

**АССОЦИАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ И ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРА БРАДИКИНИНА (*BDKRB2 ins/del(9b)*), ХИМАЗЫ (*CMA1/B 1903A>G*) И ГЕНА, СВЯЗАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ (*FTO rs9939609*), У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

**Бочарова О.В.<sup>1,2</sup>, Теплякова Е.Д.<sup>1</sup>, Абд Али А.Х.<sup>3,4</sup>, Шкурат Т.П.<sup>4</sup>, Карантыш Г.В.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, e-mail: sharmia@yandex.ru;

<sup>2</sup>Детская городская поликлиника № 4, Ростов-на-Дону;

<sup>3</sup>Технический университет Аль-Фурат Аль-Авсат, Куфа;

<sup>4</sup>Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону

Ожирение в детском возрасте является фактором риска развития артериальной гипертензии и повышенного уровня холестерина, что может в дальнейшем приводить к формированию сердечно-сосудистых патологий. В развитии ожирения важную роль играет генетическая предрасположенность, однако в настоящее время не установлены связи локусов ожирения и полиморфизмов генов, ассоциированных с кардиометаболическими нарушениями в детской и подростковой популяции. Целью данной работы было изучение взаимосвязи полиморфизмов генов рецептора брадикинина (*BDKRB2 ins/del(9b)*), химазы (*CMA1/B 1903A>G*) и гена, связанного с ожирением (*FTO rs9939609*), у детей и подростков. В обследовании приняли участие 370 детей и подростков с ожирением от 3 до 17 лет (основная группа) с индексом массы тела (ИМТ) >30, а также 123 ребенка и подростка того же возраста без ожирения (ИМТ <20). Образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови пациентов стандартным фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидный полиморфизм определяли с помощью полимеразной цепной реакции. Для оценки ген-генных взаимоотношений использовали метод снижения размерности (MDR). Соответствие эмпирического распределения генотипов и аллельных вариантов/генотипов теоретически ожидаемому распределению при равновесии Харди–Вайнберга анализировали с использованием  $\chi^2$  теста. Для определения риска ожирения, связанного с аллелями риска, проводили расчет связи между генотипом и аллелем ожирения с использованием отношения шансов (OR) и 95%-ного доверительного интервала (CI). Повышенный риск ожирения показан для носителей полиморфизмов *rs1800875* гена *CMA1* и *rs9939609* гена *FTO*. Анализ двух- и трехлокусных взаимоотношений показал повышение риска ожирения при включении в его развитие всех исследованных полиморфизмов. Также установлен антагонистический характер связи между всеми исследованными генами и выявлены комбинации сочетанных генотипов риска ожирения в детской и подростковой популяции.

Ключевые слова: ожирение, полиморфизмы *ins/del(9b)* гена *BDKRB2*, *1903A>G* гена *CMA1/B* и *rs9939609* гена *FTO*, дети и подростки.

**ASSOCIATION OF OBESITY AND POLYMORPHISMS OF BRADIKININ (*BDKRB2 ins/del(9b)*) RECEPTOR GENES, CHIMASE (*CMA1/B 1903A>G*) AND A GENE ASSOCIATED WITH OBESITY (*FTO rs9939609*) OF CHILDREN AND ADOLESCENTS**

**Bocharova O.V.<sup>1,2</sup>, Teplyakova E.D.<sup>1</sup>, Abd Ali A.K.<sup>3,4</sup>, Shkurat T.P.<sup>4</sup>, Karantysh G.V.<sup>4</sup>**

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: sharmia@yandex.ru;

MBHI «Paediatric Municipal Polyclinic №4 of Rostov-on-Don», Rostov-on-Don;

Al Furat Al Awsat Technical University, Kufa;

South Federal University, Rostov-on-Don

Childhood obesity is a risk factor for the development of arterial hypertension and high cholesterol levels, which may further lead to the formation of cardiovascular pathology. Genetic predisposition plays an important role in the development of obesity. However, at present, the relationship between obesity loci and gene polymorphisms associated with cardiometabolic disorders in the child and adolescent population has not been established. The aim of this work was to study the relationship between polymorphisms of genes for the bradykinin receptor (*BDKRB2 ins / del (9b)*), chymase (*CMA1 / B 1903A> G*), and the gene associated with obesity (*FTO rs9939609*) of children and adolescents. The survey involved 370 obese children and adolescents from 3 to 17 years (main group) with a body mass index (BMI >30), as well as 123 children and adolescents of the same age without obesity (BMI <20). Genomic DNA samples were isolated from the whole blood of patients using the standard phenol-chloroform method. Single nucleotide polymorphism was determined using polymerase chain reaction. Dimension reduction (MDR) was used to assess gene-

