

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Южный федеральный университет»**

На правах рукописи

Аммар Манар

**МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ
ГЕНОВ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК И ГЕНОВ КОДИРУЮЩИХ
БЕЛКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ**

1.5.7. Генетика

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук, профессор
Шкурат Татьяна Павловна

Ростов-на-Дону – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Ожирение: определение, распространенность, генетические и эпигенетические аспекты	13
1.2 Роль генов кодирующих белки в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности	16
1.3 Роль генов длинных некодирующих РНК в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности	23
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Дизайн исследования	32
2.2 Методы исследования	35
2.2.1 Критерии отбора однонуклеотидных полиморфных вариантов	35
2.2.2 Биохимический анализ показателей липидного и углеводного обмена	37
2.2.3 Выделение геномной ДНК	38
2.2.4 Генотипирование полиморфных вариантов генов кандидатов	39
2.2.5 Биоинформатический анализ	43
2.2.6 Методы статистического анализа	44
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	46
3.1 Клинические характеристики исследуемой популяции	47
3.2 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов кандидатов при развитии ожирения и инсулинорезистентности	48
3.2.1 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов длинных некодирующих РНК	49

3.2.2	Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов участвующих в регуляции липидного обмена	90
3.2.3	Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов участвующих в регуляции активности инсулина	98
3.2.4	Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов участвующих в регуляции аппетита	104
3.3	Анализ межгенных взаимодействий изученных полиморфных локусов генов-кандидатов при развитии ожирения и инсулинорезистентности	118
4	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	127
	ВЫВОДЫ	131
5	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Одной из глобальных проблем современного здравоохранения является эпидемия ожирения. Ожирение имеет сложный патогенез, что существенно затрудняет разработку эффективных стратегий лечения и профилактики. Опасность ожирения обусловлена в основном тремя ключевыми факторами; во-первых, его растущая распространенность по всему миру, которая на сегодня составляет более 2 млрд. человек (Дедов и др., 2021; Алфёрова, Мустафина, 2022; World Obesity Atlas, 2023). Во-вторых, ожирение сопровождается сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания. Такие осложнения значительно ухудшают качество жизни и сокращают её продолжительность (Дедов и др., 2004; Nordestgaard et al., 2012; Williams et al., 2015; Калашникова и др., 2018). Во-третьих, сложная этиология ожирения, обусловленная взаимодействием между факторами окружающей среды, генетическими и эпигенетическими факторами, которые до сих пор не идентифицированы полностью, что затрудняет разработку точного лечения данного расстройства (Mayer, 1959; Панькив, 2013; Dakanalis et al., 2023). Учитывая столь сложный патогенез, изучение основ развития ожирения в том числе генетических факторов, имеет огромное значение.

Белок кодирующие гены, отвечающие за регуляцию липидного обмена, активности инсулина и регуляцию аппетита, играют важную роль в метаболическом гомеостазе организма. Более того, гены некодирующие белки, в частности гены длинных некодирующих РНК (lncRNA) также участвуют в регулировании процессов обмена веществ влияя на экспрессию генов, кодирующих белки, посттранскрипционные модификации и синтез белка. Некоторые молекулы lncRNA, такие как ANRIL, H19, MEG3, NEAT1 и MALAT1, были вовлечены в патогенезе ожирения (Ji et al., 2020; Fontanini et al., 2022). Генетические вариации и мутации в таких генах могут приводить к нарушению их функции, что способствует

предрасположенности человека к развитию ожирения и связанных с ним осложнений (Корнеева, 2014; Николаева и др., 2020; Shkurat et al., 2023).

Исследование потенциальных ролей генетических вариантов, включая однонуклеотидные полиморфные локусы в генах, кодирующих белки, и генах длинных некодирующих РНК и их взаимодействия становится актуальным в контексте определения предрасположенности индивидуума к развитию ожирения и инсулинорезистентности. Эти вариации могут служить важными маркерами для ранней диагностики данных состояний. Более того, понимание влияния полиморфных локусов и их взаимодействия на патогенез ожирения предоставляет фундаментальные знания для разработки эффективных методов лечения и профилактики эпидемии ожирения.

Степень разработанности темы. В последние годы значительный прогресс наблюдается в изучении ассоциаций генетических вариантов в белок кодирующих и некодирующих генах с возможным риском развития ожирения. Проект полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) внес существенный вклад исследуя множество полиморфных локусов, связанных с риском ожирения, диабета 2 типа и других метаболических расстройств (Schlauch et al., 2019; Bouchard, 2020; Ji et al., 2020). Полиморфные локусы в генах могут оказывать влияние на их структуру или экспрессию, следовательно, могут влиять на функцию генов и потенциально коррелировать с повышенным риском развития ожирения (Sun et al., 2013; Kong et al., 2016a; Fang, Judd, 2018; Yang et., al., 2022a). Например, некоторые из выявленных полиморфных локусов, включая *ADIPOQ-AS* (rs2241766), *ANRIL* (rs564398), *H19* (rs217727), *MEG3* (rs7158663), *MALAT1* (rs3200401), *NEAT1* (rs674485), *PPARG* (rs1801282), *PGC-1 α* (rs8192678), *INS* (rs689), *IRS1* (rs1801278), (rs4684677), *GHSR* (rs572169), *LEP* (rs7799039) и *LEPR* (rs1137101), были изучены в различных популяциях с целью выявления ассоциации между ними и риском ожирения или инсулинорезистентности. Однако полученные результаты оказались достаточно

противоречивыми в различных популяциях. Поэтому важно изучить распределение генотипов полиморфных вариантов в каждой популяции, чтобы точно определить их связь с риском развития соответствующих заболеваний. Такой подход позволит лучше понять генетические особенности различных этнических групп и их влияние на возникновение и развитие заболеваний.

В настоящее время особенно важно выявление вклада межгенных взаимодействий между различными локусами в предрасположенность к развитию ожирения и инсулинорезистентности (Wang et al., 2011; Derrien et al., 2012; Wijesinghe et al., 2021a). Это направление исследований необходимо для более глубокого понимания сложной картины полигенной природы патогенеза ожирения и инсулинорезистентности.

Цель исследования. Исследовать межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов длинных некодирующих РНК: *ADIPOQ-AS* (rs2241766), *ANRIL* (rs564398), *H19* (rs217727), *MEG3* (rs7158663), *MALAT1* (rs3200401), *NEAT1* (rs674485), и белок кодирующих генов участвующих в регуляции липидного обмена: *PPARG* (rs1801282), *PGC-1 α* (rs8192678), активности инсулина *INS* (rs689), *IRS1* (rs1801278) и регуляции аппетита *GHRL* (rs4684677), *GHSR* (rs572169), *LEP* (rs7799039), *LEPR* (rs1137101), для разработки прогнозирования риска развития ожирения и инсулинорезистентности у детей и подростков в Ростовской области.

Задачи исследования:

1. Исследовать распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов длинных некодирующих РНК: *ADIPOQ-AS* (rs2241766), *ANRIL* (rs564398), *H19* (rs217727), *MEG3* (rs7158663), *MALAT1* (rs3200401) и *NEAT1* (rs674485) у детей и подростков с ожирением с учетом инсулинорезистентности.
2. Исследовать распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов белок кодирующих генов участвующих в регуляции липидного обмена: *PPARG* (rs1801282), *PGC-1 α* (rs8192678), активности инсулина: *INS* (rs689), *IRS1* (rs1801278)

и регуляции аппетита: *GHRL* (rs4684677), *GHSR* (rs572169), *LEP* (rs7799039), *LEPR* (rs1137101) у детей и подростков с ожирением с учетом инсулинорезистентности.

3. Определить модели межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов длинных некодирующих РНК и генов, кодирующих белки системы регуляции липидного обмена, активность инсулина и регуляции аппетита в патогенезе ожирения у детей и подростков с учетом инсулинорезистентности.

4. Выявить значимые сочетания генотипов полиморфных локусов изученных генов для прогноза риска развития ожирения или инсулинорезистентности у детей и подростков.

Научная новизна работы. Впервые проведен комплексный анализ ассоциации полиморфных локусов 6 генов длинных некодирующих РНК и 8 белок кодирующих генов участвующих в регуляции липидного обмена, активности инсулина и регуляции аппетита у детей и подростков Ростовской области. Среди исследованных полиморфных вариантов, были установлены новые генетические маркеры предрасположенности к развитию ожирения и инсулинорезистентности в исследуемой популяции. Впервые выявлены значимые ассоциации полиморфных вариантов генов длинных некодирующих РНК; rs564398 *ANRIL* и rs3200401 *MALAT1* с риском развития ожирения.

Впервые выполнен всесторонний анализ взаимодействий между генами длинных некодирующих РНК и генами, кодирующими белки. В результате было продемонстрировано, что тип взаимодействия между генами отличается в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности. В ходе анализа была определена пятилокусная модель межгенных взаимодействия генов, демонстрирующая взаимодействие синергичного характера: *NEAT1* - *GHRL* - *IRS1* - *INS* - *ANRIL*, которая показала значимый вклад в развитие ожирения, и может быть использована для прогнозирования риска развития ожирения. Кроме того, была определена 11-локусная модель межгенных взаимодействия генов, характеризующаяся умеренным синергическим типом взаимодействия: *ANRIL* -

MEG3 - H19 - NEAT1 - MALAT1 - GHSR - IRS1 - LEPR - INS - PPARG - PGC-1 α , которая показала значимый вклад в развитие инсулинорезистентности при ожирении, что способствует прогнозированию риска инсулинорезистентности. В дополнение к этому было предложено использование сочетание генотипов TA (rs4684677, *GHRL*) с AA (rs689, *INS*) для прогнозирования риска развития инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков Ростовской области.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость данного исследования проявляется в раскрытии ролей полиморфных вариантов генов кандидатов и их взаимодействие в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности у детей и подростков Ростовской области. Полученные новые данные выявили влияния альтернативных аллелей изученных полиморфных локусов на вторичную структуру транскриптов длинных некодирующих РНК и их влияния на потенциальные взаимодействия с молекулами микро-РНК в ходе анализа *in silico*. Проведенные мета-анализы, суммирующие результаты многочисленных исследований, позволяют обобщить выводы предшествующих исследований и сформулировать заключения об ассоциации полиморфных локусов с ожирением и диабетом 2 типа в различных популяциях, что укрепляет статистическую мощь и обеспечивает более надежные результаты.

Результаты исследования привели к новым практическим доказательствам роли различных полиморфных локусов в генах длинных некодирующих РНК и генах, кодирующих белки, в развитии ожирения и инсулинорезистентности среди детей и подростков в Ростовской области. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов может способствовать созданию базы данных генотипирования, представляя ценный ресурс для статистического анализа на основе информации о детях и подростках из Ростовской области.

Полиморфные локусы, выявленные с значимой ассоциацией с риском развития ожирения и инсулинорезистентности, а также определяемые модели межгенных

взаимодействий между полиморфными локусами генов длинных некодирующих РНК и белок, кодирующих генов, могут быть включены в процесс диагностики для оценки предрасположенности к этим заболеваниям у каждого индивидуума, а также для разработки персонализированных стратегий профилактики и управления болезнью.

Важно отметить, что результаты исследования предоставляют основу для дальнейших исследований, направленных на выявление патологических механизмов генов длинных некодирующих РНК и белок, кодирующих генов, в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности.

Методология и методы исследования. Данное исследование было осуществлено на репрезентативной выборке детей и подростков из Ростовской области. Молекулярно-генетические исследования проводились на кафедре генетики и лаборатории биологии развития и организации генома в Академии биологии и биотехнологии имени Д.И. Ивановского Южного федерального университета в городе Ростов-на-Дону.

Для выделения ДНК использовали метод термокоагуляции, а полиморфные локусы генотипировали с помощью метода TaqMan ПЦР в реальном времени на амплификаторе QuantStudio™ 5 (Applied Biosystems, США). Для Биоинформатического анализа были использованы веб-сервер RNAfold и база данных lncRNASNP2. Мета-анализы проводили с применением программного обеспечения Review Manager 5.4.1 в соответствии с протоколом PRISMA. Анализ межгенных взаимодействий полиморфных вариантов осуществляли с помощью программы снижения размерности (MDR) версии 1.1.0.. Статистический анализ распределения частот генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов генов кандидатов выполняли при помощи программы GraphPad Prism, версии 8.0.1. Поправку Бонферрони принимали для минимизации вероятности ошибки первого рода при множественных сравнениях.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Полиморфные локусы rs564398 *ANRIL* и rs3200401 *MALAT1* ассоциированы с повышенным риском развития ожирения у детей и подростков.
2. Полиморфный локус rs8192678 *PGC-1 α* ассоциирован с повышенным риском развития ожирения. Более того, полиморфные варианты rs689 *INS*, rs4684677 *GHRL* и rs572169 *GHSR* ассоциированы с повышенным риском развития инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков.
3. Характер межгенных взаимодействий между полиморфными локусами изученных генов отличается при наличии или отсутствии инсулинорезистентности. Значимый вклад в развитие ожирения вносит пятилокусная модель межгенных взаимодействий генов *NEAT1* - *GHRL* - *IRS1* - *INS* - *ANRIL*. Значимый вклад в развитие инсулинорезистентности при ожирении вносит 11-локусная модель межгенных взаимодействий генов *ANRIL* - *MEG3* - *H19* - *NEAT1* - *MALAT1* - *GHSR* - *IRS1* - *LEPR* - *INS* - *PPARG* - *PGC-1 α* .
4. Риск развития инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков можно прогнозировать по сочетанию генотипов TA (rs4684677, *GHRL*) с AA (rs689, *INS*).

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов подтверждается включением в исследование репрезентативных выборок детей и подростков из Ростовской области, а также использованием современных методов молекулярно-генетического анализа, и статистического анализа полученных данных. Результаты данного исследования были представлены на международной научно-практической конференции "Медицинская наука в эру цифровой трансформации" проведенной в Курском Государственном Медицинском Университете (Курск, 10 декабря 2021) и V Международной научной конференции "Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы" прошедшей в Государственном научном учреждении «Институт генетики и цитологии, Национальной академии наук Беларуси» (Минск, 21 - 25 ноября 2022).

Результаты также были представлены в форме доклада без публикации на IV международном симпозиуме «Единое здоровье», организованном в Донском государственном техническом университете (Ростов-на-Дону, 27-28 апреля 2021); на научной студенческой конференции «Неделя науки - 2022» проведенной в Южном федеральном университете (Ростов на Дону, 22 апреля 2022) и на ежегодной конференции Сирийской ассоциации патологии "Molecular Genetic Pathology and its clinical application" (Дамаск, 8-10 августа 2022).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 171 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка использованных источников, включающего 326 источник. Работа содержит 43 таблиц, иллюстрирована 34 рисунками.

Публикации. Основные научные результаты по теме диссертационного исследования были опубликованы в 9 печатных работ. Среди них, 3 статьи были опубликованы в журналах, включенных в базу данных Scopus / Web of Science, 1 статья была опубликована в журнале из списка, рекомендованного ВАК, 2 статьи в иных изданиях (РИНЦ), и 3 тезиса в материалах научных конференций.

Личный вклад автора. Диссертант самостоятельно провел поиск литературы в зарубежных и российских источниках, осуществил ее анализ и написал научную диссертацию, включая разработку плана и дизайна исследования, а также обсуждение полученных результатов. Диссертант принимал участие в сборе исследуемой популяции детей и подростков, и самостоятельно выбрал группу для своего научного исследования. Диссертант провел биохимические анализы показателей липидного и углеводного обмена отобранной группе, а также осуществил все молекулярно-генетические эксперименты, включая выделение геномной ДНК из образцов периферической крови, оптимизацию условий ПЦР-реакции и генотипирование с использованием анализа TaqMan ПЦР. Биоинформатический анализ для выявления

потенциального влияния изучаемых полиморфных локусов на структуры lncRNA, а также подбор специфических пар праймеров и зондов для генотипирования, был выполнен диссертантом самостоятельно. Статистический анализ полученных данных, их интерпретация и обсуждение в контексте результатов других исследований выполнены диссертантом самостоятельно.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю, заведующей кафедрой генетики АБиБ ЮФУ, д.б.н., профессору Т.П. Шкурат, за ценное руководство, помощь в выполнении работы и конструктивную критику; д.б.н., профессору Е.В. Машкиной, к.б.н., профессору Л. Липовчу, доценту Е.В. Бутенкой и к.б.н., доценту А.А. Александровой за поддержку и ценные рекомендации. За помощь в организации исследований с детьми и подростками выражается благодарность сотрудникам 4 городской детской поликлиники д.м.н., профессору Тепляковой Е.Д., врачу педиатру Бочаровой О.В.

