

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Краснобородко В.В.¹, Баширова С.М.², Ремизова Д.М.³, Регер А.А.³, Осипова Д.Ю.⁴

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОЖИРЕНИЮ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия⁴ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Генетические маркеры ожирения играют важную роль в понимании патогенеза данного многофакторного заболевания, которое является одной из главных проблем общественного здравоохранения XXI века. 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. **Цель** — изучение роли генетических и эпигенетических факторов в развитии ожирения и их интеграции с внешними факторами для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения данного заболевания. **Материал и методы.** В работе использованы данные полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), эпигенетические анализы (метилирование ДНК и модификации гистонов), а также анализ внешних факторов (питание, физическая активность и другие). Комплексный подход позволяет интегрировать эти данные для более глубокого понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе ожирения. **Результаты.** Результаты исследования подтвердили значимость генетических маркеров, таких как FTO, MC4R, TMEM18, NEGR1 и BDNF, в регуляции аппетита, метаболизма и накопления жировой ткани. Эпигенетические изменения, включая метилирование ДНК и модификации гистонов, также оказали значительное влияние на развитие ожирения. Было выявлено, что внешние факторы, такие как питание и физическая активность, могут индуцировать эпигенетические изменения, способствующие накоплению жировой ткани. **Заключение.** 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 лучше понять молекулярные механизмы, лежащие в основе ожирения, 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

Для цитирования: Краснобородко В.В., Баширова С.М., Ремизова Д.М., Регер А.А., Осипова Д.Ю. Генетические маркеры предрасположенности к ожирению и их влияние на метаболизм. *Клиническая медицина*. 2025;103(4):286–293.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-4-286-293>

Для корреспонденции: Краснобородко Виктория Васильевна. Email: krasnoborodko2102@rambler.ru

Viktoria V. Krasnoborodko¹, Seda M. Bashirova², Daria M. Remizova³, Aleksandr A. Reger³, Daria Yu. Osipova⁴
GENETIC MARKERS OF OBESITY PREDISPOSITION AND THEIR INFLUENCE ON METABOLISM

¹Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia

²Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁴I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Genetic markers of obesity play a crucial role in understanding the pathogenesis of this multifactorial disease, which is one of the major public health problems of the 21st century. In the past decade, numerous genetic variants associated with obesity have been identified thanks to the development of genome-wide association studies. Among the most studied genes are FTO, MC4R, TMEM18, NEGR1, and BDNF. Polymorphisms in these genes are associated with various aspects of appetite regulation, metabolism, and fat tissue accumulation. **Objective** of this study is to investigate the role of genetic and epigenetic factors in the development of obesity and their integration with environmental factors to develop personalized strategies for the prevention and treatment of this condition. **Material and methods.** The study utilized data from genome-wide association studies (GWAS), epigenetic analyses (DNA methylation and histone modifications), as well as an analysis of external factors (nutrition, physical activity, and others). This comprehensive approach allows for the integration of these data to gain a deeper understanding of the molecular mechanisms underlying obesity. **Results.** The findings confirmed the significance of genetic markers such as FTO, MC4R, TMEM18, NEGR1, and BDNF in regulating appetite, metabolism, and fat tissue accumulation. Epigenetic changes, including DNA methylation and histone modifications, also had a significant impact on the development of obesity. It was found that external factors such as diet and physical activity could induce epigenetic changes that promote fat tissue accumulation. **Conclusion.** The integration of data from genome-wide association studies, epigenetic research, and the analysis of external factors represents a promising direction for developing personalized strategies for the prevention and treatment of obesity. This comprehensive approach will enhance our understanding of the molecular mechanisms underlying obesity and create more effective and targeted therapeutic methods that consider individual genetic and epigenetic characteristics of patients.

Key words: obesity, genetic markers, metabolism, FTO, MC4R, GWAS, body mass index, adipogenesis, insulin, polygenic variants

For citation: Krasnoborodko V.V., Bashirova S.M., Remizova D.M., Reger A.A., Osipova D.Yu. Genetic markers of predisposition to obesity and their impact on metabolism. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(4):286–293.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-4-286-293>

For correspondence: Viktoriia V. Krasnoborodko — e-mail: krasnoborodko2102@rambler.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.06.2024
Accepted 15.10.2024

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

Исследования генов, отвечающих за регуляцию массы тела и обмена веществ, показали, что генетическая составляющая играет ключевую роль в пищевом поведении человека [2]. Семейные и близнецовые исследования показывают, что вклад генетических факторов в вариабельность индекса массы тела (ИМТ) может достигать 70–80% [3]. Популяционные исследования распространенности ожирения среди различных этнических групп также подчеркивают влияние генетических факторов [4].