gene relationships. The correspondence of the empirical distribution of genotypes and allelic variants / genotypes to the theoretically expected distribution at Hardy-Weinberg equilibrium was analyzed using the  $\chi^2$  test. To determine the risk of obesity associated with risk alleles, the relationship between the genotype and the obesity allele was calculated using the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). An increased risk of obesity is shown for carriers of polymorphisms *rs1800875* of the *CMA1* gene and *rs9939609* of the *FTO* gene. Analysis of two- and three-locus relationships showed an increase in the risk of obesity when all the studied polymorphisms were included in its development. Also, an antagonistic character was established between all studied genes and combinations of combined genotypes of the risk of obesity in the child and adolescent population were identified.

Keywords: obesity, polymorphisms ins / del (9b) of the *BDKRB2* gene, 1903A> G of the *CMA1* / B gene and *rs9939609* of the *FTO* gene, children and adolescents.

Ожирение за последние десятилетия приняло масштаб эпидемии: по прогнозам ВОЗ, к 2030 г. до 41% всего населения будут страдать от избыточной массы тела. Экономическое бремя связанных с ожирением нозологий в России составляет более 500 млрд руб. в год [1].

Данное заболевание является мультифакторным, в его развитии, помимо социальных и экологических факторов, важную роль играет наследственность. По данным метаанализа ассоциации генома (GWAS) установлены 97 локусов, связанных с ожирением, что составляет лишь 2,7% от вариантов развития ожирения [2]. Генетические локусы, связанные с заболеваниями при ожирении (такими как сахарный диабет, артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания), могут влиять на регуляцию гомеостатических процессов, приводя к их манифестации [3].

Недостаточно исследованным при этом остается вопрос генетической предрасположенности к ожирению и ассоциированным с ним кардиометаболическим нарушениям в детской популяции [4]: артериальной гипертонии, ремоделированию левого желудочка, дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности и др. [5, 6, 7]. Кроме того, не выявлены связи между локусами ожирения и полиморфизмами генов, определяющими развитие патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе полиморфизмами рецептора брадикинина и фермента химазы.

Наиболее изученным геном, связанным с ожирением, является ген *FTO*, расположенный в хромосоме 16 (16q12.2). Полиморфные участки данного гена различаются в разных популяциях [8]. В исследованиях была установлена ассоциация полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO* и генов, связанных с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Данный полиморфизм гена *FTO* широко представлен в европейской популяции (41%), тем не менее, основное внимание до сих пор уделяли его влиянию на индекс массы тела у взрослого населения.

Брадикинин, являясь мощным вазодилататором, способствует снижению артериального давления через его действие на рецептор *BDKRB2*, который кодируется геном, локализованным

на хромосоме 14q32 и экспрессируемым в большинстве тканей человека. У лиц с ожирением полиморфизм *BDKRB2 ins/del(9b)* (*rs5810761*) связывают с развитием тромбоза вен [9], также он является фактором риска гипертрофии левого желудочка.

Другим белком, принимающим участие в регуляции тонуса сосудов, является химаза. Это фермент, который включен в альтернативный путь синтеза ангиотензина II, минуя ангиотензин-превращающий фермент. Показано, что ингибиторы химазы способствуют предотвращению пролиферации сосудов, улучшению сердечной функции и ингибированию ремоделирования сосудов и сердечной мышцы [10]. Ген химазы 1 *СМА1* расположен на длинном плече хромосомы 14. Полиморфизмы гена *СМА1* связывают с сердечной недостаточностью и стенозом аорты. Так, полиморфизм *rs1800875* гена *СМА1/В* связан с гипертрофией сердечной мышцы, особенно у мужчин [11].

Целью данного исследования явилось изучение взаимосвязи полиморфизмов генов рецептора брадикинина (*BDKRB2 ins/del(9b)*), химазы (*СМА1/В 1903А>G*) и гена, связанного с ожирением (fat mass and obesity associated, *FTO rs9939609*), в детской и подростковой популяции.