Финансовая поддержка работы. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0028 и № FENW-2023-0018.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ожирение: определение, распространенность, генетические и эпигенетические аспекты

Ожирение, по определению всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является результатом накопления избыточного количества жировой ткани, которое наносит вред здоровью человека (Ожирение и избыточный вес). Ожирение может проявляться в различных формах, включая подкожное и висцеральное ожирение. Подкожное ожирение характеризуется избытком жира в области бедер, а висцеральное ожирение связано с накоплением жира в области брюшной полости, особенно в брыжеечной жировой ткани (Дедов и др., 2021). Важно отметить, что висцеральное ожирение может повышать риск развития метаболического синдрома и других заболеваний (Бутрова, Дзгоева, 2004; Стаценко и др., 2017; Кологривова и др., 2017).

Метаболический синдром представляет собой патологическое состояние нарушения обмена веществ, которое характеризуется абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, гипертонией и гиперлипидемией (Чазова, Мычка, 2002; Huang, 2009). Патофизиология метаболического синдрома указывает на высокий риск возникновения воспаления и инсулинорезистентности, что создает подходящие условия для развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинозависимого диабета 2 типа и других серьезных проблем (Кытикова и др., 2021). Развитие метаболического синдрома базируется на сложном взаимодействии генетических факторов, воздействия окружающей среды и образа жизни, что обуславливает его увеличенную распространенность по всему миру (Fahed et al., 2022). Сложность этого патологического состояния представляет трудности как в диагностике, так и в разработке эффективных подходов к профилактике и лечению данного синдрома.

Угроза ожирения в основном объясняется тремя главными факторами: широким неконтролируемым распространением, повышенным риском развития сопутствующих заболеваний и многочисленными, сложными и неопределенными патологическими механизмами. В настоящее время, ожирение приобрело статус глобальной эпидемии. Согласно данным пятого ежегодного Атласа ожирения в мире 2023 года (World Obesity Atlas 2023), мировой уровень избыточного веса и ожирения ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) к 2035 году может составить более 4 миллиардов человек по сравнению с более чем 2,6 миллиардами в 2020 году. Это отражает увеличение с 38 % населения мира в 2020 году до более 50 % к 2035 году. Распространенность ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), по прогнозам, вырастет с 14 до 24 % населения, и будут страдать ожирением около 2 миллиардов взрослых, детей и подростков за тот же период (World Obesity Atlas 2023). Масштабы проблемы остро ощущаются и среди молодого поколения. Вызывает шок тот факт, что 7.9 % детей в возрасте до пяти лет, а также каждый третий ребенок школьного возраста и каждый четвертый подросток имеют избыточную массу тела или страдают ожирением (WHO European Regional Obesity Report 2022).

Распространенность ожирения различается в зависимости от популяций. Так, в России, распространенность ожирения выросла с 11,8 % в 1980 году до 21,5 % в 2019 году (Boutari, Mantzoros, 2022). Дополнительные прогнозы сообщают, что ежегодный прирост случаев ожирения среди взрослого населения Российской Федерации составит 1,4 %, а среди детей этот показатель достигнет 3,6 %. Эти цифры свидетельствуют о высоком уровне прироста ожирения, что представляет серьезную проблему (Мартинчик и др., 2021; Алфёрова, Мустафина, 2022; World Obesity Atlas 2023).

Лица, страдающие ожирением, подвержены огромному количеству проблем со здоровьем, что приводит к высокому риску преждевременной смертности по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес. Ожирение влечет за собой целый ряд распространенных сопутствующих заболеваний. К ним относятся эндокринные

заболевания, в первую очередь сахарный диабет 2-го типа (Williams et al., 2015; Аметов, Прудникова, 2016), спектр респираторных проблем, таких как апноэ во сне, сердечно-сосудистые заболевания, включая атеросклероз и инфаркты, а также различные виды рака, например эндометрия, опухоли печени и почек (Nordestgaard et al., 2012; Вербовой и др., 2017; Салухов, Кадин, 2019; Boutari, Mantzoros, 2022). Кроме того, исследования показывают, что ожирение может тесно переплетаться с когнитивными способностями (Jauch-Chara, Oltmanns, 2014).

Еще одним важным аспектом, который делает ожирение актуальной проблемой здравоохранения, является его многофакторная природа, связанная с сложной этиологией и взаимодействием нескольких ключевых экологических факторов и генетической предрасположенности. К экологическим факторам, относятся факторы окружающей среды и образа жизни такие как высококалорийное питание с низким содержанием питательных веществ, малоподвижный образ жизни, а также недостаток сна, нарушенная микробиота кишечника, эндокринные нарушения, принятие определенных лекарств, хронический стресс, расстройства пищевого поведения, и другие социально-экономические факторы (McAllister et al., 2009; Wright, Aronne, 2012; Serra-Majem, Bautista-Castaño, 2013; Wiklund, 2016; Zerón-Rugiero et al., 2023; Dakanalis et al., 2023). Ожирение также признано как полигенное заболевание, что подразумевает его формирование в результате взаимодействия различных генетических факторов (Safaei et al., 2021; Тимашева и др., 2021). Современные научные исследования приложили свои усилия в разгадке сложных патогенетических механизмов, лежащих в основе ожирения, с целью более глубокого понимания его причин и выявления потенциальных терапевтических целей. Однако, эти механизмы до сих пор остаются лишь частично определенными.

В контексте многообразия факторов, способствующих развитию ожирения, важно рассмотреть вклад генетических факторов. Генетическая предрасположенность существенно влияет на риск развития ожирения, поскольку многие гены участвуют в регуляции аппетита, метаболизма и отложения жира. Ожирение может быть как

моногенным, так и полигенным. Моногенное ожирение связано с редкими мутациями в отдельных генах, оказывающими глубокое влияние на регуляцию энергопотребления и жировую ткань. Такие гены, как рецептор меланокортина-4 (*MC4R*), являются примерами критических факторов в моногенном ожирении (Дедов и др., 2004; Иевлева и др., 2017). В отличие от моногенного, полигенное ожирение обусловлено взаимодействием множества генов и их вариаций по всему геному. Каждый ген вносит умеренный вклад в регуляцию массы тела. Варианты в этих генах взаимодействуют с факторами окружающей среды и эпигенетическими изменениями, формируя предрасположенность к ожирению.

Эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и регуляцию некодирующих РНК, играют важнейшую роль в развитии ожирения. Факторы окружающей среды могут вызывать эпигенетические модификации, которые изменяют паттерны экспрессии генов, связанных с энергетическим метаболизмом и адипогенезом, способствуя развитию фенотипов ожирения (Drapkina, Kim, 2020). Одной из задач современных исследований является выявление ассоциации генетических вариантов, встроенных в различные белок кодирующие и некодирующие гены с риском развития ожирения. Эти генетические элементы и их взаимодействие могут определять предрасположенность индивида к заболеванию, открывая путь к пониманию тонких патофизиологических механизмов, регулирующих массу тела. Постепенное раскрытие этих механизмов открывает новые перспективы для терапевтических вмешательств и профилактических мер.

1.2 Роль генов кодирующих белки в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности

Этиология ожирения представляет собой сложное взаимодействие экологических, генетических и эпигенетических факторов. Генетические элементы играют важную роль, так как определенные гены регулируют аппетит, активность инсулина и метаболизм липидов и глюкозы. Нарушение активности или экспрессии

таких генов под воздействием мутаций или вариаций может влиять на накопление жиров в организме и привести к увеличению массы тела, что способствует развитию ожирения (Тулегенова, 2018; Chae et al., 2023; Wittekind et al., 2023). Исследования потенциальных ассоциаций между генетическими полиморфными вариантами в генах-кандидатах и риском развития заболеваний имеет огромное значение в области медицины. Такие исследования позволяют выявить подтвержденную взаимосвязь между нашими генетическими профилями и предрасположенностью к различным заболеваниям, определяя роли различных генетических факторов в развитии болезни (Леонов и др., 2017). В рамках исследований полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies - GWAS) проводится анализ генетических вариаций в большой популяции с целью выявления специфических генетических маркеров, ассоциированных с определенными признаками или заболеваниями. Изучая миллионы генетических локусов, GWAS определяет потенциальные связи между вариациями в генах кандидатов и признаками, позволяя понять генетические основы таких сложных заболеваний, как диабет, сердечно-сосудистые заболевания и ожирение (Wang et al., 2011; Derrien et al., 2012; Hara et al., 2014; Song et al., 2021; Wijesinghe et al., 2021). Используемый подход помогает понять факторы риска заболеваний и способствует развитию персонализированной медицины и разработке стратегий для лечения, профилактики и диагностики заболеваний.

Исследования посвященные определению генетических элементов участвующих в патогенезе ожирения привели к успешной идентификации генов, способствующих развитию этого фенотипа. Одним из таких генов является известный ген меланокортинового рецептора 4 (*MC4R*), который регулирует чувство насыщения и контролирует аппетит (Михалева и др., 2014; Yazdi et al., 2015). Снижение экспрессии *MC4R* приводит к увеличению потребления пищи и последующему повышению веса (Van Der Klaauw, Farooqi, 2015). Ряд мутаций в *MC4R* был определен как факторы, предрасполагающие их носителей к развитию ожирения и инсулинорезистентности (Yu et al., 2020; Sull et al., 2020; Adamska-Patrino et al., 2021).

Примечательно, что мутации *MC4R* представляют собой наиболее распространенную форму моногенного ожирения, составляя от 1 % до 6 % случаев тяжелого раннего ожирения (Doulla et al., 2014), наряду с генетическими вариантами гена *FTO*. Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (*FTO*) коррелируется с вероятностью развития ожирения. Его основная роль заключается в регуляции аппетита, расхода энергии и накопления жира. Было показано, что генетический полиморфный вариант rs9939609 гена *FTO* ассоциирован с изменением показателей голода, снижением чувства сытости и повышенной предрасположенностью к ожирению (Frayling et al., 2007; Meyre et al., 2010; Loos, Yeo, 2013; Гречухина и др., 2019; Бочарова и др., 2021).

Гены грелина и лептина берут на себя ключевую задачу регуляции аппетита и управления ощущениями голода и сытости у человека. Следовательно, они оказывают существенное влияние на развитие ожирения. Эти гормоны выступают в роли мессенджеров, передавая в центральную нервную систему жизненно важные сигналы о состоянии питания, и при этом обеспечивают тонкий баланс энергетического равновесия и массы тела (Tschop et al., 2000; Andrews et al., 2010; Корнеева, 2014; Müller et al., 2015). Кроме того, их влияние распространяется на секрецию инсулина, поддержание гомеостаза глюкозы, контроль отложения жира, регуляцию и дифференцировки мышц и костей (Reseland et al., 2001; McLarnon, 2012; Pradhan et al., 2013; Caron et al., 2018; Gray et al., 2019; Kotta et al., 2022). Ген грелина *GHRL*, расположенный на хромосоме 3p25.26, кодирует молекулу-предшественник, известную как препротеин грелин-обестатин (Терещенко, Каюшев, 2014). В результате посттрансляционного процессинга этот предшественник расщепляется на два различных биологически активных пептидных гормона: 28-аминокислотную форму грелина, которая требует последующей ацильной модификации для зрелости, и 23-аминокислотный вариант, известный как обестатин, как показано на рисунке 1 (Lacquaniti et al., 2011; Delporte, 2013). Грелин и обестатин вырабатываются главным образом желудком (Kojima et al., 1999; Lacquaniti et al., 2011; Терещенко, Каюшев,

2014; Villarreal et al., 2022). Обестатин принимает участие в регулировании секреции инсулина, метаболизма липидов и глюкозы (Zhang et al., 2005b; Pradhan et al., 2017; Граф и др., 2020). Влияние обестатина на потребление пищи и его взаимодействие с грелином продолжают вызывать дискуссии в научном сообществе (Walia et al., 2009; Hassouna et al., 2010). Хотя изначально обестатин воспринимался как гормон, подавляющий аппетит, призванный противодействовать влиянию грелина и, как следствие, снижать потребление пищи и массу тела (Zhang et al., 2005b) появились и протиповоположные наблюдения (Seoane et al., 2006; Gourcerol et al., 2007). Таким образом, роль обестатина, его сложное взаимодействие с грелином, а также то, как баланс между грелином и обестатином формирует эти гормоны и их влияние на вес, продолжают оставаться предметом споров (Vicennati et al., 2007; Zhang et al., 2011). Ацилированный грелин запускает высвобождение гормона роста путем связывания с рецептором секретогена гормона роста (*GHSR*) как в гипофизе, так и в гипоталамусе (Kojima, Kangawa, 2010; Frago et al., 2011; Sato et al., 2012). Этот *GHSR*, 366-аминокислотный G-белок-связанный рецептор, кодируется геном *GHSR*, расположенным на хромосоме 3 q26.27. Он демонстрирует высокий уровень экспрессии в гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках и спинном мозге (Шабанов и др., 2020).

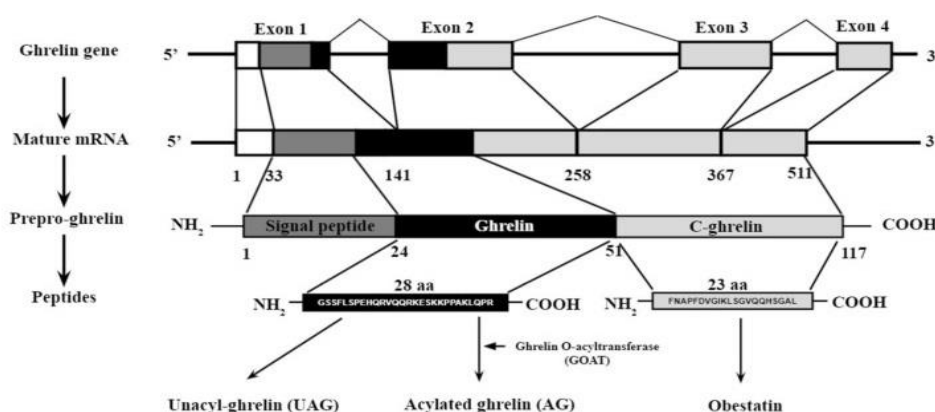


Рисунок 1 - Посттрансляционная модификация препрогрелина с образованием неацильного грелина, зрелого грелина и обестатина (Villarreal et al., 2022)

Второй системой, регулирующей аппетит, является лептин и соответствующий ему рецептор. Лептин, гормон состоит из 167 аминокислот, синтезируется геном ожирения (*ob*), расположенным на хромосоме 7 q32.1 (Münzberg, Morrison, 2015). Белая жировая ткань является преимущественным источником высвобождения лептина (Chan et al., 2002; Кучер и др., 2005). Лептин функционирует благодаря взаимодействию со своим специфическим рецептором, известным как LEPR (или *obR*), который кодируется геном *LEPR*, расположенным на хромосоме 1p31 человека (Münzberg, Morrison, 2015; Obradovic et al., 2021). Принадлежа к суперсемейству цитокиновых рецепторов класса I, рецептор лептина имеет не менее пяти изоформ, образовавшихся в результате альтернативного сплайсинга (*Ob-Ra*, *Ob-Rb*, *Ob-Rc*, *Ob-Rd* и *Ob-Re*) (Lee et al., 1996; Gorska et al., 2010). Среди пяти изоформ функциональным рецептором лептина является наиболее длинный вариант (*Ob-Rb*), обладающий способностью к сигнальной трансдукции и играющий важную роль в регуляции энергетического гомеостаза (Zhang et al., 2005a). *Ob-Rb* демонстрирует высокий уровень экспрессии в гипоталамусе (Scott et al., 2009; Pereira et al., 2021). Уровень лептина в плазме крови обычно коррелирует с массой жира (Harris, 2014; Kroll et al., 2019; Izquierdo et al., 2019), и оказывает влияние на окисление жирных кислот, подавляет синтез триглицеридов, повышает чувствительность к инсулину и влияет на гомеостаз глюкозы (Reseland et al., 2001; Harris, 2014; Осипова, 2019). Резистентность или дефицит лептина, приводящие к повышенному потреблению пищи и снижению сытости, способствует возникновению бесплодия и различных метаболических нарушений, включающих ожирение и диабет (Zhang et al., 2005a; Izquierdo et al., 2019; Передереева и др., 2015; Obradovic et al., 2021). Была обнаружена ассоциация генетических вариантов в генах системы регуляции аппетита, rs4684677 *GHRL*, rs572169 *GHSR*, rs7799039 *LEP* и rs1137101 *LEPR* с нарушением пищевого поведения и повышенной уязвимостью к ожирению (Espinoza García et al., 2021). Стоит отметить, что результаты исследований ассоциации этих генетических вариантов с ожирением являются противоречивыми в различных этнических группах (Hinney et al., 2002;

Steinle et al., 2005; Martin et al., 2008; Gueorguiev et al., 2009; Suriyaprom et al., 2014; Mora et al., 2015; Luperini et al., 2015; Mahmoudi et al., 2016; Rojano-Rodriguez et al., 2016; Méndez-Hernández et al., 2017; Almeida et al., 2018; Mohamed et al., 2021; Szentkereszty-Kovács et al., 2021; Ricci et al., 2021; Novais et al., 2022; Menezes et al., 2022; Аммар, 2023).