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, которая занимается персонализированным подходом к подбору рациона питания, основываясь на генетических маркерах конкретного человека [6]. Знания о генетической предрасположенности к ожирению позволяют выделить группы высокого риска и разработать стратегии профилактики и лечения данного заболевания. Данная статья рассматривает генетические маркеры, предрасполагающие к возникновению ожирения.

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) [2].

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

Ожирение значительно сокращает продолжительность жизни, способствуя развитию кардиометаболических заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, дислипиде-

мия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, артериальная гипертонзия) и неметаболических заболеваний (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольный жировой гепатит, цирроз печени, рак, нарушения сна, депрессия и поражение опорно-двигательного аппарата).

Патогенез ожирения имеет многофакторное происхождение. Известно, что факторы окружающей среды, вредные 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 гор-



Рис. 1. Рост избыточной массы тела у людей в возрасте от 15 до 74 лет во всем мире

Fig. 1. Increase in overweight in people aged 15 to 74 years worldwide



Рис. 2. Средний индекс массы тела по возрастным группам РФ, 2021 г.

Fig. 2. Average body mass index by age groups in the Russian Federation, 2021

мональных и нейротрансмиттерных изменений в работе оси «кишечник–головной мозг» [10].

Для диагностики ожирения используется ИМТ, который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста тела в метрах [11].

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

Синдромальные формы ожирения

Наиболее распространенной формой ожирения, связанной с хромосомными нарушениями, является синдром Прадера–Вилли (15q11-13) [13]. Описан феномен, похожий на синдром Прадера–Вилли, который может наблюдаться при изменениях в участках хромосом, 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, отсутствие чувства насыщения и ожирением, а также более выраженные, чем при FXS без PWP, поведенческие расстройства и социальная дезадаптация.

Наследственная остеодистрофия Олбрайта или псевдогипопаратиреоз представляет собой результат мутации в гене 20q13.32 и выражается брахиметафалангизмом (укорочение метакарпальных и метатарзальных костей), низким ростом, ожирением, умственной отсталостью [13].

Показатели ИМТ

BMI indicators

Нормальный показатель ИМТ	18,5–24,9 кг/м ²
Избыточная масса тела	ИМТ ≥ 25 кг/м ²
Ожирение	ИМТ ≥ 30 кг/м ²
Морбидное ожирение	ИМТ ≥ 40 кг/м ² или ИМТ ≥ 35 кг/м ² при наличии серьезных осложнений

Синдром Альстрема проявляется следующими клиническими симптомами: слепота, нарушение слуха, детское ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа. Данное заболевание — результат мутации в гене 2313.1 [13].

Мутации в гене 8q22.2 обуславливают развитие синдрома Коэна, который клинически проявляется умственной отсталостью, лицевым дисморфизмом, микроцефалией, дистрофией сетчатки, абдоминальным ожирением, гипермобильностью суставов и перемежающейся нейтропенией [14].

Монокенные формы ожирения

В настоящее время развитие монокенных форм ожирения связывают с несколькими генами (MC4R, LEP, LEPR, POMC, ADCY3, POMC, MRAP2), продукты которых входят в состав лептин-меланокортинового пути, участвующего в регуляции энергетического обмена (рис. 3) [15].

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.