#### **Материал и методы исследования**

Одномоментное (поперечное) исследование проведено на базе МБУЗ «Детская городская поликлиника № 4 г. Ростова-на-Дону» за период 2018–2020 гг. В обследовании приняли участие 370 детей и подростков с ожирением от 3 до 17 лет (основная группа) с индексом массы тела (ИМТ) >30, а также 123 ребенка и подростка того же возраста без ожирения (ИМТ <20), соответствующие >75-процентному перцентилю в зависимости от пола и возраста (группа сравнения). Индекс массы тела рассчитывали путем деления значения массы тела (кг) на квадрат роста (м<sup>2</sup>). Массу тела измеряли с использованием медицинских весов, рост – с использованием ростомера. Для верификации индекса массы тела использовали процентильные таблицы соотношения возрастнo-половых значений и ИМТ.

#### **Методы извлечения ДНК и генотипирования**

Образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови пациентов стандартным фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидный полиморфизм определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовались специфичные праймеры (табл. 1).

Таблица 1

Тип полиморфизма, последовательности праймеров и номенклатура аллелей полиморфных ДНК-локусов

Локус	Полиморфизм (rs номер)	Праймеры
FTO	A23525T rs9939609 г	5'-AACTGGCTCTTGAATGAAATAGGATTCAGA-3' 5'- AGAGTAACAGAGACTATCCAAGTGCAGTAC-3'
СМА1 (14q11.2)	-1903A>G (rs1800875)	5' – GGAAATGTGAGCAGATAGTGCAGTC – 3' 5' – AATCCGGAGCTGGAGAACTCTTGTC – 3'
BDKRB2 (14q32.1-q32.2)	+9/-9 (rs5810761)	5'- TCTGGCTTCTGGGCTCCGAG - 3' 5'- AGCGGCATGGGCACTTCAGT -3'

Для выявления однонуклеотидной замены полиморфного варианта -1903A>G гена СМА1 использовали метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), ампликон инкубировали вместе с эндонуклеазой рестрикции BstXI.

**Статистический анализ.** Для оценки ген-генных взаимоотношений использовали метод снижения размерности – MDR (Multifactor Dimensionality Reduction). Мультилокусные генотипы были объединены в группы высокого и низкого риска для сведения предикторов генотипа к одному измерению. После получения набора моделей для определения наилучшей общей из них использовали индексы сбалансированной точности тестирования (ТВА) и согласованности перекрестной валидации (CVC). Коррекцию на множественные сравнения проводили с использованием пермутационного теста. Статистически значимыми считали модели с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Соответствие эмпирического распределения генотипов и аллельных вариантов/генотипов генов *FTO*, *BDKRB2* и *СМА1/В* теоретически ожидаемому распределению при равновесии Харди–Вайнберга анализировали с использованием  $\chi^2$  теста. Была проведена коррекция для непрерывности и расчета соотношения шансов и 95%-ного доверительного интервала (95% CI). Для определения риска ожирения, связанного с аллелями риска, проводили расчет связи между генотипом и аллелем ожирения с использованием отношения шансов (OR) и 95%-ного доверительного интервала (CI), где непараметрические данные выражали с помощью компьютерной программы WinPeri версии 11.655 с использованием  $\chi^2$  теста и критерия Фишера.

### Результаты исследования и их обсуждение

При проведении сравнительного анализа распределения частот аллелей генов *FTO*, *BDKRB2* и *СМА1/В* установлено, что носительство аллеля *T* чаще наблюдалось в основной группе относительно контрольной группы детей и подростков. Распределение аллелей генов *BDKRB2* и

СМА1/В не различалось в основной группе и группе не страдающих ожирением детей и подростков (табл. 2).

Таблица 2

Частота аллелей полиморфизмов генов FTO, BDKRB2 и СМА1/В в группе детей и подростков с ожирением и в группе сравнения

Гены	Аллели	Ожирение	Контроль	$\chi^2$	p	ОШ (95% ДИ)	
		n = 740 (%)	n = 400 (%)			95% CI	
BDKRB2 <i>ins/del (9b)</i>	<i>Ins9</i>	679 (91,76)	372 (93,0)	0,55	0,48	0,84	0,53–1,33
	<i>Del9</i>	61 (8,24)	28 (7,0)	8	9	1,19	0,75–1,90
СМА1- 1903А>G	A	586 (79,2)	237 (79,0)	2,42	0,12	1,21	0,95–1,55
	G	154 (20,8)	63 (21,0)	7	0	0,82	0,64–1,05
FTO	T	348 (47,0)	150 (37,5)	9,58	0,00	1,48	1,15–1,90
	A	392 (53,0)	250 (62,5)	0	2	0,68	0,53–0,87

Далее был проведен анализ частот генотипов, в результате было установлено, что в группе детей и подростков с ожирением чаще встречаются генотипы *Ins9/del9 (BDKRB2 ins/del (9b))*, AA (*СМА1-1903А>G*) и AA (*FTO rs9939609 T>A*) относительно детей и подростков группы сравнения (табл. 3).