Ожирение инициирует развитие инсулинорезистентности, являющейся ключевым фактором прогрессирования ожирения и возникновения связанных с ним осложнений, и в особенности диабет 2-го типа (Ye, 2013; Аметов, Прудникова, 2016). Ген инсулина *INS*, расположенный на хромосоме 11p15.5, кодирует гормон инсулин. В здоровом состоянии инсулин играет ключевую роль в энергетическом балансе, выполняя множество функций: регулирует уровень сахара в крови, способствуя поглощению глюкозы из кровотока в органы-мишени, стимулирует запасание избытка глюкозы в виде гликогена в печени и мышцах, а в адипоцитах - превращение глюкозы в жир (Dimitriadis et al., 2021; Chakrabarti et al., 2023; Cardinale et al., 2023). Кроме того, инсулин подавляет такие процессы, как глюконеогенез и липолиз, стимулирует синтез белка, поддерживает рост и дифференцировку клеток, особенно на этапах развития и восстановления тканей (Титов, 2012). Генетический вариант rs689 в гене инсулина является ассоциированным как с ожирением, так и с инсулинорезистентностью и диабетом 2-го типа (Pey et al., 2016; Sokhi et al., 2016; Аммар и др., 2022). Инсулин оказывает свое действие преимущественно в печени, скелетных мышцах и жировой ткани, где локализуются рецепторы инсулина (Boucher et al., 2014). Важнейшим компонентом сигнального каскада, запускаемого активированными рецепторами на поверхности клеток, являются субстраты инсулиновых рецепторов 1 (*IRS1*). Эти белки функционируют как внутриклеточные адаптеры, способствуя сборке сигнальных комплексов и запуску внутриклеточных сигнальных путей (Mardilovich et al., 2009). Ген *IRS*, расположенный на хромосоме 2q36, играет центральную роль в передаче и опосредовании инсулин-триггерных сигналов, что подчеркивает его значение как в развитии инсулинорезистентности, так

и в возникновении таких осложнений, как диабет 2-го типа (Kovacs et al., 2003; Лавренова, Драпкина, 2020). Было показано, что rs1801278 в гене IRS1 влияет на метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность (Sesti, 2000; El Mkaem et al., 2001; Albegali et al., 2019; Rasool et al., 2022).

Нарушение метаболизма липидов является одним из главных факторов развития ожирения, а ключевыми регуляторами этих процессов являются пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор гамма (*PPARG*) на хромосоме 3 p25.2 и коактиватор *PPARG* 1 альфа (*PGC-1α*) на хромосоме 4 p15.2 (Chen et al., 2022). *PPARG* участвует в клеточной пролиферации, адипогенезе, липолизе и чувствительности к инсулину (González-Castro et al., 2018). Примечательно, что нарушения в экспрессии и сигнальном пути *PPARG* связаны с развитием ожирения, диабета и рака (Zhu et al., 2017). Например, в гене *PPARG* был выявлен миссенс-полиморфный вариант rs1801282. Исследования показали, что данный вариант оказывает влияние на транскрипцию гена *PPARG* (Deeb et al., 1998; García-Ricobaraza et al., 2020), и ассоциируется с различными метаболическими признаками связанными с развитием ожирения (Хасанова и др., 2022). Однако существуют противоречивые данные относительно ассоциации rs1801282 с ожирением (Almeida et al., 2018; Иевлева и др., 2019; Muntean et al., 2022). Что касается *PGC-1α*, то он функционирует как транскрипционный коактиватор в суперсемействе PPAR (Bost, Kaminski, 2019). Признанный мастер-регулятором, он контролирует экспрессию генов, отвечающих за окислительное фосфорилирование и окисление жирных кислот, демонстрируя повышенную экспрессию в тканях с высоким содержанием окислителей, таких как бурая жировая ткань, сердце, почки, скелетные мышцы и мозг (Handschin, Spiegelman, 2006; Бородина и др., 2016). В экзоне 8 гена *PGC-1α* выявлен вариант rs8192678, который был связан с различными состояниями здоровья, включая диабет 2-го типа, ожирение и гипертонию (Villegas et al., 2014; Zhang et al., 2021).

При изучении генетических маркеров в генах, кодирующих белки и связанных с повышенным риском развития ожирения и его осложнений, было обнаружено

множество вариантов. Например, была изучена ассоциация генетического варианта rs2028299 в гене *Ap3S2* с риском развития сахарного диабета, однако результаты исследований различались в разных популяциях (Kooner et al., 2011; Hara et al., 2014; Zhao et al., 2017; Аммар и др., 2021). В дополнение к значимости анализа генетических полиморфных вариантов в контексте предрасположенности к ожирению и инсулинорезистентности, также отмечается критическая необходимость изучения взаимодействий между этими вариантами. Этот аспект играет ключевую роль в раскрытии сложной генетической основы указанных заболеваний. Анализ межгенных взаимодействий способствует более глубокому пониманию многофакторной природы проблемы ожирения и позволяет исследователям выявлять синергетические или антагонистические эффекты различных генетических вариантов. Такой всеобъемлющий подход не только учитывает генетическое разнообразие, присущее этим состояниям, но также облегчает выявление новых молекулярных путей и сетей, которые могут играть решающую роль в модуляции восприимчивости к ожирению и инсулинорезистентности.

1.3 Роль генов длинных некодирующих РНК в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности

В настоящее время стало известно, что совокупность генов, кодирующих белки и связанных с повышенным риском развития ожирения, сильно подвержена регуляции эпигенетическими процессами, посредством которых молекулы длинных некодирующих РНК (lncRNA), могут регулировать экспрессию и активность соответствующих генов. Исследования, проведенные за последнее время, позволили понять участие длинных некодирующих РНК в различных физиологических и патофизиологических процессах (Villegas & Zaphiropoulos, 2015; Бейлерли, Гареев, 2020). LncRNA представляют собой молекулы рибонуклеиновых кислот длиной более 200 нуклеотидов, обладающие способностью контролировать экспрессию и активность генов, не подвергаясь трансляции в пептиды или белки (Филатова и др.,

2017; Chi et al., 2019). Важно отметить, что lncRNA оказались влиятельными контроллерами в патогенезе ожирения, диабета 2-го типа (СД2) и инсулинорезистентности (Rey et al., 2021; Alipoor et al., 2021; Yang et al., 2022). Одной из признанных длинных некодирующих РНК является антисмысловая РНК в локусе *INK4* (Antisense Noncoding RNA in the *INK4* Locus - *ANRIL*), известная также как *CDKN2B-AS1*, расположенная на хромосоме человека 9p21.3. Транскрипция этого гена происходит в противоположном направлении по сравнению с *CDKN2A/B*. Он продуцирует антисмысловую lncRNA длиной около 3,8 кб (Cheng et al., 2017b). Образовавшийся транскрипт альтернативно сплайсируется на несколько линейных и циркулярных изоформ (Burd et al., 2010). *ANRIL* участвует в регуляции различных клеточных процессов, включая апоптоз, пролиферацию, старение и метаболизм. Это достигается за счет контроля экспрессии генов через взаимодействие с хроматин-модифицирующими комплексами, а также за счет влияния на количество и функциональность микроРНК (Kong et al., 2018a; Chen et al., 2020). *ANRIL* ассоциируется с целым рядом заболеваний, включая злокачественные новообразования атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания и диабет (Zeggini et al. 2007; Tano, Akimitsu, 2012; Peng et al., 2013; Cheng et al., 2017a; Ma et al., 2018; Chen et al., 2020; Ng et al., 2022). В частности, генетические варианты в гене *ANRIL*, были связаны с предрасположенностью к таким заболеваниям, как атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, диабет 2-го типа, ожирение и раковые заболевания (Scott et al. 2007; Kong et al., 2016; Kong et al., 2018b; Ammar et al., 2022b; Ammar et al., 2023). В ходе обширных популяционных исследований, направленных на выявление геномных локусов, ассоциированных с риском развития СД2, был выявлен полиморфный локус rs564398 во втором экзоне *ANRIL* (Scott et al. 2007; R et al., 2007; Zeggini et al. 2007). Именно rs564398, коррелирует с повышенной вероятностью развития ожирения, ишемической болезни сердца и глаукомы, а также негативно влияет на индекс пролиферации β -клеток и регуляцию инсулина (Pascoe et

al., 2007; Groenewoud et al., 2008; Cunnington et al., 2010; Kong et al., 2018b; Ammar et al., 2023).

Другая lncRNA, известная как антисмысловый адипонектин (Adiponectin Antisense - ADIPOQ-AS), была обнаружена Каем (Cai et al., 2018). Она синтезируется из комплементарной нити ДНК гена *ADIPOQ* и была идентифицирована как ингибитор адипогенеза. Это ингибирование происходит через регуляцию трансляции мРНК *ADIPOQ*, что делает *ADIPOQ-AS* прямым механическим модулятором количества белка *ADIPOQ* и его последующих функций (Cai et al., 2018). Адипонектин, в большом количестве циркулирует в крови у лиц нормальным весом, играет роль в регуляции окисления жирных кислот, уровня глюкозы в крови и повышении чувствительности к инсулину в органах-мишенях, таких как мышцы и печень (Fang, Judd, 2018; Петренко и др., 2019). Примечательно, что при ожирении, уровень адипонектина в плазме крови существенно снижается, демонстрируя отрицательную корреляцию с индексом массы тела (ИМТ), содержанием жира в организме и уровнем лептина в сыворотке крови (Kim et al., 2015). Возможно, это указывает на роль длинной некодирующей РНК *ADIPOQ-AS* в повышении предрасположенности к развитию ожирения путем ингибирования уровня адипонектина. Важно отметить, что примерно в 40-70 % случаев изменения уровня адипонектина обусловлены генетическими вариантами (Zayani et al., 2017). Лocus *ADIPOQ* характеризуется высоким уровнем вариаций (Macías-Gómez et al., 2019). Среди широко изученных локусов одним из наиболее заметных является rs2241766 (+45 T > G), расположенный во втором экзоне *ADIPOQ* и третьем экзоне *ADIPOQ-AS*, как показано на рисунке 2 (Ji et al., 2015). Таким образом, он способен напрямую влиять на функциональность как мРНК адипонектина, так и соответствующей ей антисмысловой lncRNA. Хотя полиморфный locus rs2241766 связан со снижением уровня адипонектина в плазме крови, развитием ожирения, СД2 и нарушением функции инсулина, точное механистическое объяснение этого феномена остается неустановленным (Ji et al., 2018, Elghazy et al., 2019). Более ранние исследования

давали противоречивые результаты (Wu et al., 2014 ; Lu et al., 2014). После 2016 г. в мире было проведено большое число исследований методом случай-контроль, изучающих ассоциацию между rs2241766 и ожирением. Но результаты остаются противоречивыми и в большей степени зависят от особенностей генофонда этнических и географических популяций (Ammar et al., 2022a).

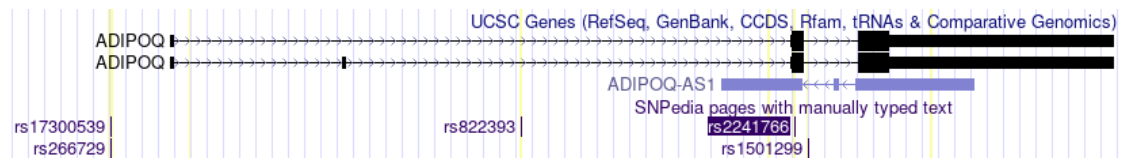


Рисунок 2 - Локализация полиморфного варианта rs2241766 во втором экзоне белок кодирующего гена *ADIPOQ*, и третьем экзоне не-кодирующего гена lncRNA *ADIPOQ-AS*, на хромосоме 3q27 (UCSC Genome Browser on Human (GRCh37/hg19) <https://genome-euro.ucsc.edu/index.html>)

H19, широко изученный ген кодирующий молекулы длинной некодирующей РНК, известен своим материнским импринтингом. Ген *H19* на хромосоме 11p15.5 у человека, состоит из пяти экзонов, перемежающихся с небольшими интронами (Wu et al., 2021). LncRNA *H19* является сплайсированным полиаденилированным транскриптом, находящимся преимущественно в цитоплазме (Wang et al., 2021), и может также присутствовать в ядре и плазме крови (Özgür et al., 2020). Широкое изучение *H19* связано с его ролью в регуляции клеточного роста и экспрессии генов при эмбриогенеза (Matouk et al., 2007; Ji et al., 2020; Кунешко и др., 2022). Во время беременности *H19* высоко экспрессируется в плаценте матери и во всех типах тканей эмбриона, но в постнатальный период экспрессия *H19* значительно снижается в большинстве тканей, за исключением скелетных и миокардиальных мышц, рисунок 3 (Gabory et al., 2010).

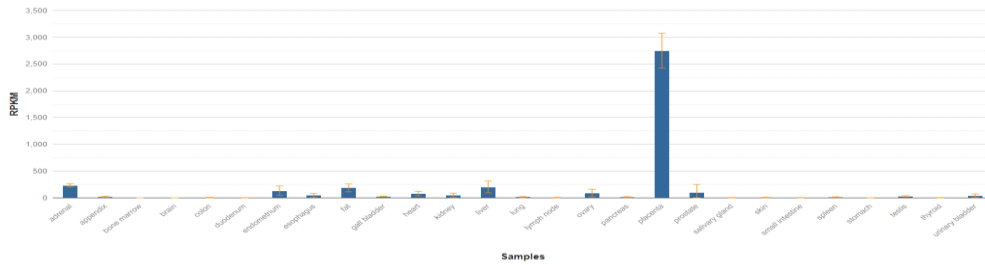


Рисунок 3 - Экспрессия гена H19 в различных тканях человека (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/283120>)

H19 активно участвует в регуляции липогенеза, метаболизма липидов и глюкозы, и чувствительности к инсулину, влияя, таким образом, на развития ожирения (Rotman, Sanyal, 2017; Liu et al., 2018; Liu et al., 2019; Goyal et al., 2019; Wang et al., 2020; Gui et al., 2020). Следует отметить, что в литературе имеются противоречивые данные о дифференциальной экспрессии *H19* при ожирении, в то время как некоторые исследования подтверждают повышенную экспрессию *H19*, другие связывают сниженную экспрессию *H19* с патогенезом ожирения (Ji et al., 2020; Аммар и др., 2023). Так, в одном из исследований было показано снижение уровня экспрессии *H19* в подкожной жировой ткани женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальным весом, а также выявлена обратная корреляция между уровнем транскрипта H19 и такими показателями ожирения, как ИМТ, окружность бедер и уровень инсулина в крови (Daneshmoghdam et al., 2021). С другой стороны, сообщалось, что гиперэкспрессия *H19* связана с возникновением ожирения (Tech et al., 2015; Luan et al., 2018; Zhang et al., 2018a). Эти различия могут быть обусловлены различиями в организмах, органах, стадиях развития и факторах окружающей среды. В опубликованных статьях показано множество путей, с помощью которых H19 влияет на патологические механизмы, связанные с риском развития ожирения, таблица 1 (Аммар и др., 2023). Например, H19 взаимодействует с мРНК-связывающим белком (Polypyrimidine tract-binding protein 1 - PTBP1), стабилизируя мРНК стероидного регуляторного элемента-связывающего белка 1 (SERBP1c), который, в свою очередь, регулирует липогенез, модулируя экспрессию ключевых генов, как

ацетил-КоА карбоксилаза (АКК) и синтаза жирных кислот (FAS), а также генов-мишеней пероксисомного пролифератора-активируемого рецептора гамма (*PPARG*) (Liu et al., 2018). Другое исследование показало, что в результате гиперэкспрессии *H19* происходит гипометилирование промоторной области ядерного фактора гепатоцитов 4 Alpha (*Hnf4a*), что усиливает экспрессию глюконеогенных генов, включая *PEPCK1* (фосфоенолпируват-карбоксикиназу-1) и глюкозо-6-фосфатазную каталазу (*G6PC*) - основные ферменты, регулирующие гомеостаз глюкозы через глюконеогенез и гликогенолиз (Zhang et al., 2018a). Эксперименты, проведенные на мышинных и человеческих мышечных клетках, показали, что в моделях ожирения и инсулинорезистентности, экспрессия *H19* снижается нарушая равновесии глюкозы и чувствительности к инсулину (Gao et al., 2014). В таблице 1 представлены результаты нескольких исследований, посвященных дифференциальной экспрессии *H19* в различных тканях и их участием в патогенезе ожирения.

