G., Shungin D., Morris A.D., Palmer C.N., Erbel R., Moebus S., Nöthen M.M., Pechlivanis S., Hveem K., Narisu N., Hamsten A., Humphries S.E., Strawbridge R.J., Tremoli E., Grallert H., Thorand B., Illig T., Koenig W., Müller-Nurasyid M., Peters A., Boehm B.O., Kleber M.E., März W., Winkelmann B.R., Kuusisto J., Laakso M., Arveiler D., Cesana G., Kuulasmaa K., Virtamo J., Yarnell J.W., Kuh D., Wong A., Lind L., de Faire U., Gigante B., Magnusson P.K., Pedersen N.L., Dedoussis G., Dimitriou M., Kolovou G., Kanoni S., Stirrups K., Bonnycastle L.L., Njølstad I., Wilsgaard T., Ganna A., Rehnberg E., Hingorani A., Kivimäki M., Kumari M., Assimes T.L., Barroso I., Boehnke M., Borecki I.B., Deloukas P., Fox C.S., Frayling T., Groop L.C., Haritunians T., Hunter D., Ingelsson E., Kaplan R., Mohlke K.L., O'Connell J.R., Schlessinger D., Strachan D.P., Stefansson K., van Duijn C.M., Abecasis G.R., McCarthy M.I., Hirschhorn J.N., Qi L., Loos R.J., Lindgren C.M., North K.E., Heid I.M. Sex-stratified genome-wide association studies including 270,000 individuals show sexual dimorphism in genetic loci for anthropometric traits // *PLoS Genet.* 2013. Vol. 9, no. 6. P. e1003500. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003500>
30. Wang T., Ma X., Peng D., Zhang R., Sun X., Chen M., Yan J., Wang S., Yan D., He Z., Jiang F., Bao Y., Hu C., Jia W. Effects of Obesity Related Genetic Variations on Visceral and Subcutaneous Fat Distribution in a Chinese Population // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 20691. <https://doi.org/10.1038/srep20691>
31. Гречухина Е.И., Гречухина М.И., Кывыржик Д.С., Старцев В.Ю., Лебедева Е.Н. Ген FTO как генетический фактор риска развития ожирения // *Universum: медицина и фармакология.* 2019. № 2 (57).

Статья поступила в редакцию 12 июня 2024 г.;
рекомендована к печати 10 июля 2024 г.

Контактная информация:

Краснобородко Виктория Васильевна — специалист; krasnboredko2102@rambler.ru
Баширова Седя Мухаджировна — специалист; sedok1997@yandex.ru
Ремизова Дарья Михайловна — специалист; darrem.0907@gmail.com
Регер Александр Александрович — специалист; shura.reger@mail.ru
Осинова Дарья Юрьевна — специалист; Enifali@mail.ru

Genetic markers of predisposition to monogenic and polygenic obesity

V. V. Krasnoborodko¹, S. M. Bashirova², D. M. Remizova³,
A. A. Reger³, D. Yu. Osipova⁴

¹ Kuban State Medical University,
4, ul. Mitrofana Sedina, Krasnodar, 350063, Russian Federation

² Russian University of Medicine,
4, ul. Dolgorukovskaya, Moscow, 127006, Russian Federation

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1, ul. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russian Federation

⁴ Chuvash State University named after I. N. Ulyanova,
15, Moskovsky pr., Cheboksary, 428015, Russian Federation

For citation: Krasnoborodko V. V., Bashirova S. M., Remizova D. M., Reger A. A., Osipova D. Yu. Genetic markers of predisposition to monogenic and polygenic obesity. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2024, vol. 19, issue 3, pp. 218–233. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.303> (In Russian)

Genetic markers of obesity play a crucial role in understanding the pathogenesis of this multifactorial disease, which remains one of the major public health challenges of the 21st century. In recent years, numerous genetic variants associated with obesity have been identified thanks to the development of genome-wide association studies (GWAS). Among the most studied genes are *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *NEGR1*, and *BDNF*. Polymorphisms in these genes are linked to various aspects of appetite regulation, metabolism, and fat tissue accumulation. It is important to note that the integration of data from genome-wide association studies, epigenetic research, and the analysis of external factors represents a promising direction for the development of personalized strategies for the prevention and treatment of obesity. This comprehensive approach will not only enhance our understanding of the molecular mechanisms underlying obesity but also lead to more effective and targeted therapeutic methods that take into account the individual genetic and epigenetic characteristics of patients.