Таблица 3

Анализ распределения частот генотипов FTO, BDKRB2 и СМА1/В в группе детей и подростков с ожирением и в группе сравнения

<i>BDKRB2 ins/del (9b)</i>	Ожирение n=370	Контроль n=200	$\chi^2$	ОШ (95% ДИ)	P
<i>Ins9/ins9</i>	317	181	2,738	0,63 (0,36–1,09)	0,113
<i>Ins9/del9</i>	45	10	7,639	2,63 (1,30–5,33)	0,005
<i>del9/del9</i>	8	9	2,452	0,47 (0,18–1,23)	0,128
P-HWE	0,0001	0,0000			
<i>СМА1-1903А&gt;G</i>	%	%	$\chi^2$	ОШ (95% ДИ)	P
AA	82	29	4,860	1,68 (1,06–2,67)	0,027
AG	188	113	1,686	0,80 (0,56–1,12)	0,219
GG	100	58	0,252	0,91 (0,62–1,33)	0,625

<i>P</i> -HWE	0,720	0,029			
<b><i>FTO</i> rs9939609 T&gt;A</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>ОШ (95% ДИ)</b>	<b><i>P</i></b>
<i>TT</i>	83	35	1,924	1,36 (0,88–2,11)	0,194
<i>AT</i>	182	80	4,414	1,45 (1,03–2,06)	0,043
<i>AA</i>	105	85	11,650	0,54 (0,37–0,77)	0,001
<i>P</i> -HWE	0,806	0,038			

При анализе ассоциаций выявлены две статистически значимые связи: полиморфизм *rs1800875* гена *CMA1* связан с увеличением риска ожирения ( $p=0,027$ ) у гетерозиготных носителей минорного аллеля *G* по доминантному типу наследования, а также установлена связь полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* с ростом риска ожирения у гетерозиготных носителей аллеля *A* по рецессивному типу наследования (табл. 4).

Таблица 4

Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов генов *FTO*, *BDKRB2* и *CMA1/V* при доминантной и рецессивной моделях наследования

Гены	Генотипы	Ожирение n=370 (%)	Контроль n=200 (%)	$\chi^2$	<i>P</i>	ОШ (95% ДИ)
<i>BDKRB2</i> <i>ins9/del (9b)</i>	<sup>a</sup> <i>del9/del9 + ins9/del9 vs ins9/ins9</i>	53 (14,3) 317 (85,7)	19 (9,5) 181 (90,5)	2,738	0,113	1,59 (0,92–2,77)
	<sup>b</sup> <i>del9/del9 vs ins9/del9 + ins9/ins9</i>	8 (2,2) 362 (97,8)	9 (4,5) 191 (95,5)	2,452	0,128	0,47 (0,18–1,23)
<i>CMA1-1903A&gt;G</i>	<sup>a</sup> <i>GG + AG vs AA</i>	288 (77,8) 82 (22,2)	171 (85,5) 29 (14,5)	4,860	0,027	0,60 (0,37–0,95)
	<sup>b</sup> <i>GG + AG vs AA</i>	100 (27,0) 270 (73,0)	58 (29,0) 142 (71,0)	0,252	0,625	0,91 (0,62–1,33)
<i>FTO</i> <i>rs9939609</i> <i>T&gt;A</i>	<sup>a</sup> <i>AA + AT vs TT</i>	287 (77,6) 83 (22,4)	165 (82,5) 35 (17,5)	1,924	0,194	0,73 (0,47–1,14)
	<sup>b</sup> <i>AA vs AT + TT</i>	105 (28,4) 265 (71,6)	85 (42,5) 115 (57,5)	11,650	0,001	0,54 (0,37–0,77)

При изучении межгенных взаимоотношений полиморфизмов *ins/del(9b)* гена *BDKRB2*, *1903A>G* гена *CMA1/B* и *rs9939609* гена *FTO* были получены модели межгенных взаимоотношений при ожирении у детей и подростков. С использованием метода MDR показано, что связь ожирения и двухлокусных взаимоотношений *BDKRB2 ins/del(9b)* и *CMA1/B 1903A>G* составила 59% ( $p=0,0001$ ), а связь трехлокусных взаимоотношений *BDKRB2 ins/del(9b)*, *CMA1/B 1903A>G* и *FTO T>A* составила 0,52% ( $p=0,0001$ ) (табл. 5).