Таблица 1 - Механизмы участия молекулы LncRNA *H19* в развитии ожирения при повышении или понижении экспрессии гена *H19*

Экспрессия гена <i>H19</i>	Ткань	Вид	Ассоциированные гены	Патофизиологический механизм	Источник
↑	печень	мыши	<i>Hnf4a</i> , <i>PEPCK1</i> , <i>G6PC1</i>	усиление глюконеогенеза	(Zhang et al., 2018a)
↑	нейроны	мыши	<i>miR-106a-5p</i> , <i>E2F3</i> , <i>PPARG</i>	усиление синтеза глюкозы и выработки АТФ	(Tech et al., 2015)
↑	печень	человек мыши	<i>PTBP1</i> , <i>SREBP1c</i>	усиление липогенеза, и накопления триглицеридов	(Knoch et al., 2014; Rotman, Sanyal, 2017; Liu et al., 2018)
↑	печень	мыши	<i>miR-130a</i> , <i>PPARG</i>	усиление липогенеза	(Liu et al., 2019)
↑	печень	мыши	<i>mTORC1</i> , <i>MLXIPL</i>	индукция накопления триглицеридов и липидов	(Wang et al., 2020)
↓	мышцы	человек мыши	<i>Let-7</i> , <i>Insr</i> , <i>Lpl</i>	снижение чувствительности к инсулину и окисление липидов	(Gao et al., 2014)

↓	печень		<i>FoxO1, G6pc, Pck1</i> <i>и Pcx</i>	усиление синтеза глюкозы	(Jitrapakdee, 2012; Goyal et al., 2019)
↓	мышцы	мышцы	<i>hnRNPA1, PGC1a,</i> <i>CPT1b</i>	индукция накопления липидов, снижение чувствительности к инсулину	(Gui et al., 2020)

Другим импринтированным геном, который транскрибируется исключительно с материнской хромосомы является *MEG3*. Ген располагается на хромосоме 14q32.3, и кодирует длинную некодирующую РНК длиной 1,6 кб (Zhou et al., 2012; Al-Rugeebah et al., 2019). lncRNA *MEG3* в основном играет роль в формировании опухолей. Исследования указывают на его влияние не только на рак, но и на механизмы развития ожирения, такие как липогенез, инсулинорезистентность и непереносимость глюкозы (Zhou et al., 2012; Zhu et al., 2016; Al-Rugeebah et al., 2019; Huang et al., 2019a; Huang et al., 2019b; Liao et al., 2019). Было показано, что уровень *MEG3* повышен в печени людей страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD), а также в подкожной жировой ткани лиц с ожирением (Cheng et al., 2021; Daneshmoghdam et al., 2021). Генетический вариант rs7158663, обнаружен в гене *MEG3*, показал заметную корреляцию с повышенной восприимчивостью к колоректальному раку, гепатоцеллюлярной карциноме, диабету 2-го типа и ожирению (Cao et al., 2016; Ghaedi et al., 2018; Mohammed et al., 2022; Ammar et al., 2023).

Ген транскрипта 1, связанного с метастазами аденокарциномы легких (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 - *MALAT1*) также известный как *NEAT2* представляет собой одну из наиболее изученных длинных некодирующих РНК. *MALAT1* локализованный на хромосоме 11q13 у человека, и имеет длину 8,7 кб. *MALAT1* функционирует преимущественно в ядре, осуществляя регуляцию транскрипции генов (Zhang et al., 2018b). Она играет ключевую роль в формировании и метастазировании опухолей (Ji et al., 2003). Недавние исследования выявили участие *MALAT1* в стимулировании накопления липидов в печени (Yan et al., 2016) и воспаления, вызванного гипергликемией (Li et al., 2020). Кроме того, она снижает

функциональность β -клеток поджелудочной железы и подавляет секрецию инсулина (Ding et al., 2020). Более того, генетический вариант rs3200401 в *MALAT1* и rs217727 в *H19* были связаны с повышенной восприимчивостью как к СД2 (Chang et al., 2023; Ghaedi et al., 2018) и различными видами рака (Li et al., 2022a). Более того, есть исследование в котором выявлена ассоциация между полиморфным вариантом rs3200401 и риском развития ожирения (Shkurat et al., 2023). Механизмы влияния этих генетических вариантов включают в себя нарушение регуляции инсулина, а также метаболизма липидов и глюкозы (Liu et al., 2018; Ghaedi et al., 2018). Так, например, было обнаружено, что локус rs3200401 гена *MALAT1* ассоциирован с повышенным уровнем триглицеридов (Li et al., 2020).

Достаточно близко к гену *MALAT1* на хромосоме 11q13.1 был обнаружен ген *NEAT1* (nuclear enriched abundant transcript 1 -), его также называют геном транскрипта 1 сборки ядерного параспекулянта (nuclear paraspeckle assembly transcript 1). Ген кодирует длинную некодирующую РНК, которая локализуется в ядре и функционирует как строительный блок для сборки параспекул (Clemson et al., 2009; Naganuma, Hirose, 2013; Gernapudi et al., 2016; Новикова и др., 2020;). Примечательно, что параспекулы NEAT1 участвуют в активации транскрипции генов (West et al., 2014; Lin, 2016). *NEAT1* ассоциирован с различными заболеваниями и, как было установлено, стимулирует адипогенез и дифференцировку преадипоцитов через взаимодействие с молекулами микроРНК, включая miR-140 (Sun et al., 2013; Gernapudi et al., 2016). В ходе исследования GWAS было установлено, что существует ассоциация между однонуклеотидным полиморфным вариантом rs674485, находящимся в единственном экзоне *NEAT1*, с такими показателями ожирения, как окружность бедер и индекс массы тела (Christakoudi et al., 2021).

Наиболее распространенная форма ожирения является полигенной, что подразумевает, что развитие ожирения обусловлено взаимодействием множества белок кодирующих генов и генов некодирующей РНК, каждый из которых вносит незначительное, но взаимосвязанное влияние на развитие фенотипа. Такая сложность

создает трудности в раскрытии всех патогенетических механизмов развития ожирения. На основании этого, необходимо изучить межгенные взаимодействия между разными генетическими локусами, чтобы прояснить генетические основы патогенеза этих заболеваний.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Данное исследование, спланированное как одномоментное "случай-контроль" исследование, которое было утверждено комитетом по биоэтике Академии биологии и биотехнологии имени Д. И. Ивановского Южного федерального университета (протокол № 2 от 17.01.2018). Прим

няемые методы были выполнены с соблюдением Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, 2013), и статей 20, 22, 23 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. От 26.05.2021) (Russian Federation - Federal Law No. 323-FZ of 21 November 2011 on Basics of Health Protection of the Citizens in the Russian Federation as amended to 29 December 2015.). Согласно нормам биоэтики, родители детей и подростков, участвующих в исследовании, были предварительно подробно проинформированы о цели и содержании исследования и подписали письменную форму информированного согласия, прежде чем сдавать биологические образцы.

Рекрутинг исследуемой популяции детей и подростков проводился на базе городской поликлиники №4 города Ростова-на-Дону в период с 10.01.2018 по 31.12.2019 год. В обследовании приняли участие 382 детей и подростка с ожирением от 3 до 17 лет (группа с ожирением), а также 137 детей и подростков того же возраста с нормальным весом (контрольная группа). Для оценки состояния массы тела, у всех участников были измерены вес и рост с использованием ростомера, и рассчитан индекс массы тела (ИМТ) путем деления значения массы тела (кг) на квадрат роста (m^2). Затем определялся z-score ИМТ, который представляет собой стандартное

отклонение (standard deviation SD) рассчитанного ИМТ от значения ИМТ ребенка того же возраста и пола с нормальным весом. Обследованные дети и подростки были разделены на две группы (с ожирением и контроль) в соответствии со стандартами роста детей Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и рекомендациями по отсечению по z-score ИМТ (De Onis, Blössner, 2003; Onis et al., 2007; Anderson et al., 2017), которые определяют недостаточность питания при показателях z-score ИМТ < -2,0 SD; нормальную массу – при ИМТ от -1,00 до +1,00 SD; избыточную массу тела – от +1,00 до +2,00 SD; ожирение – при z-score ИМТ > +2,00 SD.

Кроме антропометрических измерений, образцы периферической крови были собраны у детей и подростков участвующих в исследовании натошак. Клинико-лабораторные исследования биохимических показателей углеводного и липидного обмена у исследуемой группы проводили на базе клинико-диагностической лаборатории медицинского центра «Наука», г. Ростов-на-Дону. Модель оценки гомеостаза инсулинорезистентности (Homeostasis model assessment of insulin resistance: HOMA-IR) была рассчитана по следующей формуле: [инсулин натошак (мкМЕ/мл) * глюкоза натошак (ммоль/л) / 22.5]. Основываясь на значений HOMA-IR группа с ожирением была подразделена на две подгруппы: детей и подростков с ожирением, чувствительных к инсулину (ИЧ), и группу детей и подростков с ожирением, резистентных к инсулину (ИР).

Молекулярно-генетические исследования выполнены диссертантом самостоятельно на кафедре генетики и лаборатории биологии развития и организации генома Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону. В исследовании случай-контроль был проведен поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов длинных некодирующих РНК: антисмысловый адипонектин (rs2241766 *ADIPOQ-AS*), антисмысловая некодирующая РНК в локусе *INK4* (rs564398 *ANRIL*), *H19* (rs217727), матерински экспрессируемый ген 3 (rs7158663 *MEG3*), Транскрипт 1, связанный с метастазами аденокарциномы легких (rs3200401 *MALAT1*) и обильно обогащенный ядерный

транскрипт 1 (rs674485 *NEAT1*), плюс белок кодирующих генов системы липидного обмена: Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма (rs1801282 *PPARG*) и (коактиватор 1-альфа-PPARG (rs8192678 *PGC-1α*); генов системы активности инсулина: инсулина (rs689 *INS*) и субстрата 1 рецептора инсулина (rs1801278 *IRS1*); и генов системы регуляции аппетита: грелина (rs4684677 *GHRL*), рецептора секретогена гормона роста (rs572169 *GHSR*), лептина (rs7799039 *LEP*) и рецептора лептина (rs1137101 *LEPR*) с риском развития ожирения в исследуемой популяции детей и подростков. При проведении исследования ассоциации полиморфных вариантов использовали для анализа биопроб 50 детей и подростков как контрольная группа (z-score ИМТ от -1,00 до +1,00 SD) и 100 участников с ожирением (z-score ИМТ более +2,00 SD). Группа 100 детей и подростков с ожирением включала: 50 детей и подростков с инсулинчувствительностью (ИЧ) и 50 с инсулинорезистентностью (ИР). Такое подразделение позволило более детально изучить ассоциацию между исследуемыми полиморфными вариантами и риском развития инсулинорезистентности среди детей и подростков с ожирением. Кроме того, был проведен анализ снижения размерности для изучения взаимодействия между изученными полиморфными локусами генов-кандидатов, рассматривая ожирение как полигенное заболевание, на которое влияет множество генетических локусов. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 4.

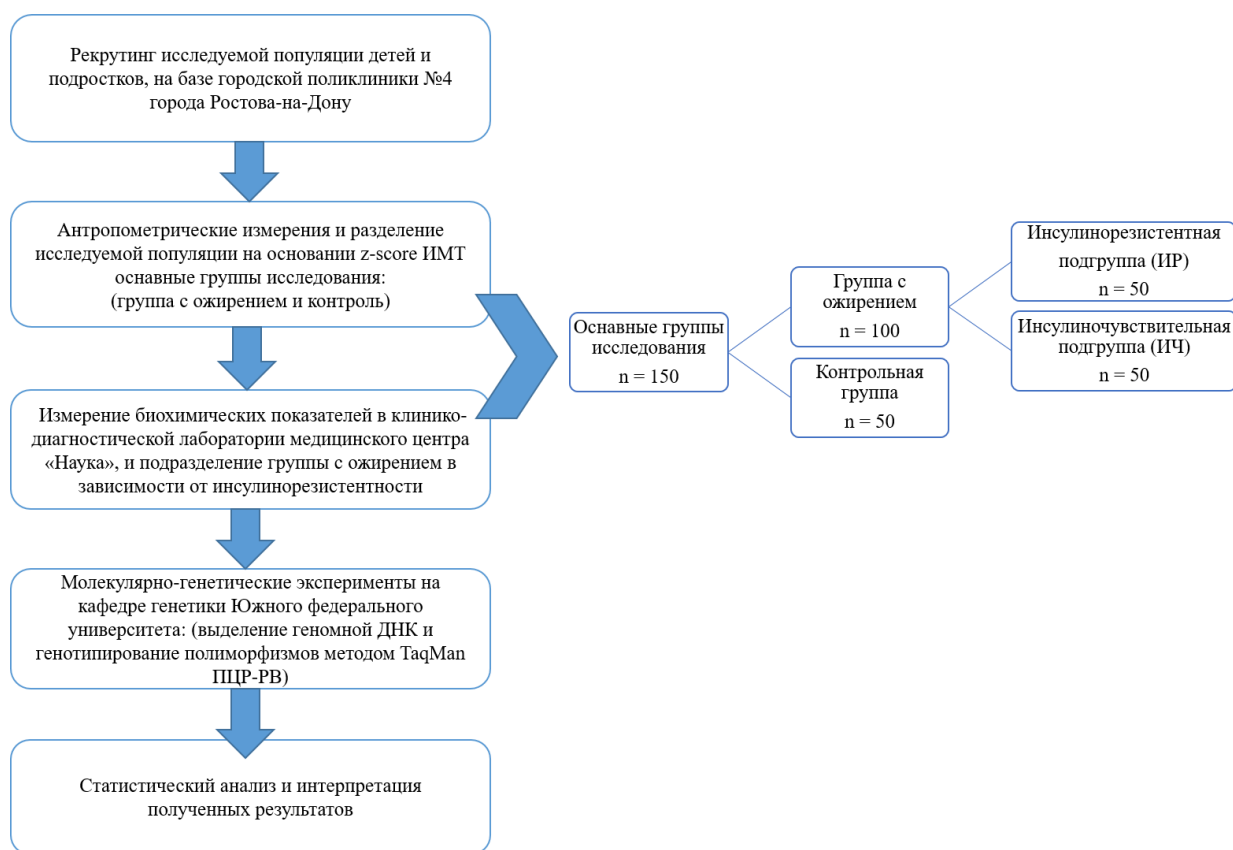


Рисунок 4 - Дизайн данного исследования "случай-контроль", план выполнения этапов научной работы в ходе исследования. Структура разделения исследуемой популяции на основные группы, и подгруппы

2.2 Методы исследования

2.2.1 Критерии отбора однонуклеотидных полиморфных вариантов

В ходе исследования была использована база данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) для отбора потенциальных генетических вариантов в генах кандидатах с частотой встречаемости минорного аллеля $> 5\%$. Затем, был проведен скрининг в базах данных с целью выявления доказательств, свидетельствующих о вовлеченности генетических локусов кандидатов в риск развития метаболических заболеваний, в том числе ожирения или инсулинорезистентности. В результате была отобрана группа генетических полиморфных вариантов для дальнейшего изучения, как показано в таблице 2.