Keywords: obesity, genetic markers, metabolism, *FTO*, *MC4R*, GWAS, body mass index, adipogenesis, insulin, polygenic variants.

References

1. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Shestakova M. V., Troshina E. A., Mazurina N. V., Shestakova E. A., Yashkov Yu. I., Neimark A. E., Biryukova E. V., Bondarenko I. Z., Bordan N. S., Dzgoeva F. H., Ershova E. V., Komshilova K. A., Mkrtyumyan A. M., Petunina N. A., Romantsova T. I., Starostina E. G., Strongin L. G., Suplotova L. A., Fadeyev V. V. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Ozhirenie i metabolismm*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 53–70. <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70> (In Russian)
2. Alferova V. I., Mustafina S. V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Ozhirenie i metabolismm*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 96–105. <https://doi.org/10.14341/omet12809> (In Russian)
3. Peresetskaya O. V., Kozlova L. V., Larionova V. I. The significance of genetic marker studies in the treatment and prevention of obesity in children and adolescents. *Doctor.Ru*, 2024, vol. 23, no. 3, pp. 67–72. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72> (In Russian)
4. Artemenko Y. S., Khanoshina M. B., Orazov M. R., Mullina I. A., Azova M. M. Genetic markers of obesity and related reproductive complications: Current state of the problem. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. 48–55. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3-suppl-48-55> (In Russian)
5. Drapkina O. M., Kim O. T. Epigenetics of obesity. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika*, 2020, vol. 19, no. 6, p. 2632. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2632> (In Russian)