Таблица 5

Анализ межгенных взаимодействий с помощью метода снижения размерности (MDR)

Полиморфизмы генов	Тестируемая сбалансированная точность (ТВА)	Индекс перекрестной проверки согласованности (CVC)	$\chi^2$	<i>P</i>	<i>ОШ (95% ДИ)</i>
<i>BDKRB2 ins/del(9b)</i> – <i>CMA1/B 1903A&gt;G</i>	0,585	10/10	17,142	0,0001	2,136 (1,48–3,07)
<i>BDKRB2 ins/del(9b)</i> – <i>CMA1/B 1903A&gt;G</i> – <i>FTO T&gt;A</i>	0,594	10/10	18,974	0,0001	2,185 (1,53–3,11)

При этом интересно, что взаимоотношения между тремя локусами носят антагонистический характер (рис. 1).

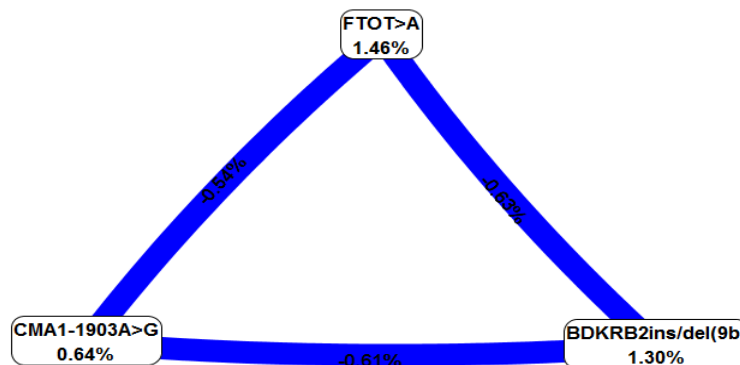


Рис. 1. График межгенных взаимодействий *BDKRB2 ins/del(9b)*, *CMA1/B 1903A>G* и *FTO T>A* у детей и подростков с ожирением

Примечание: Информационная ценность маркеров представлена на вершинах, а информационная ценность взаимодействия для пары локусов – на линии, где сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.

При анализе двухлокусных взаимоотношений полиморфизмов генов *FTO* и *BDKRB2*, а также *BDKRB2* и *CMA1/B* установлены комбинации сочетанных генотипов риска ожирения: *FTO TT*+ *BDKRB2 ins9/ins9*, *FTO AT*+*BDKRB2 ins9/ins9*, *FTO TT*+*BDKRB2 ins9/del9*, *FTO AT*+*BDKRB2 ins9/del9*, *FTO AA*+*BDKRB2 ins9/del9*, *CMA1 AA*+*BDKRB2 ins9/ins9*, *CMA1 AA*+*BDKRB2 ins9/del9*, *CMA1 AG* +*BDKRB2 ins9/del9*, *CMA1 AG*+*BDKRB2 del9/del9*, *CMA1 GG*+*BDKRB2 ins9/del9* (рис. 2).

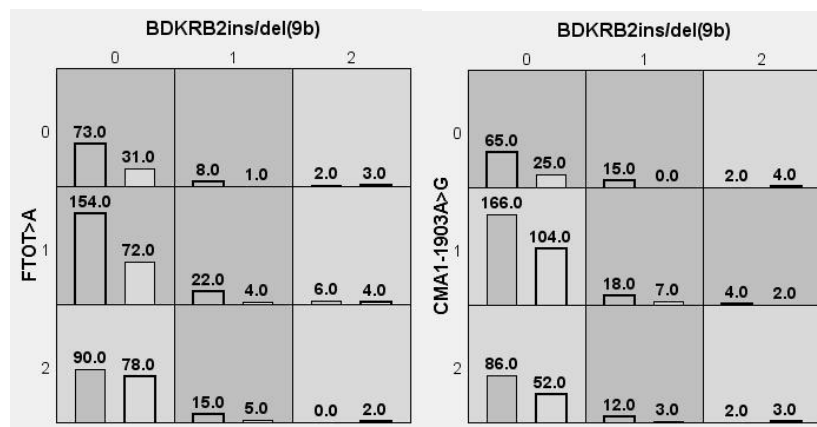


Рис. 2. Двухлокусные взаимоотношения полиморфизмов генов *FTO* и *BDKRB2*, а также *BDKRB2* и *CMA1/B* у детей и подростков с ожирением (левые столбики в ячейках) и контрольной группы (правые столбики в ячейках)

Примечание: темно-серые ячейки – генотипы повышенного риска, светло-серые – пониженного риска; 0 – гомозиготы по первому аллелю, 1 – гетерозиготы, 2 – гомозиготы по второму аллелю.