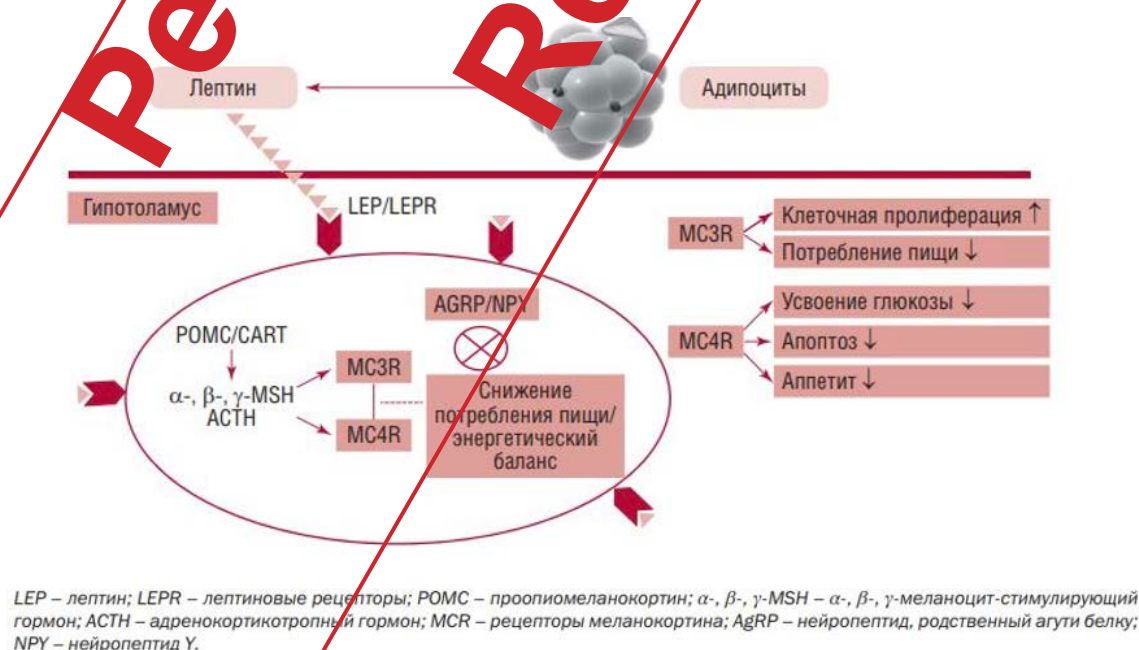


Рис. 3. Меланокортиновый путь регуляции метаболических процессов [15]

Fig. 3. Melanocortin pathway of regulation of metabolic processes [15]

ние. Данная система включает в себя лептин-зависимую передачу сигнала и передачу сигнала, связанную с рецепторами G-белка (G-protein coupled receptors — GPCR).

Лептин-зависимая 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 гипоталамуса, что запускает два пути. Первый путь 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 прогормона конвертазы (prohormone convertase — PC) с образованием пептидов γ -, β -, α -MSH, адренокортикотропного гормона (adrenocorticotrophic hormone — ACTH), γ -, β -липотропина и эндорфинов. Данные пептиды стимулируют пять рецепторов меланокортина (melanocortin receptors — MCR) с различным сродством и специфичностью. Секретция кортизола регулируется через MC2R в надпочечниках, в то время как MC1R регулирует пигментацию кожи. MC3R и MC4R регулируют изменения массы тела.

Второй путь заключается в ингибировании секреции нейропептида, родственного агут-белку (agouti-related protein — AgRP), и нейропептида Y (neuropeptide Y — NPY), экспрессируемого нейронами AgRP/NPY, передавая сигнал в центральную нервную систему (ЦНС) 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. Также в генах *GHRL/GHSR* встречаются мутации, что обычно приводит к раннему началу 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 кровотока. 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*. С каждым годом обнаруживается все больше мутаций и полиморфизмов генов *LEP* и *LEPR*, связанных с ожирением. Наиболее часто встречающиеся мутации, ассоциированные с ожирением, включают гомозиготы по замене с.309C>A, с.163C>T в гене *LEP*, а также *LEPR* rs1137100 (Lys109Arg) и rs1137101 (Gln223Arg), Q223R, K109R и K656N.

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 полиморфизм нуклеотидный полиморфизм (SNP) GHRL rs2Met, 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 (POMC) является прогормоном, секретируемым кортикотропными клетками передней доли гипофиза и меланотропными клетками средней доли гипофиза. Согласно последним данным, наиболее часто встречаемые мутации гена *POMC*, ассоциированные с моногенной формой ожирения, включают гомозиготную мутацию с.206delC [21] и миссенс-мутацию c.236Gly [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* (с.-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*, *SIMI*, *MRAP2*, *NTRK2* и *BDNF*. *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 *SIMI* 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 ожирения, 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 во многих 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, нейротрофического фактора мозга (*BDNF*). Данные мутации часто сопровождаются когнитивными расстройствами, нарушениями памяти, обучения и повышенной чувствительности, что, возможно, связано с измененной функцией гипоталамуса.

Многие гены, отвечающие за отдельные формы моногенного ожирения, такие как *MC4R*, *BDNF*, *PCSK1*, *POMC*, *SH2B1*, *LEPR* и *NTRK2*, также лежат в основе общего ожирения. В настоящее время существуют специальные полногеномные поиски ассоциаций (Genome-Wide Association Studies — GWAS) для ИМТ [27], соотношения талии и бедер, других признаков ожирения, которые выявили более 300 однонуклеотидных полиморфизмов. Генетический риск общего ожирения определяется накоплением 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 (common single nucleotide polymorphisms — SNP), 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 персонализированного подхода 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 ис-

следования, 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, включающей 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 и мужского пола. Так в метаанализе, проведенном J. Randall и соавт. [29], было идентифицировано 7 локусов со значительными половыми различиями, включая 4 ранее установленных (*GRB14/COBLL1*, *LYPLAL1/PLIN3*, *CC30A10*, *VEGF-A*, *ADAMTS9*) и 3 новых локуса (*MAP3K1*, *HSD17B4*, *PPARG*), мутации в которых преобладали 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 и 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 факторов 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 зависит от факторов внешней среды.