6. Botello-Manilla A. E., Chávez-Tapia N. C., Uribe M., Nuño-Lámbarri N. Genetics and epigenetics purpose in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020, vol. 14, no. 8, pp. 733–748. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1780915>
7. Czajkowski P., Adamska-Patruno E., Bauer W., Fiedorczuk J., Krasowska U., Moroz M., Gorska M., Kretowski A. The Impact of FTO Genetic Variants on Obesity and Its Metabolic Consequences is Dependent on Daily Macronutrient Intake. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 11, p.3255. <https://doi.org/10.3390/nu12113255>
8. Salazar-Tortosa D. F., Labayen I., González-Gross M., Seral-Cortes M., Moreno L. A., Zapico A. G., Widhalm K., Meirhaeghe A., Enard D., Ruiz J. R. Association between PTPN1 polymorphisms and obesity-related phenotypes in European adolescents: influence of physical activity. *Pediatr. Res.*, 2023, vol. 93, no. 7, pp. 2036–2044. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02377-1>
9. Kadioglu E., Altun B., İpek Ç., Döğler E., Bideci A., Attaran H., Çök İ. The role of DENND1A and CYP19A1 gene variants in individual susceptibility to obesity in Turkish population-a preliminary study. *Mol. Biol. Rep.*, 2018, vol. 45, no. 6, pp. 2193–2199. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4380-8>
10. Kaur Y., Wang D. X., Liu H. Y., Meyre D. Comprehensive identification of pleiotropic loci for body fat distribution using the NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies. *Obes. Rev.*, 2019, vol. 20, no. 3, pp. 385–406. <https://doi.org/10.1111/obr.12806>
11. Mattar J. M., Majchrzak M., Iannucci J., Bartman S., Robinson J. K., Grammas P. Sex Differences in Metabolic Indices and Chronic Neuroinflammation in Response to Prolonged High-Fat Diet in ApoE4 Knock-In Mice. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 7, p. 3921. <https://doi.org/10.3390/jjms23073921>
12. Paniri A., Hosseini M. M., Fattahi S., Amiribozorgi G., Asouri M., Maadi M., Motamed N., Zamani F., Akhavan-Niaki H. Genetic variations in IKZF3, LET7-a2, and CDKN2B-AS1: Exploring associations with metabolic syndrome susceptibility and clinical manifestations. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2024, vol. 38, no. 1-2, p. e24999. <https://doi.org/10.1002/jcla.24999>
13. Aly O., Zaki H. H., Herzalla M. R., Fathy A., Raafat N., Hafez M. M. Gene polymorphisms of Patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3), adiponectin, leptin in diabetic obese patients. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 6, p. e0234465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234465>
14. Souto A. C., Miname M. H., Fukushima J., Jannes C. E., Krieger J. E., Hagger M., Pereira A. C., Santos R. D. Health related quality of life in individuals at high risk for familial hypercholesterolemia undergoing genetic cascade screening in Brazil. *Atherosclerosis*, 2018, vol. 277, pp. 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.036>
15. Abaturov A. E., Nikulina A. A. Phenotypes of obesity in children, clinical manifestations and genetic associations. *Zdorov'e Rebenka*, 2020, vol. 15, no. 4, pp. 238–251. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476> (In Russian)
16. Elagin I. B., Orazov M. R., Semenov P. A. The pathogenesis of impaired fertility disorders in obese women. *Trudnyi Patsient*, 2020, vol. 18, no. 1-2, pp. 36–43. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10007> (In Russian)
17. Timasheva Ya. R., Balkhiyarova Zh. R., Kochetova O. V. Current state of obesity research: genetic aspects, the role of microbiome, and susceptibility to COVID-19. *Problemy Endokrinologii*, 2021, vol. 67, no. 4, pp. 20–35. <https://doi.org/10.14341/probl12775> (In Russian)
18. Wedell-Neergaard A. S., Krogh-Madsen R., Petersen G. L., Hansen Å. M., Pedersen B. K., Lund R., Bruunsgaard H. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 3, p. e0194991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194991>
19. Takezawa J., Yamada K., Miyachi M., Morita A., Aiba N., Sasaki S., Watanabe S.; Saku Control Obesity Program (SCOP) Study Group. Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese women. Minor homozygotes are light eaters, do not prefer protein or fat, and apparently have a poor appetite. *Appetite*, 2013, vol. 63, pp. 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.12.006>
20. Llamas-Covarrubias I. M., Llamas-Covarrubias M. A., Martínez-López E., Zepeda-Carrillo E. A., Rivera-León E. A., Palmeros-Sánchez B., Alcalá-Zermeño J. L., Sánchez-Enríquez S. Association of A-604G ghrelin gene polymorphism and serum ghrelin levels with the risk of obesity in a Mexican population. *Mol. Biol. Rep.*, 2017, vol. 44, no. 3, pp. 289–293. <https://doi.org/10.1007/s11033-017-4109-0>
21. Çetinkaya S., Güran T., Kurnaz E., Keskin M., Sağsak E., Savaş Erdeve S., Suntharalingham J. P., Buonocore F., Achermann J. C., Aycan Z. A Patient with Proopiomelanocortin Deficiency: An Increasingly

Important Diagnosis to Make. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 68–73. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4638>