Интересно отметить, что при комбинации полиморфизма гена *BDKRB2* с одним из локусов генов *FTO* либо химазы сочетанные генотипы характеризовались повышенным риском ожирения.

При рассмотрении трехлокусных взаимоотношений полиморфизмов генов *FTO*, *BDKRB2* и *CMA1/B* количество сочетанных генотипов с повышенным риском ожирения составило шестнадцать, 50% из которых в сочетании и с генотипом *FTO TA*: *CMA1 AA* + *BDKRB2 ins9/ins9* + *FTO TT*, *CMA1 AG* + *BDKRB2 ins9/ins9* + *FTO TT*, *CMA1 AA* + *BDKRB2 ins9/del9* + *FTO TT*, *CMA1 AG* + *BDKRB2 ins9/del9* + *FTO TT*, *CMA1 GG* + *BDKRB2 ins9/del9* + *FTO TT*, *CMA1 AG* + *BDKRB2 del9/del9* + *FTO TT*, *CMA1 AA* + *BDKRB2 ins9/ins9* + *FTO TA*, *CMA1 AG* + *BDKRB2 ins9/ins9* + *FTO TA*, *CMA1 GG* + *BDKRB2 ins9/ins9* + *FTO TA*, *CMA1 AA* + *BDKRB2 ins9/del9* + *FTO TA*, *CMA1 AG* + *BDKRB2 ins9/del9* + *FTO TA*, *CMA1 GG* + *BDKRB2 ins9/del9* + *FTO TA*, *CMA1*



*AG + BDKRB2 del9/del9 + FTO TA, CMA1 GG + BDKRB2 del9/del9 + FTO TA, CMA1 AA + BDKRB2 ins9/del9 + FTO AA u CMA1 GG + BDKRB2 ins9/del9 + FTO AA* (рис. 3).

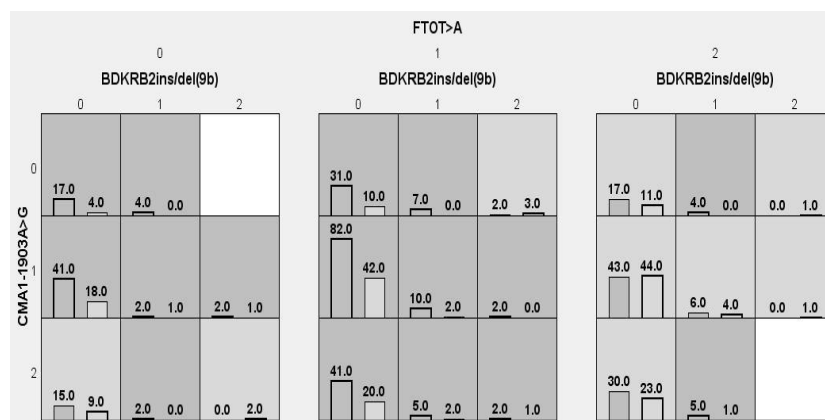


Рис. 3. Трехлокусные взаимоотношения полиморфизмов генов *FTO*, *BDKRB2* и *CMA1/B* у детей и подростков с ожирением (левые столбики в ячейках) и контрольной группы (правые столбики в ячейках)

Примечание: см. рис. 2.

Таким образом, несмотря на то, что генетическая основа патогенеза ожирения сложна и предполагает умеренный вклад в риск заболевания из-за генетических вариаций многих генов, в данном исследовании определены генотипы повышенного риска ожирения на основании анализа межгенных взаимоотношений трех полиморфизмов: *rs9939609* гена *FTO*, гена *ins/del(9b) BDKRB2* и гена *1903A>G CMA1/B*.

### Заключение

Детское ожирение – важная проблема общественного здравоохранения, поскольку оно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и др. В рамках крупных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) в настоящее время выявлено множество генетических локусов, связанных с избыточной массой тела или ожирением у взрослых [12]. При этом генетические локусы, лежащие в основе ожирения у детей, менее изучены. Актуальность исследования данного вопроса определяется тем, что вклад одних и тех же генетических локусов может различаться в зависимости от возраста, в том числе из-за различного взаимодействия генов с окружающей средой или распределения жировой ткани в организме [13]. В ряде работ указывается на идентифицированные локусы, связанные с детским ожирением [14, 15]. У детей описана роль определенных известных локусов для индекса массы тела взрослого человека, например *FTO* и *ADCY3* [16, 17]. Тем не менее, в литературе отсутствуют данные о полном

спектре локусов, связанных с ожирением у детей и подростков. Связано это, в первую очередь, со слабой разработанностью данной проблемы. Также в литературе нет указаний на взаимосвязь локусов ожирения и полиморфизмов генов, определяющих развитие сопутствующих ожирению заболеваний.