В 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 Тимоти Фрейлинга (Timothy 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. Взрослые, гомозиготные по *FTO*-гену (16q12.2), часто имеют повышенный ИМТ. Данная ассоциация исчезает при регулярной физической нагрузке, эквивалентной 3–4 ч оживленной прогулки.

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 дубликатурных сегментов хромосом, называемых copy number variants (CNVs), или структурными вариантами. CNVs способствуют генетической предрасположенности к ожирению. Выпадения в регионе p11.2 на 16 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 ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Ген *TBC1D1* (4p15p14) отвечает за синтез протина, который влияет на процессы адипогенеза, сигналы инсулина и использование липидов в скелетной мускулатуре. Его потеря сопровождается тяжелыми симптомами формами ожирения у женщин.

Обсуждение

Анализ проблемы ожирения показал, что данный вопрос связан с 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 является 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 элемен-

ты, 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.

Заключение

Ожирение остается одной из основных проблем общественного здравоохранения в XXI веке, на решение которой выделяется значительное количество ресурсов. Генетика ожирения 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 другие.

Дальнейшие исследования ожирения должны быть направлены на выявление взаимосвязей на уровне патогенетических молекулярных механизмов с применением системного комплексного подхода, который должен сочетать методологию оценки комплекса психологических, клинико-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.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все авторы внесли равный вклад в написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53–70. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53–70. (In Russian)]. DOI: 10.14341/omet2018153-70
- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. [Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96–105. (In Russian)]. DOI: 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;23(3):67–72. [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;23(3):67–72. (In Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72
4. Артеменко Ю.С., Ханوشي́на 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;9(3):48–55. [Artemenko YS., Khanoshina MB., Orazov MR., Mullina IA., Azova MM. Genetic markers of obesity and related reproductive complications: current state of the problem. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2021;9(3):48–55. (In Russian)]. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-48-55
5. Драпкина О.М., Ким О.Т. Эпигенетика ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2632. [Drapkina OM., Kim OT. Epigenetics of obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2632. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2632
6. Botello-Manilla A.E., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Nuño-Lamarr N. Genetics and epigenetics purpose in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2020;14(8):733–748. DOI: 10.1080/17474124.2020.1780915
7. Czajkowski P., Adamska-Patrano E., Bauer W., Fiedorczuk J., Krasowska U., Moroz M., Gorska M., Kretowski A. The Role of FTO Genetic Variants on Obesity and Its Metabolic Consequences is Dependent on Daily Macronutrient Intake. *Nutrients*. 2020;12(11):3255. DOI: 10.3390/nu12113255
8. Salazar-Tortosa D.F., Labayen I., González-Gross M., Seral-Cortés M., Moreno L.A., Zapico A. et al. Association between PTPN1 polymorphisms and obesity-related phenotypes in European adolescents: influence of physical activity. *Pediatr. Res*. 2023;93(7):2036–2044. DOI: 10.1038/s41397-022-02377-1
9. Kadioglu E., Altun B., İpek Ç., Döğre E., Bıçkıcı 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;45(6):2193–2198. DOI: 10.1007/s11033-018-4380-8
10. Kaur Y., Wang D.X., Liu H., 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;20(3):388–401. DOI: 10.1111/obr.12806
11. Mattar J.M., Majchrzak M., Ricci 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;23(7):3921. DOI: 10.3390/ijms23073921
12. Paniri A., Hosseini M., Patahi S., Amiribozorgi G., Amiribozorgi M., Maadi M. et al. Genetic variations in IKZF3, LET7A2 and CDKN2B-AS1: strong associations with metabolic syndrome susceptibility and clinical manifestations. *J. Clin. Lab. Anal*. 2024;38(1–2):e24999. DOI: 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;15(6):e0234465. DOI: 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;277:464–469. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.036