22. Shabana, Shahid S.U., Hasnain S. Identification of genetic basis of obesity and mechanistic link of genes and lipids in Pakistani population. *Biosci. Rep.*, 2018, vol. 38, no. 4, p. BSR20180281. <https://doi.org/10.1042/BSR20180281>
23. Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J.I., Milagro F.I., Cuervo M., Goni L., Martinez J.A. Prediction of Blood Lipid Phenotypes Using Obesity-Related Genetic Polymorphisms and Lifestyle Data in Subjects with Excessive Body Weight. *Int. J. Genomics*, 2018, vol. 2018, p. 4283078. <https://doi.org/10.1155/2018/4283078>
24. Gimeno-Ferrer F., Albuquerque D., García Banacloy A., Guzmán Luján C., Vidal Garcia C., Marcaida Benito G., Sánchez Juan C., Bruna Esteban M., Rodríguez-López R. Genetic screening for MC4R gene identifies three novel mutations associated with severe familial obesity in a cohort of Spanish individuals. *Gene*, 2019, vol. 704, pp. 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.018>
25. Klyosov R.A., Stepanova O.I. Genetic biomodels of metabolic syndrome. *Biomeditsina*, 2018, no. 1, pp. 50–58. (In Russian)
26. Kim Y.J., Greimel P., Hirabayashi Y. GPRC5B-Mediated Sphingomyelin Synthase 2 Phosphorylation Plays a Critical Role in Insulin Resistance. *iScience*, 2018, vol. 8, pp. 250–266. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.10.001>
27. Serizay J., Dong Y., Jänes J., Chesney M., Cerrato C., Ahringer J. Tissue-specific profiling reveals distinctive regulatory architectures for ubiquitous, germline and somatic genes. *Genome Res.*, 2020, vol. 30, pp. 1752–1765. <https://doi.org/10.1101/gr.265934.120>
28. Loos R. J. F., Janssens A. C. J. W. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information. *Cell. Metab.*, 2017, vol. 25, no. 3, pp. 535–543. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.013>
29. Randall J. C., Winkler T. W., Kutalik Z., Berndt S. I., Jackson A. U., Monda K. L., Kilpeläinen T. O., Esko T., Mägi R., Li S., Workalemahu T., Feitosa M. F., Croteau-Chonka D. C., Day F. R., Fall T., Ferrerira T., Gustafsson S., Locke A. E., Mathieson I., Scherag A., Vedantam S., Wood A. R., Liang L., Steinthorsdottir V., Thorleifsson G., Dermizakis E. T., Dimas A. S., Karpe F., Min J. L., Nicholson G., Clegg D. J., Person T., Krohn J. P., Bauer S., Buechler C., Eisinger K.; DIAGRAM Consortium; Bonnafond A., Froguel P.; MAGIC Investigators; Hottenga J. J., Prokopenko I., Waite L. L., Harris T. B., Smith A. V., Shuldiner A. R., McArdle W. L., Caulfield M. J., Munroe P. B., Grönberg H., Chen Y. D., Li G., Beckmann J. S., Johnson T., Thorsteinsdottir U., Teder-Laving M., Khaw K. T., Wareham N. J., Zhao J. H., Amin N., Oostra B. A., Kraja A. T., Province M. A., Cupples L. A., Heard-Costa N. L., Kaprio J., Ripatti S., Surakka I., Collins F. S., Saramies J., Tuomilehto J., Jula A., Salomaa V., Erdmann J., Hengstenberg C., Loley C., Schunkert H., Lamina C., Wichmann H. E., Albrecht E., Gieger C., Hicks A. A., Johansson A., Pramstaller P. P., Kathiresan S., Spletiotes E. K., Penninx B., Hartikainen A. L., Jarvelin M. R., Gyllensten U., Boomsma D. I., Campbell H., Wilson J. F., Chanock S. J., Farrall M., Goel A., Medina-Gomez C., Rivadeneira F., Estrada K., Uitterlinden A. G., Hofman A., Zillikens M. C., den Heijer M., Kiemeny L. A., Maschio A., Hall P., Tyrer J., Teumer A., Völzke H., Kovacs P., Tönjes A., Mangino M., Spector T. D., Hayward C., Rudan I., Hall A. S., Samani N. J., Attwood A. P., Sambrook J. G., Hung J., Palmer L. J., Lokki M. L., Sinisalo J., Boucher G., Huikuri H., Lorentzon M., Ohlsson C., Eklund N., Eriksson J. G., Barlassina C., Rivolta C., Nolte I. M., Snieder H., Van der Klauw M. M., Van Vliet-Ostaptchouk J. V., Gejman P. V., Shi J., Jacobs K. B., Wang Z., Bakker S. J., Mateo Leach I., Navis G., van der Harst P., Martin N. G., Medland S. E., Montgomery G. W., Yang J., Chasman D. I., Ridker P. M., Rose L. M., Lehtimäki T., Raitakari O., Absher D., Iribarren C., Basart H., Hovingh K. G., Hyppönen E., Power C., Anderson D., Beilby J. P., Hui J., Jolley J., Sager H., Bornstein S. R., Schwarz P. E., Kristiansson K., Perola M., Lindström J., Swift A. J., Uusitupa M., Atalay M., Lakka T. A., Rauramaa R., Bolton J. L., Fowkes G., Fraser R. M., Price J. F., Fischer K., Krjutškov K., Metspalu A., Mihailov E., Langenberg C., Luan J., Ong K. K., Chines P. S., Keinanen-Kiukkaanniemi S. M., Saaristo T. E., Edkins S., Franks P. W., Hallmans G., Shungin D., Morris A. D., Palmer C. N., Erbel R., Moebus S., Nöthen M. M., Pechlivanis S., Hveem K., Narisu N., Hamsten A., Humphries S. E., Strawbridge R. J., Tremoli E., Grallert H., Thorand B., Illig T., Koenig W., Müller-Nurasyid M., Peters A., Boehm B. O., Kleber M. E., März W., Winkelmann B. R., Kuusisto J., Laakso M., Arveiler D., Cesana G., Kuulasmaa K., Virtamo J., Yarnell J. W., Kuh D., Wong A., Lind L., de Faire U., Gigante B., Magnusson P. K., Pedersen N. L., Dedoussis G., Dimitriou M., Kolovou G., Kanoni S., Stirrups K., Bonnycastle L. L., Njølstad I., Wilsgaard T., Ganna A., Rehnberg E., Hingorani A., Kivimäki M., Kumari M., Assimes T. L., Barroso I., Boehnke M., Borecki I. B., Deloukas P., Fox C. S., Frayling T., Groop L. C.,