В данной работе представлены результаты анализа полиморфизмов гена, связанного с ожирением (*FTO rs9939609*), а также генов рецептора брадикинина (*BDKRB2 ins/del(9b)*) и химазы (*CMA1/B 1903A>G*) у детей и подростков Ростовской области (Россия). При изучении распределения вариаций частот аллелей данных генов не было установлено значительных различий между основной (с ожирением) и контрольной группами. Исключение составило распределение аллеля *T*, частота которого была выше у детей и подростков с ожирением. Были определены и преобладающие генотипы в основной группе. Также показано, что повышение риска ожирения характерно для носителей полиморфизмов *rs1800875* гена *CMA1* и *rs9939609* гена *FTO*. Анализ двух- и трехлокусных взаимоотношений показал повышение риска ожирения при включении в его развитие исследованных полиморфизмов генов *FTO T>A*, *BDKRB2 ins/del(9b)* и *CMA1/B 1903A>G*. При том что с использованием метода снижения размерности (MDR) был установлен антагонистический характер между всеми исследованными генами, выявлен ряд комбинаций сочетанных генотипов риска ожирения. В случае двухлокусного взаимоотношения генов *FTO* и *BDKRB2*, а также *BDKRB2* и *CMA1/B* выявлены 10 генотипов, а в случае трехлокусного взаимоотношения полиморфизмов всех исследованных генов – 16 генотипов повышенного риска ожирения. Это подтверждает факт, что даже незначительные изменения генов функционально связанных белков могут приводить к формированию нового генотипа.

Дальнейшие исследования ассоциаций данных полиморфизмов в связи с их фенотипами могут определить стратегию фармакологической коррекции кардиометаболических нарушений у детей и подростков с ожирением.

### Список литературы

1. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения // РМЖ. 2015. № 26. С. 1534-1537.
2. JHU COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). [Электронный ресурс]. URL:

<https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. (дата обращения: 28.03.2022).

3. Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018. Vol. 1411 (1). P. 106-119. DOI: 10.1111/nyas.13542.
4. Li Y., Zou Zh., Luo J., Ma J., Ma Y., Jing J., Zhang X., Luo Ch., Wang H., Zhao H., Pan D., Jia P. The predictive value of anthropometric indices for cardiometabolic risk factors in Chinese children and adolescents: A national multicenter school-based study. *PLoS One.* 2020. Vol. 15 (1). P. e0227954. DOI: 10.1371/journal.pone.0227954.
5. Radulescu D., Stoicescu L., Buzdugan E., Donca V. Patterns of left ventricular remodeling among patients with essential and secondary hypertension. *Rev. méd. Chile.* 2013. Vol. 141. №12. DOI: 10.4067/S0034-98872013001200004.
6. Gonçalves V.S. , Galvão T.F., Cordeiro de Andrade K.R., Dutra E.S., Toral Bertolin M.N., Baiocchi de Carvalho K.M., Gomes Pereira M.. Prevalence of hypertension among adolescents: systematic review and meta-analysis. *Revista de Saúde Pública.* 2016. Vol. 50. P. 27. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006236.
7. Kalantari S. 1, Khalili D., Asgari S., Fahimfar N., Hadaegh F., Tohidi M., Azizi F. Predictors of early adulthood hypertension during adolescence: a population-based cohort study. *BMC Public Health.* 2017. Vol. 17 (1). P. 915. DOI: 10.1186/s12889-017-4922-3.
8. Ehrlich A.C., FriedenberG F.K. Genetic associations of obesity: The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene, *Clin Transl Gastroenterol.* 2016. Vol. 7 (1). P. e140. DOI: 10.1038/ctg.2016.1.
9. Wang Q., Cheng G., Wang X. Genetic effects of BDKRB2 and KNG1 on deep venous thrombosis after orthopedic surgery and the potential mediator. *Sci Rep.* 2018. Vol. 8. P. 17332. DOI: 10.1038/s41598-018-34868-9.
10. Takai S., Jin D. Improvement of cardiovascular remodelling by chymase inhibitor. *Clin Exp Pharmacol P.* 2016. Vol. 43 (4). P. 387–393. DOI: 10.4067/S0034-98872013001200004.
11. Orłowska-Baranowska E., Gora J., Baranowski R., Stokłosa P., Gadomska vel Betka L., Pedzich-Placha E., Milkowska M., Koblowska M.K., Hryniewiecki T., Gaciong Z., Placha G. Association of the common genetic polymorphisms and haplotypes of the chymase gene with left ventricular mass in male patients with symptomatic aortic stenosis. *PLoS One.* 2014. Vol. 9 (5). P. e96306. DOI: 10.1371/journal.pone.0096306.
12. Berndt S.I., Gustafsson S., Magi R., Ganna A., Wheeler E., Feitosa M.F., Justice A.E., Monda K.L., Croteau-Chonka D.C., Day F.R., Esko T., Fall T., Ferreira T., Gentilini D., Jackson A.U., Luan J., Randall J., Vedantam S., Willer C.J., Winkler T.W., Wood A.R., Workalemahu T., Hu Y.J., Lee S.H.,