15. Абату́ров А.Е., Никули́на А.А. Фенотипы ожирения у детей, клинические проявления и генетические ассоциации. *Здоровье ребенка*. 2020;15(4):238–251. [Abaturov AE, Nikulina AA. Obesity phenotypes in children, clinical manifestations and genetic associations. *Child's health*. 2020;15(4):238–251. (In Russian)]. DOI: 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;18(1–2):36–43. [Elagin I.B., Orazov M.R., Semenov P.A. Pathogenesis of impaired fertility in obese women. *Difficult patient*. 2020;18(1–2):36–43. (In Russian)]. DOI: 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;67(4):20–35. [Timasheva Ya.R., Balkhiyarova Zh.R., Kochetova O.V. Current state of obesity research: genetic aspects, role of the microbiome and susceptibility to COVID-19. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):20–35. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl12775
18. Wedell-Neergaard A.S., Krogh-Madsen R., Petersen G.L., Hansen A.M., Pedersen B.K., Lund R., Bruunsgaard H. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194991. DOI: 10.1371/journal.pone.0194991
19. Takekawa J., Yamada K., Miyachi M., Morita A., Aiba N., Sasaki S., Tanabe S. Saku Control Obesity Program (SCOP) Study Group. Reproghrelin 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;63:105–11. DOI: 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. et al. Association of A-604G ghrelin gene polymorphism and serum ghrelin levels with the risk of obesity in a Mexican population. *Mol. Biol. Rep*. 2017;44(3):289–293. DOI: 10.1007/s11033-017-4109-9
21. Çetinkaya S., Güran K., Kurnaz E., Keskin M., Sağsak E., Savaş Erdeve S. et al. Patients with proopiomelanocortin deficiency: an increasingly important diagnosis to make. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2018;10(1):66–73. DOI: 10.4274/jcrpe.4638
22. Shabana, Shalita S., Hasnain S. Identification of genetic basis of obesity and mechanistic link of genes and lipids in Pakistani population. *Bioscience Rep*. 2018;38(4):BSR20180281. DOI: 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 Excessively High Weight. *Int. J. Genomics*. 2018;2018:4283078. DOI: 10.1155/2018/4283078
24. Ceballos-Perré F., Albuquerque D., García Banacloy A., Guzmán Cujá, C., Vidal García C., Marañón Benito G. et al. Genetic screening for MC4R gene identifies three novel mutations associated with severe familial obesity in a cohort of Spanish individuals. *Gene*. 2019;704:74–79. DOI: 10.1016/j.gene.2019.04.018
25. Клысов Р.А., Степанова О.И. Генетические биомодели метаболического синдрома. *Биомедицина*. 2018;(1):50–58. [Klyosov R.A., Stepanova O.I. Genetic biomodels of metabolic syndrome. *Biomedicine*. 2018;(1):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;8:250–266. DOI: 10.1016/j.isci.2018.10.001
27. Serizay J., Dong Y., Jänes J., Chesney M., Cerrato C., Ahninger J. Tissue-specific profiling reveals distinctive regulatory architectures for ubiquitous, germline and somatic genes. *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.20.958579
28. Loos R.J.F., Janssens A.C.J.W. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information. *Cell. Metab*. 2017;25(3):535–543. DOI: 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. et al. Sex-stratified genome-wide association studies including 270,000 individuals show sexual dimorphism in genetic loci for anthropometric traits. *PLoS Genet*. 2013;9(6):e1003500. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003500
30. Wang T., Ma X., Peng D., Zhang R., Sun X., Chen M. et al. Effects of obesity related genetic variations on visceral and subcutaneous fat distribution in a Chinese population. *Sci. Rep*. 2016;6:20691. DOI: 10.1038/srep20691
31. Гречухина Е.И., Гречухина М.И., Кывыржик Д.С., Старцев В.Ю., Лебедева Е.Н. Ген flo как генетический фактор риска развития ожирения. *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн*. 2019;2(57). [Grechukhina E.I., Grechukhina M.I., Kyvyrzhih D.S., Startsev V.Y.U., Lebedeva E.H. The flo gene as a genetic risk factor for obesity. *Universum: medicine and pharmacology*. 2019;2(57). (In Russian)].

Информация об авторах

Краснобородко Виктория Васильевна — студентка, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0006-0115-1048>

Баширова Седя Мухаджировна — студентка ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0002-8072-4297>

Ремизова Дарья Михайловна — студентка, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0004-5154-5067>

Регер Александр Александрович — студент, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0006-0996-8271>

Осипова Дарья Юрьевна — студентка, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0009-0006-7050-402X>

Information about authors

Viktoriia V. Krasnoborodko — student, Kuban State Medical University, <https://orcid.org/0009-0006-0115-1048>

Seda M. Bashirova — student, Russian University of Medicine, <https://orcid.org/0009-0002-8072-4297>

Daria M. Remizova — student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, <https://orcid.org/0009-0004-5154-5067>

Aleksandr A. Regher — student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, <https://orcid.org/0009-0006-0996-8271>

Daria Yu. Osipova — student, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0009-0006-7050-402X>

Ретрагировано
Retracted