- Haritunians T., Hunter D., Ingelsson E., Kaplan R., Mohlke K.L., O'Connell J.R., Schlessinger D., Strachan D.P., Stefansson K., van Duijn C.M., Abecasis G.R., McCarthy M.I., Hirschhorn J.N., Qi L., Loos R.J., Lindgren C.M., North K.E., Heid I.M. Sex-stratified genome-wide association studies including 270,000 individuals show sexual dimorphism in genetic loci for anthropometric traits. *PLoS Genet.*, 2013, vol. 9, no. 6, p. e1003500. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003500>
30. Wang T., Ma X., Peng D., Zhang R., Sun X., Chen M., Yan J., Wang S., Yan D., He Z., Jiang F., Bao Y., Hu C., Jia W. Effects of Obesity Related Genetic Variations on Visceral and Subcutaneous Fat Distribution in a Chinese Population. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, p. 20691. <https://doi.org/10.1038/srep20691>
31. Grechukhina E.I., Grechukhina M.I., Kyvyrzhik D.S., Startsev V. Yu., Lebedeva E.N. The role of the FTO gene as a genetic risk factor for the development of overweight. *Universum: Meditsina i farmakologiya*, 2019, no. 2 (57). (In Russian)

Received: June 12, 2024

Accepted: July 20, 2024

Authors' information:

Viktoriia V. Krasnoborodko — Specialist; krasnoborodko2102@rambler.ru

Seda M. Bashirova — Specialist; sedok1997@yandex.ru

Daria M. Remizova — Specialist; darrem.0907@gmail.com

Aleksandr A. Reger — Specialist; shura.reger@mail.ru

Daria Yu. Osipova — Specialist; Enifali@mail.ru