Таблица 2 - Изученные в ходе исследования однонуклеотидные полиморфные локусы генов длинных некодирующих РНК и генов кодирующих белки

Название гена на Англиском / Русском	Сокращение	полиморфный локус	однонуклеотидная замена	Локализация на человеческой хромосоме
Гены длинных некодирующих РНК				
adiponectin anti-sense / антисмысловый адипонектин	<i>ADIPOQ-AS</i>	rs2241766	T > G	3q27.3
antisense non-coding RNA in the <i>INK4</i> locus / антисмысловая РНК в локусе <i>INK4</i>	<i>ANRIL</i>	rs564398	T > C	9p21.3
H19	<i>H19</i>	rs217727	G > A	11p15.5
Maternally Expressed gene 3 / Матерински экспрессируемый ген 3	<i>MEG3</i>	rs7158663	G > A	14q32.2
Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 / Транскрипт 1, связанный с метастазами аденокарциномы легких	<i>MALAT1</i>	rs3200401	C > T	11 q 13.1
Nuclear Enriched Abundant Transcript 1 / обильно обогащенный ядерный транскрипт 1	<i>NEAT1</i>	rs674485	G > A	11q13.1
Гены кодирующие белки, участвующие в регуляции липидного обмена				
Peroxisome proliferator- activated receptor gamma	<i>PPARG</i>	rs1801282	C > G	3p25.2

/ Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма				
PPARG Coactivator 1 Alpha / коактиватор 1- альфа - PPARG	<i>PGC-1α</i>	rs8192678	G > A	4p15.2
Гены кодирующие белки, участвующие в регуляции активности инсулина				
Insulin / Инсулин	<i>INS</i>	rs689	A > T	11p15.5
Insulin receptor substrate 1 / Субстрат 1 инсулинового рецептора	<i>IRS1</i>	rs1801278	G > A	2q36.3
Гены кодирующие белки, участвующие в регуляции аппетита				
Ghrelin / Грелин	<i>GHRL</i>	rs4684677	T > A	3p25.3
Growth hormone secretagogue receptor / Рецептор секретогена гормона роста	<i>GHSR</i>	rs572169	C > T	3q26.31
Leptin / лептин	<i>LEP</i>	rs7799039	G > A	7q32.1
Leptin receptor / Рецептор лептина	<i>LEPR</i>	rs1137101	A > G	1p31.3

2.2.2 Биохимический анализ показателей липидного и углеводного обмена

В ходе исследования были измерены показатели липидного и углеводного обмена в образцах крови. Концентрации общего холестерина определялись ферментативным методом CHOD-PAP, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определялись прямым методом, а холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) были определены по расчетному методу. Триглицериды (ТГ) измеряли ферментативным методом GPO-PAP. Все биохимические исследования проводились

на биохимическом анализаторе MIURA-200 с использованием реагентов производства «Вектор Бест». Кроме того, уровни циркулирующей глюкозы определялись гексокиназным методом, а уровни инсулина определялись методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов производства «DRG» (Германия) на автоматическом ИФА-анализаторе INFINITE-F50 (Tecan, Австрия).

2.2.3 Выделение геномной ДНК

Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводили методом термокоагуляции с использованием реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Россия), выполним следующих шагов:

1- 600 мкл цельной крови добавляли в микропробирку объемом 1,5 мл с защелкой, и маркировали микропробирку.

2- пробирку закрывали и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 минут. После центрифугирования кровь разделялась на плазму и форменные элементы. На поверхности форменных элементов наблюдался тонкий слой лейкоцитов белого цвета.

3- плазму осторожно удаляли с помощью пипетки, стараясь не захватить лейкоциты. Рекомендуется оставить немного плазмы, чтобы избежать потери клеток.

4- пробирку закрывали и выдержали при температуре -20°C в течение 1 часа до полного замораживания форменных элементов.

5- пробирку полностью оттаивали при комнатной температуре, потом добавляли реагент «ДНК-экспресс», объем которого соответствовал суммарному объему оставшихся форменных элементов и плазмы. Пробирку закрывали и тщательно перемешивали на вортексе.

6- пробирку помещали в предварительно нагретый термостат, установленный на 99°C , и выдерживали в течение 15 минут.

7- После охлаждения пробирку центрифугировали при 12000 об/мин в течение 1 минуты.

8- Надосадочную жидкость, содержащую раствор ДНК, переносили в чистую микропробирку.

2.2.4 Генотипирование полиморфных вариантов генов кандидатов

В исследовании случай-контроль проведен поиск ассоциаций ожирения в сочетании с инсулинорезистентностью или без инсулинорезистентности, в детской и подростковой популяции с полиморфными вариантами показаны в таблице 2. Генотипирования полиморфных локусов изученных генов были проведены на оборудовании амплификатора в режиме реального времени QuantStudio™ 5 (Applied Biosystems, США).

Детекция однонуклеотидных полиморфных вариантов генов *INS* (rs689), *LEP* (rs7799039), и *LEPR* (rs1137101) была проведена методом TaqMan ПЦР в реальном времени с использованием коммерческого набора реагентов "SNP-SHOT TwoStep 31.05.2021" (Литех, Москва) в соответствии с инструкцией производителя на анализаторе QuantStudio™ 5 (Applied Biosystems, США). В каждой постановке использовали отрицательный контроль и положительные контроли всех трех генотипов. При проведении исследования использовали каналы: HEX (Yellow) – Аллель 1, и FAM (Green) – Аллель 2.

Детекция полиморфных вариантов генов *ADIPOQ-AS* (rs2241766), *PPARG* (rs1801282), *PGC-1 α* (rs8192678) была проведена методом TaqMan ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих набор реагентов "NP-649-100 CFX-96" для rs2241766, "NP_514_100_QuantStudio" для rs1801282 и "NP_513_100_QuantStudio" для rs8192678 (Синтол, Москва), в соответствии с инструкцией производителя на анализаторе QuantStudio™ 5 (Applied Biosystems, США). В каждой постановке использовали отрицательный контроль и положительные контроли всех трех генотипов. При проведении исследования использовали каналы: FAM (Green) – Аллель 1, и VIC (Yellow) – Аллель 2.

Детекция полиморфных вариантов генов *ANRIL* (rs564398), *H19* (rs217727), *MEG3* (rs7158663), *MALAT1* (rs3200401), *NEAT1* (rs674485), *IRS1* (rs1801278), *GHRL* (rs4684677), и *GHSR* (rs572169) была проведена методом TaqMan ПЦР в реальном времени с использованием набора синтизированных специфических праймеров/зондов и 2.5x реакционная смесь для проведения ПЦР-PB (Кат. № М-428) (Синтол, Москва), на анализаторе QuantStudio™ 5 (Applied Biosystems, США). При подборе праймеров и зондов для полиморфных локусов (rs217727) *H19*, (rs3200401) *MALAT1*, (rs4684677) *GHRL* и (rs1801278) *IRS1* был проведён тщательный анализ релевантной литературы. Были выбраны проверенные и документированные в работах (Wieczorek et al., 2010; Yang et al., 2015; Hua et al., 2016; Li et al., 2016; Zhao et al., 2017; Wen et al., 2019) праймеры и зонды. Для полиморфных локусов (rs674485) *NEAT1*, (rs564398) *ANRIL*, (rs7158663) *MEG3* и (rs572169) *GHSR*, праймеры и зонды были разработаны диссертантом с использованием онлайн-инструментов для qPCR, таких как BIOSEARCH Technologies (<https://www.biosearchtech.com/support/tools/design-software/realtimedesign-software>), SIGMA-ALDRICH® OligoArchitect™ Online (<http://www.oligoarchitect.com>), eurofins Genomics (<https://eurofinsgenomics.eu/en/ecom/tools/qpcr-assay-design/>) и GeneScript (<https://www.genscript.com>). Каждый набор праймеров и зондов прошёл проверку на специфичность и эффективность с помощью браузеров Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) и UCSC In-Silico PCR (<https://genome-euro.ucsc.edu>), что обеспечило их точное нацеливание и специфичность к целевым последовательностям ДНК. Последовательности использованных специфических праймеров и зондов представлены в таблице 3. Инструкция по приготовлению реакционной смеси для каждого изучаемого полиморфного локуса представлены в таблице 4. В каждой постановке использовали пробирку без образца ДНК в качестве отрицательного контроля.

Таблица 3 - Последовательности специфических праймеров и зондов, использованных в экспериментах по генотипированию полиморфных локусов генов *ANRIL* (rs564398), *H19* (rs217727), *MEG3* (rs7158663), *MALAT1* (rs3200401), *NEAT1* (rs674485), *IRS1* (rs1801278), *GHRL* (rs4684677), и *GHSR* (rs572169) методом TaqMan ПЦР-PB

Ген (SNP)	Праймеры (5' – 3')		Зонды (5' – 3')	
<i>ANRIL</i> (rs564398)	прямой	GGCCTCAGTGGCACATACC	Аллель T	FAM- GACTTTCTTTGTGGTAGTTAGGG- BHQ-1
	обратный	GGTGTCCATGCTGTGATGATTC	Аллель C	ROX- GACTTTCTTTGCGGTAGTTAGGG- BHQ-2
<i>H19</i> (rs217727)	прямой	CAAAGAGACAGAAGGATGAAAAAGAA	Аллель G	FAM-TCAACCGTCCGCCG-BHQ-1
	обратный	CGGCGACTCCATCTTCATG	Аллель A	ROX-TCAACCGTCCACCGC-BHQ-2
<i>MEG3</i> (rs7158663)	прямой	GGATAGGGTTCCTAATGGCACAA	Аллель G	FAM- CCAGAGATAAAACGTCCTTCACGT- BHQ-1
	обратный	GATAGGCCCTGACCAGACA	Аллель A	ROX- CCAGAGATAAAACATCCTTCACGT- BHQ-2
<i>MALAT1</i> (rs3200401)	прямой	ATTTGGAGGGATGGGAG	Аллель C	FAM-GACTTCAGGTCTGTCTG-BHQ-1
	обратный	TTCTAATAGCAGCGGGAT	Аллель T	ROX-GACTTCAGGTTTGTCTG-BHQ-2
<i>NEAT1</i> (rs674485)	прямой	GAACCCACCTCCTGTGGC	Аллель G	FAM- GTGAGGGTGGTTGTCACAGTGG- BHQ-1
	обратный	ATGGGGAAATGGAGAGTCAGGG	Аллель A	ROX- GTGAGGGTGGTTATCACAGTGG- BHQ-2
<i>IRS1</i> (rs1801278)	прямой	CAGCCTGGCAGGAGAGCACTG	Аллель G	FAM-CACCTCCCGGGGCTGCTA- BHQ-1
	обратный	TCATGTAGTCACCCCGGCTGC	Аллель A	ROX-CACCTCCAGGGCTGCTA-BHQ- 2

<i>GHRL</i> (rs4684677)	прямой	CCAGAGGATGTCCTGAAGAAACTT	Аллель T	FAM- CTGCTGGTACTGAACCCCTGACAGC- BHQ1
	обратный	CCTGCCCTGCCTCCTAGTTC	Аллель A	ROX- CTGCTGGTACAGAACCCCTGACAGC- BHQ-2
<i>GHSR</i> (rs572169)	прямой	AAGGCCACGGCCCAGATG	Аллель C	FAM- GAAGATGACCAGCTTCACCCGC- BHQ-1
	обратный	CAAGGTGGTGGTCACCAAGGG	Аллель T	ROX- GAAGATGACCAGCTTCACTCGC- BHQ-2

Таблица 4 - Реакционная смесь для проведения генотипирования полиморфных локусов методом TaqMan ПЦР-РВ г

Реакционная смесь (25 µl)	<i>ANRIL</i>	<i>H19</i>	<i>MEG3</i>	<i>MALAT</i> <i>1</i>	<i>NEAT1</i>	<i>IRS1</i>	<i>GHRL</i>	<i>GHSR</i>
2,5х Реакционная смесь* (µl)	10	10	10	10	10	10	10	10
MgCl ₂ (µl)	0,5	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5
прямой праймер (µl)	1	0,5	1	0,5	1	1	1	1
обратный праймер (µl)	1	0,5	1	0,5	1	1	1	1
Зонд Аллеля 1 (µl)	0,5	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5
Зонд Аллеля 2 (µl)	0,5	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5
ddH ₂ O (µl)	6,5	8,5	6,5	8,25	6,5	6,5	6,5	6,5
ДНК (µl)	5	5	5	5	5	5	5	5
* содержит 2,5х ПЦР буфер Б (KCl, ТрисHCl (РН 8,8), 6,25 mM MgCl ₂), SynTaq ДНК-полимеразу, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20								

Для генотипирования rs564398 *ANRIL* программа ПЦР была установлена на 95 °С на 5 мин; затем следовали 40 циклов при 95 °С на 15 с и 59 °С на 40 с.

программа ПЦР для генотипирования rs217727 *H19* была установлена на 95 °C в течение 5 мин; затем следовали 40 циклов при 95 °C в течение 15 с и 60 °C в течение 40 с.

Для генотипирования rs7158663 *MEG3* программа ПЦР была: 95 °C на 5 мин; затем 40 циклов при 95 °C на 15 с и 60 °C на 60 с.

Для генотипирования генетического локуса rs3200401 гена *MALAT1* программа ПЦР была установлена при 95 °C на 10 мин; затем 40 циклов при 95 °C на 15 с и 60 °C на 90 с.

Для генотипирования rs674485 *NEAT1* программа ПЦР была: один цикл при 95 °C (5 мин); затем следовали 40 циклов при 95 °C (15 с) и 62 °C (60 с).

Для генотипирования rs1801278 *IRS1* программа ПЦР была установлена при 94 °C в течение 3 мин; затем следовало 40 циклов при 94 °C в течение 15 с и 63 °C в течение 40 с.

Для генотипирования rs4684677 *GHRL* программа ПЦР была установлена при 95 °C на 3 мин; затем 40 циклов при 95 °C на 15 с и 65 °C на 40 с.

Для генотипирования локуса rs572169 *GHSR* программа ПЦР была установлена при 95 °C в течение 5 мин; затем следовали 40 циклов при 95 °C в течение 15 с и 60 °C в течение 30 с.

Для подтверждения результатов генотипирования, было отобрано 10 % образцов случайным образом и были генотипированы в двух экземплярах. Для оценки воспроизводимости метода генотипирования был рассчитан коэффициент конкордантности между дубликатами образцов.

2.2.5 Биоинформатический анализ

Для оценки потенциального влияния альтернативных аллелей изученных полиморфных вариантов генов lncRNA кандидатов *ADIPOQ-AS* (rs2241766), *ANRIL* (rs564398), *H19* (rs217727), *MEG3* (rs7158663), *MALAT1* (rs3200401) и *NEAT1* (rs674485) на вторичную структуру соответствующих им транскриптов был проведен

биоинформатический анализ *in silico*. Этот анализ проводился с использованием веб-сервера RNAfold (<http://rna.tbi.univie.ac.at/cgi-bin/RNAWebSuite/RNAfold.cgi>). Кроме того, была использована база данных lncRNASNP2 (<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/lncRNASNP/>) для выявления изменений в сайтах связывания таргетных микроРНК, которые могли бы повлиять на взаимодействие исследуемых lncRNA с молекулами микроРНК при алтернативных аллелях исследуемых генетических вариантов.

2.2.6 Методы статистического анализа

Данные, полученные в ходе биохимического анализа и генотипирования, были проанализированы с помощью программного обеспечения GraphPad Prism, версия 8.0.1 (<https://www.graphpad.com>). Непрерывные данные были представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (means $\pm$ standard deviation (SD)) и проанализированы с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Равновесие Харди-Вайнберга (HWE) оценивали путем сравнения ожидаемых (теоретических) и эмпирических (наблюдаемых) частот генотипов в контрольной группе с помощью теста хи-квадрат (χ^2). Распределение категориальных параметров (генотипов и аллелей) среди исследуемых групп проанализировали с помощью теста Фишера. Ассоциации между генотипами или аллелями и риском ожирения рассмотрели путем расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) и значение p . Для минимизации вероятности ложноположительных результатов (ошибки первого рода) при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони, а значимость определялась путем сравнения p значений с скорректированным p -значением (p_{bonf}). Статистическая значимость была установлена при p значении $< p_{\text{bonf}}$. Для анализа изученных однонуклеотидных полиморфных локусов использовались три генетические модели: доминантная, рецессивная и аллельная (Horita, Kaneko, 2015). Анализ межгенных взаимодействий полиморфных вариантов проводился с помощью программы снижения размерности v.1.1.0

(Multifactor Dimensionality Reduction - MDR) (www.epistasis.org/mdr.html) (Leem, Park, 2017), которая используется для изучения межгенных взаимодействий при полигенных заболеваниях в исследованиях случай-контроль. Из полученных моделей была выбрана модель с наименьшей ошибкой предсказания и наибольшей воспроизводимостью. Мета-анализ проводился в соответствии с протоколом предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (Moher et al., 2009) с использованием программного обеспечения Review Manager 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020, <https://training.cochrane.org/>).