Liang L., Lin D.Y., Min J.L., Neale B.M., Thorleifsson G., Yang J., Albrecht E., Amin N., Bragg-Gresham J.L., Cadby G., Heijer M., Eklund N., Fischer K., Goel A., Hottenga J.J., Huffman J.E., Jarick I., Johansson A. et al. (2013) Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet.* 2013. Vol. 45 (5). P. 501-512. DOI: 10.1038/ng.2606.

13. Sovio U., Mook-Kanamori D.O., Warrington N.M., Lawrence R., Briollais L., Palmer C.N., Cecil J., Sandling J.K., Syvanen A.C., Kaakinen M., Beilin L.J., Millwood I.Y., Bennett A.J., Laitinen J., Pouta A., Molitor J., Smith J.D., Ben-Shlomo Y., Jaddoe V.W.V., Palmer L.J., Pennell C.E., Cole T.J., McCarthy M.I., Jarvelin M.-R., Timpson N.J. Early Growth Genetics Consortium (2011) Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. *PLoS Genet.* 2011. Vol. 7 (2). P. e1001307. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001307.

14. Bradfield J.P., Taal H.R., Timpson N.J., Scherag A., Lecoeur C., Warrington N.M., Hypponen E., Holst C., Valcarcel B., Thiering E., Salem R.M., Schumacher F.R., Cousminer D.L., Sleiman P.M.A., Zhao J., Berkowitz R.I., Vimalaswaran K.S., Jarick I., Pennell C.E., Evans D.M., Pourcain B.S., Berry D.J., Mook-Kanamori D.O., Hofman A., Rivadeneira F., Uitterlinden A.G., van Duijn C.M., van der Valk R.J.P., de Jongste J.C., Postma D.S., Boomsma D.I., Gauderman W. J., Hassanein M.T., Lindgren C.M., Mägi R. et al. (2012) A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat. Genet.* 2012. Vol. 44 (5). P. 526-531. DOI: 10.1038/ng.2247.

15. Comuzzie A.G., Cole S.A., Laston S.L., Voruganti V.S., Haack K., Gibbs R.A., Butte N.F. (2012) Novel genetic loci identified for the pathophysiology of childhood obesity in the Hispanic population. *PLoS One*, 7, e51954. DOI: 10.1371/journal.pone.0051954.

16. Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., Monda K.L., Thorleifsson G., Jackson A.U., Lango Allen H., Lindgren C.M., Luan J., Magi R., Randall J.C., Vedantam S., Winkler T.W., Qi L., Workalemahu T., Heid I.M., Steinthorsdottir V., Stringham H.M., Weedon M.N., Wheeler E., Wood A.R., Ferreira T., Weyant R.J., Segrè A.V., Estrada K., Liang L., Nemesh J., Park J-H, Gustafsson S., Kilpeläinen T.O., Yang J., Bouatia-Naji N., Esko T., Feitosa M.F, Kutalik Z., Mangino M. et al. (2010) Association analyses of 249 796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42 (11). P. 937-948. DOI: 10.1038/ng.686.

17. Namjou B., Keddache M., Marsolo K., Wagner M., Lingren T., Cobb B., Perry C., Kennebeck S., Holm I.A., Li R. Crimmins N.A., Martin L., Solti I., Kohane I.S., Harley J.B. (2013) EMR-linked GWAS study: investigation of variation landscape of loci for body mass index in children. *Front. Genet.* 2013. Vol. 4. P. 268. DOI: 10.3389/fgene.2013.00268.