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В контексте рассмотрения ожирения как многофакторного полигенного заболевания, оказывается актуальным изучить межгенные взаимодействия различных генетических вариантов, в генах как кодирующих белки, так и генах длинных некодирующих РНК и выявить их роли в патогенезе ожирения. В данном исследовании случай-контроль, был проведен анализ для оценки ассоциаций генетических полиморфных вариантов с риском развития ожирения. Для этого были сформированы две группы сравнения: общая группа детей и подростков с ожирением, и контрольная группа с нормальным весом, различающихся по z-score ИМТ. Также был проведен анализ в подгруппах для выявления ассоциаций между полиморфными локусами и риском увеличения z-score ИМТ или инсулинорезистентности. Для формирования подгрупп, дети и подростки с ожирением были разделены на инсулинорезистентные (ИР) и инсулиночувствительные (ИЧ), основываясь на их значениях НОМА-IR. Для исследования межгенных взаимодействий между исследуемыми генетическими вариантами был проведен анализ уменьшения размерности (Multifactor dimensionality reduction – MDR). Биоинформатический анализ был применен для прогнозирования потенциального влияния альтернативных аллелей на вторичную структуру и функцию соответствующих транскриптов длинных некодирующих РНК. Интеграция полученных результатов в ходе исследования позволяет получить представление о роли и взаимодействии генетических вариантов генов кодирующих белки и генов длинных некодирующих РНК в патогенезе ожирения у групп детей и подростков Ростовской области.

3.1 Клинические характеристики исследуемой популяции

В таблице 5 приведены сводные клинические характеристики обследованных детей и подростков. Среднее значение возраст участников контрольной группы составило ($11,58 \pm 3,45$) в группе инсулиночувствительных (ИЧ) ($10,99 \pm 3,78$) и инсулинорезистентных (ИР) ($13,02 \pm 2,77$) лет. С помощью одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA) было проведено сравнение непрерывных данных биохимического анализа. Несмотря на заметные различия в уровнях липопротеина высокой плотности (ЛПВП) ($p = 0,0008$), липопротеина низкой плотности (ЛПНП) ($p = 0,0034$), липопротеина очень низкой плотности (ЛПОНП) ($p < 0,0001$) и триглицеридов (ТГ) ($p < 0,0001$) между группами, уровни общего холестерина в основном одинаковы ($p = 0,0501$). Уровни глюкозы ($p = 0,0411$) и инсулина ($p < 0,0001$) также различаются между группами, что оказывает существенное влияние на значения НОМА-IR ($p < 0,0001$) среди исследуемых групп.

Таблица 5 – Клинические характеристики детей и подростков участвующих в исследовании. Результаты дисперсионного анализа непрерывных биохимических параметров

Группы Параметры	Контроль n=50	ИЧ n=50	ИР n=50	<i>p</i>
возраст	$11,58 \pm 3,45$	$10,99 \pm 3,78$	$13,02 \pm 2,77$	
общий холестерин	$3,81 \pm 0,73$	$3,90 \pm 0,73$	$3,87 \pm 0,68$	0,05
ЛПВП	$1,38 \pm 0,35$	$1,31 \pm 0,35$	$1,26 \pm 0,38$	0,0008
ЛПНП	$2,14 \pm 0,58$	$2,13 \pm 0,64$	$1,94 \pm 0,58$	0,0034
ЛПОНП	$0,33 \pm 0,24$	$0,45 \pm 0,18$	$0,68 \pm 0,33$	$< 0,0001$
ТГ	$0,68 \pm 0,49$	$0,91 \pm 0,36$	$1,39 \pm 0,68$	$< 0,0001$
Глюкоза	$4,78 \pm 0,55$	$4,80 \pm 0,62$	$5,00 \pm 0,74$	0,04
Инсулин	$13,09 \pm 4,33$	$16,65 \pm 4,75$	$41,15 \pm 13,18$	$< 0,0001$
НОМА-IR	$2,79 \pm 1,00$	$3,57 \pm 1,19$	$9,27 \pm 3,78$	$< 0,0001$

Уровни ЛПВП и ЛПНП были выше в контрольной группе по сравнению с группой с ожирением. И наоборот, по сравнению с контрольной и инсулиночувствительной группами, в инсулинорезистентной группе были значительно выше концентрации ЛПОНП и ТГ. Концентрация инсулина и значения НОМА-IR значительно увеличивались от контрольной группы к инсулиночувствительной и более высокие уровни были зарегистрированы в инсулинорезистентной группе, таблица 5.

3.2 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов кандидатов при развитии ожирения и инсулинорезистентности

В ходе исследований нами были изучены 14 определенных генетических полиморфные локусов в генах длинных некодирующих РНК: антисмысловый адипонектин (*ADIPOQ-AS*, rs2241766), антисмысловая РНК в локусе *INK4* (*ANRIL*, rs564398), *H19* rs217727, матерински экспрессируемый ген 3 (*MEG3*, rs7158663), Транскрипт 1 связанный с метастазами аденокарциномы легких (*MALAT1*, rs3200401) и обильно обогащенный ядерный транскрипт 1 (*NEAT1*, rs674485), наряду с белок кодирующими генами участвующими в регуляции липидного обмена: Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма (*PPARG*, rs1801282) и коактиватор 1-альфа-*PPARG* (*PGC-1α*, rs8192678), активности инсулина: гены инсулина (*INS*, rs689) и субстрата 1 инсулинового рецептора (*IRS1*, rs1801278) и регуляции аппетита: гены грелина (*GHRL*, rs4684677), рецептора секретогена гормона роста (*GHSR*, rs572169), лептина (*LEP*, rs7799039) и рецептора лептина (*LEPR*, rs1137101), для оценки их ассоциации с риском развития ожирения и инсулинорезистентности в исследуемой группе детей и подростков. При анализе данных генотипирования, была применена поправка Бонферрони для минимизации статистических ошибок первого типа при множественных сравнениях (было проанализировано 14 полиморфных локусов). Суть поправки Бонферрони заключается в разделении исходного уровня значимости ($p\alpha = 0,05$) на число

изученных полиморфных локусов, которое в данном случае составило 14. Таким образом, различия считались статистически значимыми, если соответствующие им p -значения были ниже ($p_{\text{bonf}} = 0,00357$).

Данное направление позволяет выявить потенциальные биомаркеры для оценки риска заболеваний, что способствует ранней диагностике и разработке персонализированных стратегий профилактики и лечения.

3.2.1 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов длинных некодирующих РНК

В последнее время, роль некодирующей части генома человека, включая гены длинных некодирующих РНК (lncRNA), стала предметом интенсивных исследований, выявивших центральную роль lncRNA во многих физиологических и патологических состояниях (Manning et al., 2020). Было установлено, что lncRNA являются важными регуляторами в патогенезе ожирения, диабета 2ого типа и инсулинорезистентности (Alipoor et al., 2021; Yang et al., 2022; Rey et al., 2021). Были выявлены генетические полиморфные варианты в генах lncRNA, ассоциированные с риском развития ожирения и связанных фенотипов, с помощью проекта полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0001073).

В исследованной группе детей и подростков Ростовской области, был изучен полиморфный локус rs2241766 (T > G) гена антисмыслового адипонектина *ADIPOQ-AS*. Распределения генотипов TT, TG, GG генетического варианта rs2241766 в контрольной группе соответствовали: 86 %, 10 %, 4 %. Наблюдаемые частоты генотипов rs2241766 в контроле соответствовали ожидаемым значениями, и распределения генотипов rs2241766 находились в равновесии Харди-Вайнберга (HWE), как показано в таблице 6.

Таблица 6 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое (значение)	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	p
TT	41,5	43	1,07	0,58
TG	8	5		
GG	0,5	2		

Как показано в таблице 7, частота минорного аллеля G rs2241766 составила 9 % в контрольной группе проведенного нами исследования, и это меньше, чем его частота в общей популяции мира по данным 1000 геномов, которая составляет 15 %. Только частота в африканской популяции (4 %) была меньше, чем в нашем исследовании. Самая высокая частота аллеля G (30 %) была зарегистрирована в популяции Восточной Азии, рисунок 5.

Population genetics

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies

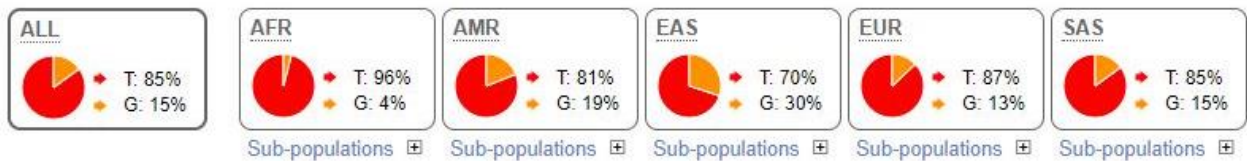


Рисунок 5 - Распределение полиморфного локуса rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* в разных популяциях мира
(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=3:186852603-186853603;v=rs2241766;vdb=variation;vf=91832476)

Распределения генотипов TT, TG, GG в группе с ожирения показали следующими 81 %, 17 %, и 2 %, достоверных различий не было выявлено при сравнении распределения частот генотипов в основной группе сравнения (с ожирением против контроля) ($p = 0,42$), Таблица 7. Гетерозиготный генотип TG не показал значительных различий в распределении по сравнению с гомозиготным генотипом мажорного аллеля TT ($p = 0,33$). Ассоциация между генотипами rs2241766 и риском развития ожирения была проанализирована при изучении трех генетических

моделей: доминантной (TG+GG vs. TT), рецессивной (GG vs. TT+TG) и аллельной (G vs. T). Не было выявлено никакой достоверной ассоциации при изучения трёх генетических моделей: доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,44 (0,57 - 3,65), $p = 0,50$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 0,49 (0,07 - 3,22), $p = 0,60$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 1,19 (0,54 - 2,79), $p = 0,84$).

Как представлено в таблице 7, генотипы TT, TG и GG полиморфного локуса rs2241766 распределились следующим образом: 78 %, 20 %, 2 %, и 84 %, 14 %, и 2 % в подгруппах детей и подростков с ожирением ИЧ и ИР, соответственно. В подгрупповом анализе, при сравнении группы с ожирением, чувствительной к инсулину, и контрольной группы, не было выявлено ассоциации между rs2241766 и риском увеличения z-score ИМТ, при доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,73 (0,64 - 4,50), $p = 0,44$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 0,49 (0,03 - 4,35), $p > 0,99$) или аллельной моделях (ОШ (95% ДИ) = 1,38 (0,58 - 3,28), $p = 0,64$). Аналогично не было показано значимой ассоциации между rs2241766 и инсулинорезистентностью при сравнении групп с ожирением, чувствительных к инсулину, и групп с ожирением, резистентных к инсулину, при доминантной (ОШ (95% ДИ) = 0,67 (0,24 - 1,95), $p = 0,61$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,05 - 19,35), $p = > 0,99$) и аллельной моделях (ОШ (95% ДИ) = 0,72 (0,30 - 1,72), $p = 0,64$), результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* в исследуемых группах

с ожирением vs. Контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,42	
TT	81 (81 %)	43 (86 %)	R^1	
TG	17 (17 %)	5 (10 %)	0,33	1,80 (0,67 - 4,70)
GG ²	2 (2 %)	2 (4 %)	0,60	0,49 (0,07 - 3,22)
TG+GG ³	19	7	0,50	1,44 (0,57 - 3,65)
Аллели				
T	179 (89,5 %)	91 (91 %)	R	
G ⁴	21 (10,5 %)	9 (9 %)	0,84	1,19 (0,54 - 2,79)
с ожирением ИЧ vs. Контроль				

	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	P	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,33	
TT	39 (78 %)	43 (86 %)	R ¹	
TG	10 (20 %)	5 (10 %)	0,26	2,20 (0,71 - 6,17)
GG ²	1 (2 %)	2 (4 %)	> 0,99	0,49 (0,03 - 4,35)
TG+GG ³	11	7	0,44	1,73 (0,64 - 4,50)
Аллели				
T	88 (88 %)	91 (91 %)	R	
G ⁴	12 (12 %)	9 (9 %)	0,64	1,38 (0,58 - 3,28)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	P	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,73	
TT	42 (84 %)	39 (78 %)	R ¹	
TG	7 (14 %)	10 (20 %)	0,59	0,65 (0,25 - 1,78)
GG ²	1 (2 %)	1 (2 %)	> 0,99	1,00 (0,05 - 19,35)
TG+GG ³	8	11	0,61	0,67 (0,24 - 1,95)
Аллели				
T	91 (91 %)	88 (88 %)	R	
G ⁴	9 (9 %)	12 (12 %)	0,64	0,72 (0,30 - 1,72)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, p - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, 95% доверительный интервал – ДИ,				

Адипонектин является пептидным гормоном, который секретируется белой жировой тканью и кодируется геном *ADIPOQ*. С противоположной нити гена *ADIPOQ* транскрибируется молекула длинной некодирующей РНК, называемой *ADIPOQ-AS* (Cai et al., 2018). Было установлено, что *ADIPOQ-AS* ингибирует адипогенез, регулируя трансляцию мРНК *ADIPOQ*, а также уровень и функцию адипонектина (Cai et al., 2018). *ADIPOQ-AS* более стабильна, чем мРНК *ADIPOQ*, поскольку период ее полувыведения составляет 10 ч, тогда как период полувыведения мРНК *ADIPOQ* - всего 4 ч. Во время адипогенной дифференцировки, *ADIPOQ-AS* транскрибируется и транслируется из ядра в цитоплазму, образует дуплекс lncRNA *ADIPOQ-AS* / мРНК *ADIPOQ* и подавляет ее трансляцию (Cai et al., 2018). Хорошо известно, что адипонектин играет роль в регуляции массы тела, окисления жирных кислот и уровня глюкозы в крови, а также повышает чувствительность к инсулину в органах, включая мышцы и печень (Косыгина, Васюкова, 2009; Gasbarrino et al., 2017; Fang, Judd, 2018).

Уровень адипонектина в крови значительно снижается при ожирении и отрицательно коррелируется с ИМТ, жировой массой тела и уровнем лептина в сыворотке крови (Kim et al., 2015). Генетические варианты влияют на уровень адипонектина в 40-70 % случаев (Zayani et al., 2017). Исследования GWAS связали многие полиморфных вариантов в этом локусе в том числе rs2241766, с предрасположенностью к развитию ожирения (Ling et al., 2009; Nguyen, 2020). Предыдущие исследования которые оценивали ассоциацию между rs2241766 и риском развития ожирения сообщили противоречивые результаты (Wu et al., 2014; Lu et al., 2014). С 2016 года, было проведено множество исследований случай-контроль, для изучения ассоциации между полиморфного локуса rs2241766 и риском ожирения, но результаты в различных этнических и региональных популяциях остаются противоречивыми. Например, корреляция была обнаружена в немецкой (Stumvoll et al., 2002) и бельгийской (Beckers et al., 2009), но не в шведской (Ukkola et al., 2003) и тайваньской (Yang et al., 2003) популяциях. В целях разрешения этого контрверза нами был проведен мета-анализ (Ammar et al., 2022a) в соответствии с протоколом предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) (Moher et al., 2009). Оригинальная релевантная литература, опубликованная с 2000 по 2022 год в следующих медицинских и клинических базах данных: NCBI, Elibrary, Cochrane library, Cyberleninka, Google Academy и Medline, были проанализированы. Поиск в базах данных проводился с использованием нескольких комбинаций ключевых слов (rs2241766, ожирение, инсулинорезистентность, жировая ткань, ADIPOQ, ADIPOQ-AS, метаболизм липидов и глюкозы). Статьи были включены в мета-анализ в соответствии со следующими критериями: (1) исследования типа случай-контроль, (2) посвященные ассоциации между rs2241766 и развитием ожирения, (3) частота генотипов и аллелей rs2241766 в группах с ожирением и контрольной группе были доступны, (4) в контрольной группе исследования соблюдалось равновесие Харди-Вайнберга (HWE). Конкретный возраст, пол или размер выборки не являлись критериями для включения.

Исследования исключались, если они: (1) были дубликатами, (2) не были исследованием типа "случай - контроль", (3) не были посвящены роли полиморфного варианта rs2241766 в ожирении (4) рассматривали другие заболевания, кроме ожирения, или другие полиморфные локусы, кроме rs2241766 (5) были обзорными статьями или мета-анализом, (6) не содержали ясной информации о генотипе rs2241766 среди случаев и контрольных групп, и такие данные не могли быть получены при контакте с авторами. Из каждого включенного исследования мы получили следующую информацию: фамилия первого автора, год публикации, исследуемая популяция, размер выборки (с ожирением / без ожирения), частота генотипов и аллелей rs2241766, метод генотипирования, источник контроля и критерии диагностики ожирения. Извлеченная информация из включенных исследований представлена в таблицах 8, 9. Анализ проводился с использованием программного обеспечения Review Manager (RevMan) версии 5.4.1, (The Cochrane Collaboration, 2020, <https://training.cochrane.org/>). Распределения генотипов анализировались с использованием следующих генетических моделей: доминантная (GG+TG vs. TT), рецессивная (GG vs. TT+TG), гомогенная аддитивная (GG vs. TT), гетерогенная аддитивная (GG vs. TG), гетерогенная аддитивная (TG vs. TT) и аллельная (G vs. T) (Horita, Kaneko, 2015). Межисследовательская гетерогенность была проверена с помощью теста I^2 в соответствии с критериями Кокрановского справочника (<https://handbook-5-1.cochrane.org/>): Значение I^2 варьируется между (1) $I^2 = 0 - 25 \%$, отсутствие гетерогенности, (2) $I^2 = 25 - 50 \%$, умеренная гетерогенность, (3) $I^2 = 50 - 75 \%$, высокая гетерогенность и (4) $I^2 = 75 - 100 \%$, очень высокая гетерогенность. Если значение p для гетерогенности было $> 0,1$ и $I^2 < 50 \%$, использовалась модель с фиксированным эффектом для оценки ОШ, иначе была выбрана модель с рандомизированным эффектом. В результате первоначального поиска в базе данных было получено 1272 потенциально релевантных статьи, рисунок 6. После скрининга названий и аннотаций 1176 исследований были исключены по следующим причинам: 176 исследований дублировали друг друга и сообщали

одинаковые результаты ассоциации между rs2241766 и риском ожирения, 16 были обзорными статьями, 978 исследований не имели отношения к вышеуказанному анализу, сообщали об экспериментах на животных моделях или не были исследованиями "случай - контроль", а 6 исследований были мета-анализом. Далее для дальнейшего полнотекстового прочтения осталось 96 исследований. 42 статьи были удалены, поскольку они не были посвящены корреляции между rs2241766 и ожирением, а 39 исследований не предоставляли ясной информации о частоте генотипов в группах. Следовательно, только 15 статей (с 18 исследованиями) были оставлены для статистического мета-анализа (Bouatia-Naji et al., 2006; Beckers et al., 2009; Beebe-Dimmer et al., 2010; Park et al., 2011; Boumaiza et al., 2011; Guzman-Ornelas et al., 2012; Mackawy, 2013; Peralta Romero et al., 2015; Zayani et al., 2017; Kasap et al., 2018; Elghazy et al., 2019; Barliana et al., 2019; Ergören et al., 2019; Zahary et al., 2020; Zhu et al., 2021), таблица 8.

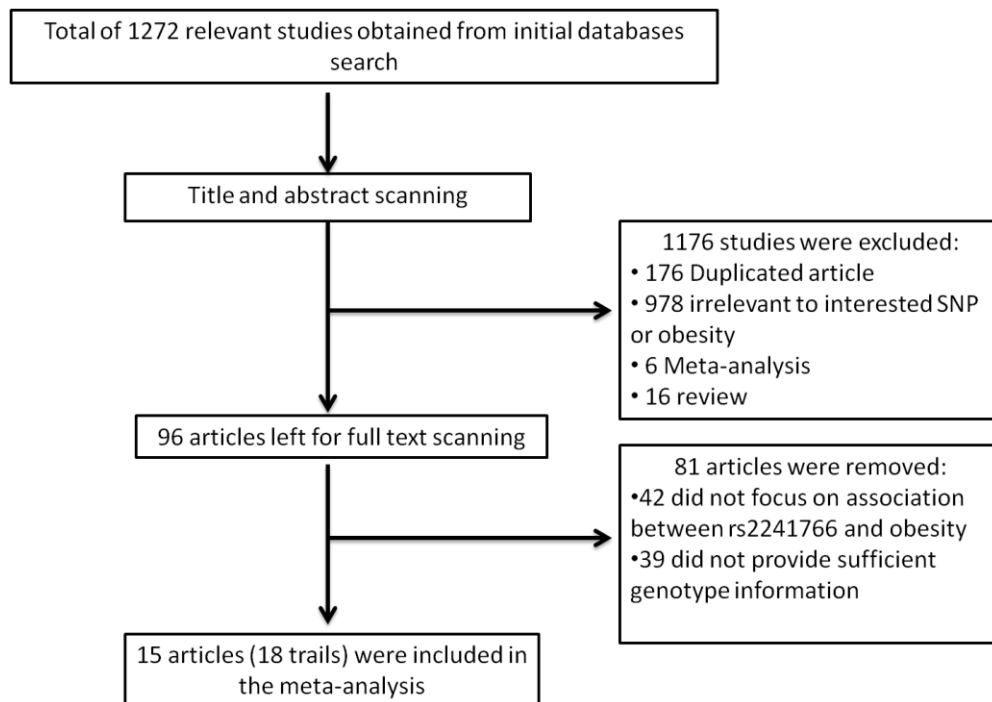


Рисунок 6 - Схема критериев включения / исключения, использованных в мета-анализе для оценки ассоциации между rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* с риском развития ожирения (Ammar et al., 2022a)

Таблица 8 - Включенные исследования в мета-анализ для оценки ассоциации между rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* с риском развития ожирения

Первый автор, год	Популяция	Размер выборки		Генотипы						Частота встречаемости аллелей			
		случай*	контроль	T/T		T/G		G/G		T		G	
				случай	контроль	случай	контроль	случай	контроль	случай	контроль	случай	контроль
Bouatia-Naji, 2006	Французская 1	470	563	344	421	117	131	9	11	805 (0,86)	973 (0,86)	135 (0,14)	153 (0,14)
Bouatia-Naji, 2006	Французская 2	629	695	468	536	147	144	14	15	1083 (0,86)	1216 (0,87)	175 (0,14)	174 (0,12)
Beckers, 2009	Бельгийская	223	87	180	59	38	24	5	4	398 (0,89)	142 (0,82)	48 (0,11)	32 (0,18)
Beebe-Dimmer, 2010	Афроамериканцы	104	226	93	204	10	21	1	1	196 (0,94)	429 (0,95)	12 (0,06)	23 (0,05)
Park, 2011	Корейцы G1	55	71	32	40	22	20	1	11	86 (0,78)	100 (0,70)	24 (0,22)	42 (0,30)
Park, 2011	Корейцы G2	131	160	78	96	48	49	5	15	204 (0,78)	241 (0,75)	58 (0,22)	79 (0,25)
Park, 2011	Корейцы G3	259	272	154	147	93	100	12	25	401 (0,77)	394 (0,72)	117 (0,23)	150 (0,28)
Boumaiza, 2011	Тунис	160	169	104	105	48	56	8	8	256 (0,80)	266 (0,79)	64 (0,20)	72 (0,21)
Guzman-Ornelas, 2012	Мексиканская	154	88	101	54	45	28	8	6	247 (0,80)	136 (0,77)	61 (0,20)	40 (0,23)
Mackawy, 2013	Саудовская	54	46	40	35	10	8	4	3	90 (0,83)	78 (0,85)	18 (0,17)	14 (0,15)
Peralta Romero, 2015	Мексиканская	724	745	464	476	217	214	20	27	1145 (82)	1166 (81)	257 (18)	268 (19)
Zayani, 2017	Тунис	721	400	443	251	244	123	34	26	1130 (0,78)	625 (0,78)	312 (0,22)	175 (0,22)

Kasap, 2018	Турецкая	268	185	208	132	51	43	8	8	467 (87, 50)	307 (83, 90)	67 (12, 50)	59 (16, 10)
Elghazy, 2019	Египетская	100	100	25	31	62	63	13	3	112 (0,5 6)	125 (0,6 4)	88 (0,4 4)	69 (0,3 6)
Barliana, 2019	Индонезийская	55	54	32	27	22	26	1	1	86 (0,7 8)	80 (0,7 4)	24 (0,2 2)	28 (0,2 6)
Ergören, 2019	Турецкая	100	100	60	56	32	36	8	8	152 (0,7 6)	148 (0,7 4)	48 (0,2 4)	52 (0,2 6)
Zahary, 2020	Малайзийская	49	74	19	72	23	1	7	1	61 (0,6 2)	145 (0,9 8)	37 (0,3 8)	3 (0,0 2)
Zhu, 2021	Китайская	130	336	73	165	46	142	11	29	192 (0,7 4)	472 (0,7 0)	68 (0,2 6)	200 (0,3 0)
* группа с ожирением													

Включенные исследования с 2000 по 2022 год содержали 8700 участников (4362 с ожирением и 4338 контроль) и были проведены в различных популяциях и этнических группах: 3 исследования в корейской популяции (Park et al., 2011), по 2 исследования в турецкой (Kasap et al., 2018; Ergören et al., 2019), тунисской (Boumaiza et al., 2011; Zayani et al., 2017), французской (Bouatia-Naji et al., 2006) и мексиканской (Guzman-Ornelas et al., 2012; Peralta Romero et al., 2015) популяциях. По 1 исследованию было проведено в бельгийской (Beckers et al., 2009), афроамериканской (Beebe-Dimmer et al., 2010), саудовской (Mackawy, 2013), ханьской (Zhu et al., 2021), индонезийской (Бандунг) (Barliana et al., 2019), малайзийской (Zahary et al., 2020) и египетской (Elghazy et al., 2019) популяциях, как показано в таблице 8. В 8 исследованиях контрольные группы были выбраны из популяций, в 9 - из больниц и в 1 - из оздоровительного центра. Методы генотипирования, которые использовались во включенных исследованиях, были следующими: 8 исследований использовали ПЦР-РФЛП, 4 исследования использовали TaqMan SNP Genotyping Assay, 3 исследования использовали SNP-IT™ (SNP-Identification Technology), и 1 исследование использовало каждый из следующих методов: ПЦР с тетрапраймерной

системой амплификации рефрактерных мутаций (тетра ARMS-PCR), система амплификации рефрактерных мутаций и ациклопрайм-флуоресцентная поляризационная детекция SNP. Критерии диагностики ожирения варьировались в разных исследованиях, но все они зависели от комбинации измерения ИМТ плюс цикличности талии и других биохимических анализов липидного профиля (ЛП), уровня глюкозы, артериального давления (АД) и уровня инсулина в крови. Исследования классифицировали людей в соответствии с их ИМТ по категориям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) следующим образом: (1) для взрослых неазиатского происхождения; контроль 18 - 25 кг/м², ожирение $\geq$ 30 кг/м², (2) для взрослых азиатского происхождения; контроль 18 - 23 кг/м², ожирение $\geq$ 25 кг/м², (3) для детей; контроль 5 - 85 перцентиль, ожирение > 95 перцентиль. Характеристики включенных исследований обобщены в таблице 9.

Таблица 9 - Выделенные данные из включенных исследований в мета-анализ для оценки ассоциации между rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* с риском развития ожирения

Первый автор, год	Критерии диагностики	Контроль	Метод генотипирования	HWE $P > 0.05$
Bouatia-Naji, 2006	ИМТ, глюкоз натошак	население	Taqman	✓
Beckers, 2009	ИМТ	Больница	АциклоПрим - обнаружение SNP с поляризацией флуоресценции	✓
Beebe-Dimmer, 2010	ИМТ	больница	TaqMan	✓
Park, 2011	ИМТ	Больница	SNP-IT™	✓
Boumaiza, 2011	ИМТ, липидный профиль	Больница	ПЦР-РФЛП*	✓
Guzman-Ornelas, 2012	ИМТ	население	ПЦР-РФЛП	✓
Mackawy, 2013	ИМТ, окружность талии, глюкоз	больница	ПЦР-РФЛП	✓

	натошак, липидный профиль, инсулин			
Peralta Romero, 2015	ИМТ, липидный профиль, инсулин	Оздоровительный центр	TaqMan	✓
Zayani, 2017	ИМТ, окружность тали, липидный профиль, глюкоз натошак	население	ПЦР-РФЛП	✓
Kasap,. 2018	ИМТ, липидный профиль, глюкоз натошак, инсулин	Больница	ПЦР-РФЛП	✓
Elghazy, 2019	ИМТ, липидный профиль	Больница	tetra ARMS-PCR	✓
Barliana, 2019	ИМТ, окружность тали, липидный профиль	население	Система амплификации рефрактерных мутаций	✓
Ergören, 2019	ИМТ, липидный профиль, глюкоз натошак	население	ПЦР-РФЛП	✓
Zahary, 2020	ИМТ, артериальное давление	население	ПЦР-РФЛП	
Zhu, 2021	ИМТ, артериальное давление, глюкоз натошак, липидный профиль, соотношение окружности тали к росту	население	ПЦР-РФЛП	✓
* ПЦР-РФЛП: метод полимеразной цепной реакции рестриktionного полиморфизма длины фрагмента				

18 исследований были проанализированы с использованием различных моделей. Гетерогенность включенных статей в соответствии с генетическими моделями выражалась значениями I^2 и p . Рандомизированная модель использовалась

для высокой гетерогенности, а фиксированная модель - для низкой гетерогенности среди включенных исследований. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Проверка гетерогенности включенных исследований по показателям I^2 и p , модели анализа в соответствии с степенью гетерогенности

Генетическая модель	I^2	p	модели анализа
Доминантная (GG + GT Vs.TT)	61 %	0,0004	Рандомизированная
Рецессивная (GG vs. GT + TT)	30 %	0,11	фиксированная
Аддитивная гомозиготная (GG vs.TT)	39 %	0,04	Рандомизированная
Аддитивная гетерозиготная (GG vs.TG)	7 %	0,37	фиксированная
Аддитивная гетерозиготная (TG vs.TT)	48 %	0,01	Рандомизированная
Аллельная (G vs.T)	66 %	< 0,0001	Рандомизированная

Полученные результаты представлены в виде ффореест диаграмм, рисунки 7-9. Результаты данного мета-анализа не выявили ассоциации между rs2241766 и риском развития ожирения (ОШ = 0,97, 95% ДИ: [0,82, 1,14], $p = 0,68$), (ОШ = 0,82, 95% ДИ: [0,66, 1,02], $p = 0,07$), (ОШ = 0,95, 95% ДИ: [0,82, 1,11], $p = 0,53$) при доминантной, рецессивной и аллельной моделях соответственно. В ходе анализа подгрупп было выявлено, что в группе арабской популяции (тунисцы, египтяне и саудовцы) с ожирением наблюдается более высокое распределение аллелей риска, но статистическая значимость этих результатов не была подтверждена (ОШ = 1,05, 95% ДИ: [0,86, 1,29], ОШ = 1,25, 95% ДИ: [0,57, 2,76], ОШ = 1,04, 95% ДИ: [0,88, 1,22]) в доминантной, рецессивной и аллельной моделях соответственно. Другой подгрупповой анализ, включающий население африканского происхождения, также было показано более высокое распределение аллелей риска rs2241766 в группах с ожирением, но без значимой достоверности (ОШ = 1,05, 95% ДИ: [0,86, 1,29], ОШ = 1,36, 95% ДИ: [0,56, 3,30], ОШ = 1,04, 95% ДИ: [0,88, 1,22]) в доминантной, рецессивной и аллельной моделях соответственно. Анализ результатов показал, что минорный аллель G и гомозиготный генотип GG полиморфного локуса rs2241766 были более распространены у лиц с ожирением по сравнению с людьми с нормальным

весом в африканской популяции, независимо от того, являются ли они выходцами из арабских стран или нет.

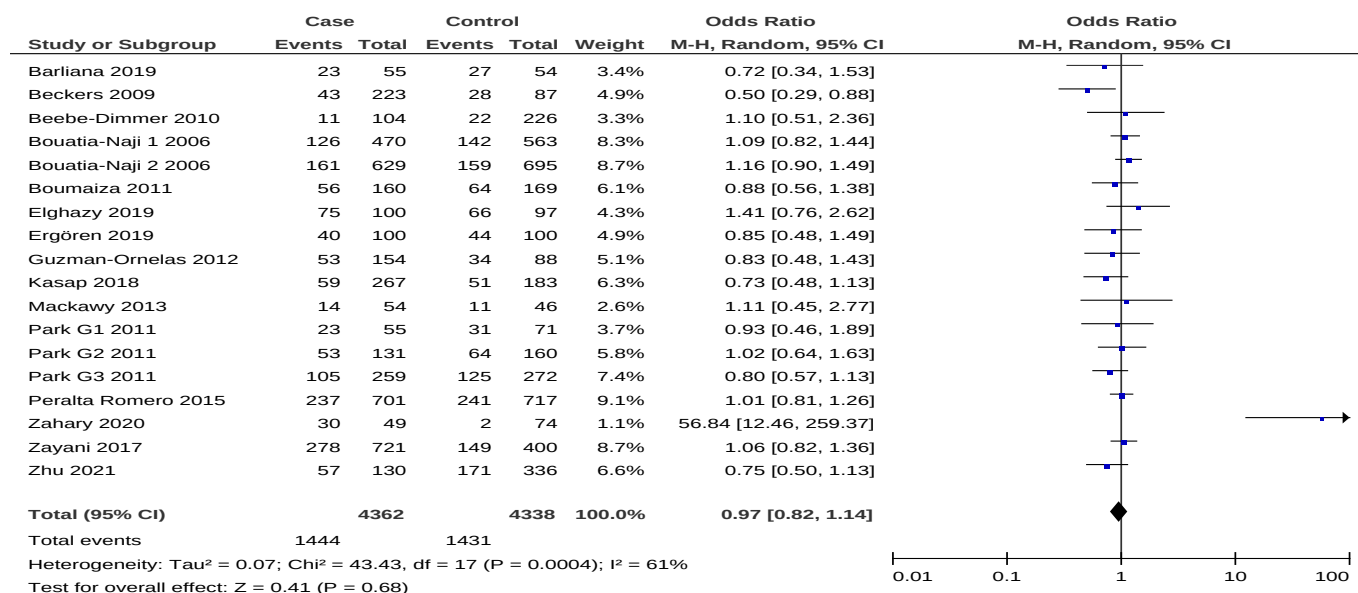


Рисунок 7 - Форрест график мета-анализа ассоциации между полиморфным локусом rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* и риском ожирения с использованием доминантной модели

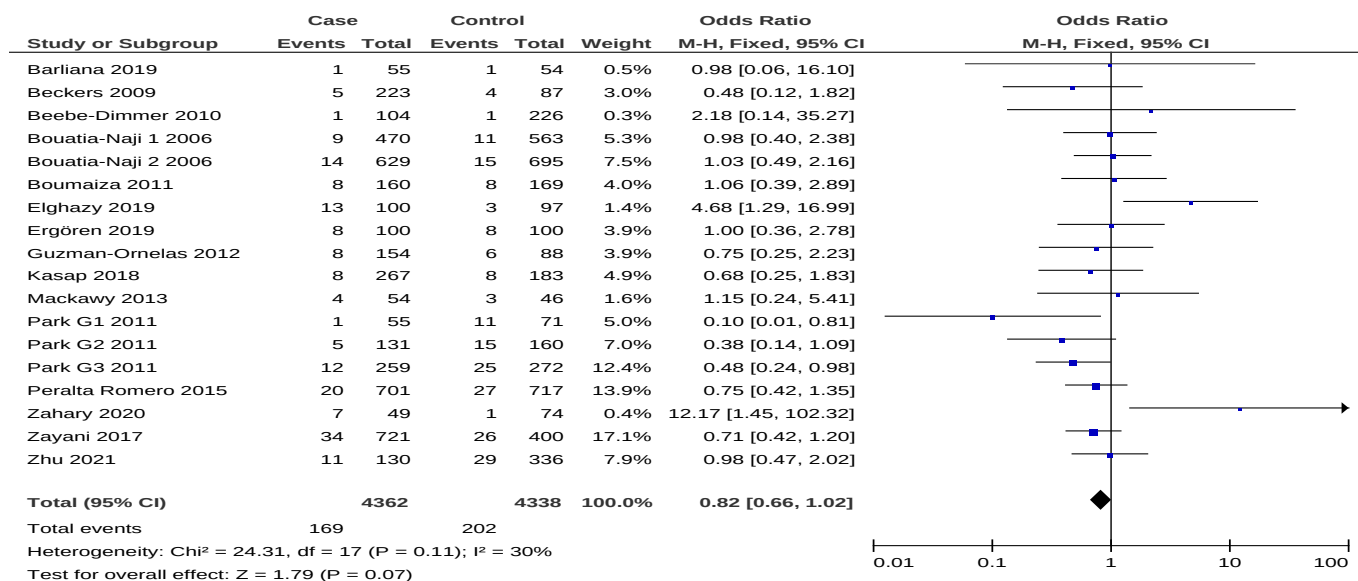


Рисунок 8 - Форрест график мета-анализа ассоциации между полиморфным локусом rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* и риском ожирения с использованием рецессивной модели

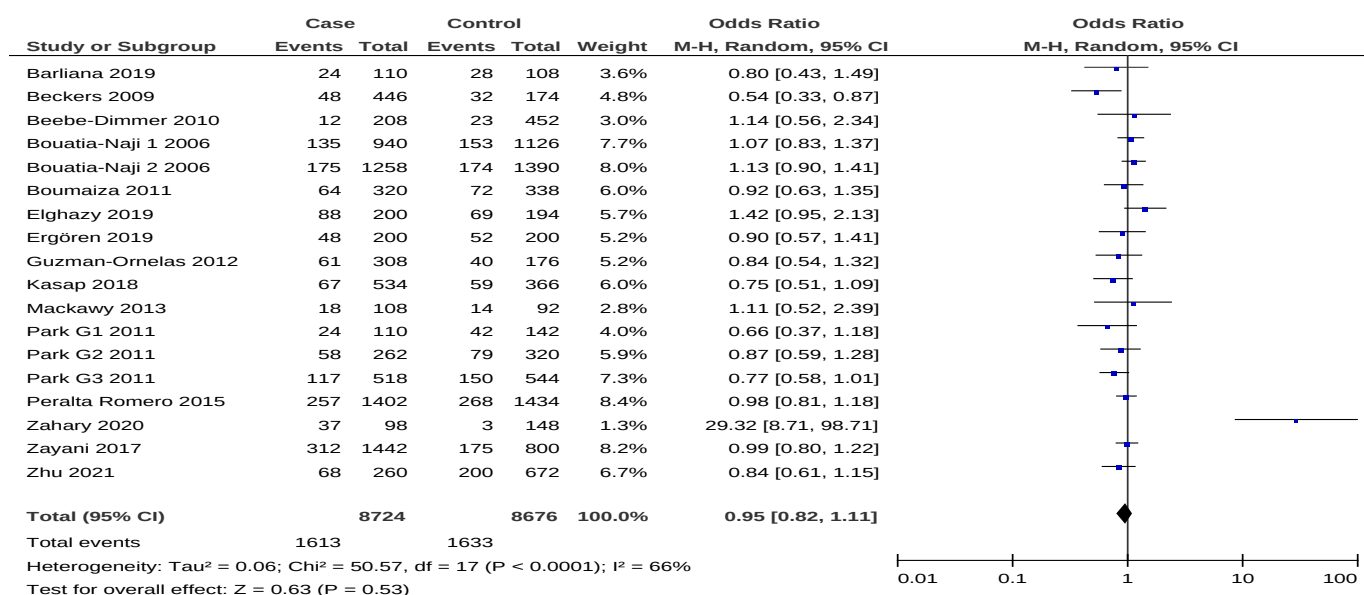


Рисунок 9 - Форрест график мета-анализа ассоциации между полиморфным локусом rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* и риском ожирения с использованием аллельной модели (G vs. T)

Независимо от возрастного диапазона исследуемой популяции, полученные нами результаты в исследовании случай-контроль совпали с результатами мета-анализа, которые показали, что полиморфный локус rs2241766 не вносит вклад в предрасположенность к ожирению. Ассоциация rs2241766 с ожирением изучалась ранее, например, один метаанализ показал, что генотип GG rs2241766 ассоциирован с повышенным риском ожирения (Wu et al., 2014). Противоречия сохраняются, поскольку в других исследованиях, проведенных в тех же популяциях, поиск не выявил ассоциаций между rs2241766 и риском ожирения (Lu et al., 2014). При интерпретации результатов было обсуждено несколько ограничений. Во-первых, хотя в исследование включены различные популяции, другие этнические группы не были проанализированы. Во-вторых, не было стандартного критерия для диагностики ожирения. В-третьих, некоторые исследования включали лишь небольшие по объему выборки. В-четвертых, не было изучено взаимодействие генов между собой и с факторами окружающей среды.

Одновременная локализация полиморфного локуса rs2241766 в экзонах как смысловой мРНК, так и антисмысловой lncRNA повышает вероятность того, что вариант является функциональным и может напрямую влиять на экспрессию или функцию соответствующих генов, хотя механизм до сих пор неясен. Есть предположения, что rs2241766 связан со снижением уровня адипонектина плазмы, что приводит к развитию ожирения и дисфункции инсулина (Ji et al., 2018; Elghazy et al., 2022). Проведен нами биоинформатический анализ показал, что замена с Т на G в rs2241766 гена *ADIPOQ-AS* приводит к изменению минимальной свободной энергии (MFE) с - 84,80 до - 86,40 ккал/моль, что вызывает значительные термодинамические изменения в структурах РНК, как и было предсказано веб-сервером RNAfold. MFE вторичные структуры *ADIPOQ-AS* под действием альтернативных аллелей полиморфного варианта rs2241766 представлены на рисунке 10. Кроме того, при поиске в lncRNASNP2 было обнаружено, что rs2241766 приводит к изменениям во взаимодействующей функции lncRNA *ADIPOQ-AS* путем изменения некоторых сайтов связывания мишеней микроРНК. Например, rs2241766 может приобретать сайт связывания мишени hsa-miR-6076 и hsa-miR-6862-5p, hsa-miR-6797-3p и другие (http://bioinfo.life.hust.edu.cn/lncRNASNP#!/snp_info?snp=rs2241766).

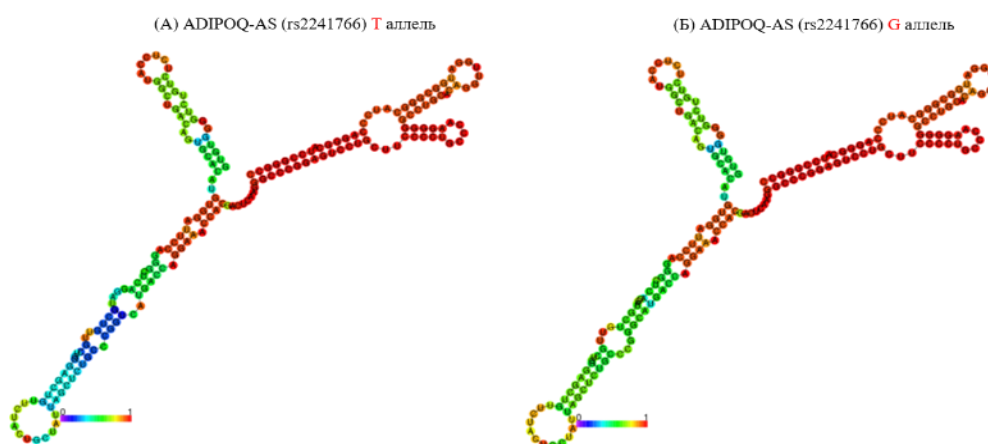


Рисунок 10 - Предсказанные MFE вторичные структуры lncRNA *ADIPOQ-AS* по аллелям rs2241766. (А) MFE вторичные структуры основного аллеля Т. (Б) MFE вторичные структуры минорного аллеля G

Следующее, нами был исследован генетический вариант rs564398 (T > C) гена антисмысловой РНК в локусе *INK4 (ANRIL)*. Генотипы полиморфного локуса rs564398 TT, TC, и CC распределялись в контрольной группе как: 48 %, 36 %, и 16 %, соответственно, это распределение соответствовало равновесию HWE, таблица 11.

Таблица 11 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs564398 гена *ANRIL* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	p
TT	21,78	24	0,77	0,68
TC	22,44	18		
CC	5,78	8		

В данном исследовании, частота минорного аллеля С полиморфного локуса rs564398 составила: 34 % в контрольной группе, таблица 12. Это превышает его частоту в общей популяции мира по данным 1000 геномов (18 %), но это было меньше, чем в Европейской популяции (41 %). Самая низкая частота была зарегистрирована в Африканской популяции (всего 1 %). В целом, из рисунка 11 видно, что частота rs564398 сильно отличается между популяциями.

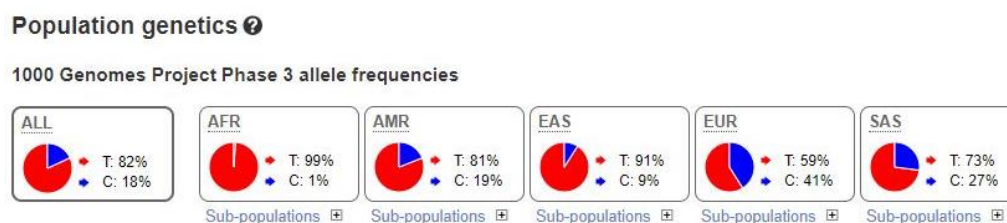


Рисунок 11 - Распределение полиморфного локуса rs564398 гена *ANRIL* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=9:22029048-22030048;v=rs564398;vdb=variation;vf=728908039)

Как показывает таблица 12, распределение генотипов TT, TC, и CC полиморфного локуса rs564398 в группе с ожирением было следующим: 11 %, 46 %, и 43 % соответственно. Принимая во внимание поправка Бонферрони ($p_{\text{bonf}} = 0,00357$),

была выявлена значимая ассоциация между rs564398 и риском развития ожирения у детей и подростков ($p < 0,0001$), результаты подтверждены при всех изученных генетических моделях: доминантной (ОШ (95% ДИ) = 7,47 (3,20 - 16,65), $p < 0,0001$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 3,96 (1,74 - 8,79), $p = 0,001$), и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 3,77 (2,25 - 6,13), $p < 0,0001$). Более того, распределение гетерозиготного генотипа ТС в общей группе с ожирением было в значительной степени выше чем распределение гомозиготного ТТ ($p = 0,0001$).

В анализе подгрупп была продемонстрирована ассоциация между rs564398 и повышенным z-score ИМТ ($p = 0,001$). Ассоциация была установлена при доминантной (ОШ (95% ДИ) = 5,67 (2,13 - 14,01), $p = 0,0004$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 2,79 (1,56 - 4,97), $p = 0,0006$) моделях, но не по рецессивной модели ($p = 0,10$). Не было выявлено ассоциации полиморфного локуса rs564398 с инсулинорезистентностью ($p = 0,08$). Отсутствие ассоциации было подтверждено при доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,87 (0,53 - 6,00), $p = 0,52$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 2,49 (1,08 - 5,63), $p = 0,04$), аллельной (ОШ (95% ДИ) = 1,88 (1,04 - 3,32), $p = 0,05$) моделях, таблица 12.

Таблица 12 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs564398 гена *ANRIL* в исследуемых группах

с ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			< 0,0001	
ТТ	11 (11 %)	24 (48 %)	R ¹	
ТС	46 (46 %)	18 (36 %)	0,0001	5,58 (2,30 - 14,05)
СС ²	43 (43 %)	8 (16 %)	0,001	3,96 (1,74 - 8,79)
ТС+СС ³	89	26	< 0,0001	7,47 (3,20 - 16,65)
Аллели				
Т	68 (34 %)	66 (66 %)	R	
С ⁴	132 (66 %)	34 (34 %)	< 0,0001	3,77 (2,25 - 6,13)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,001	

ТТ	7 (14 %)	24 (48 %)	R ¹	
ТС	27 (54 %)	18 (36 %)	0,002	5,14 (1,89 - 13,10)
СС ²	16 (32 %)	8 (16 %)	0,10	2,47 (0,99 - 6,50)
ТС+СС ³	43	26	0,0004	5,67 (2,13 - 14,01)
Аллели				
Т	41 (41 %)	66 (66 %)	R	
С ⁴	59 (59 %)	34 (43 %)	0,0006	2,79 (1,56 - 4,97)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,08	
ТТ	4 (8 %)	7 (14 %)	R ¹	
ТС	19 (38 %)	27 (54 %)	> 0,99	1,23 (0,31 - 4,17)
СС ²	27 (54 %)	16 (32 %)	0,04	2,49 (1,08 - 5,63)
ТС+СС ³	46	43	0,52	1,87 (0,53 - 6,00)
Аллели				
Т	27 (27 %)	41 (41 %)	R	
С ⁴	73 (73 %)	59 (59 %)	0,05	1,88 (1,04 - 3,32)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, p - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, 95% доверительный интервал – ДИ.				

В исследованиях полногеномного поиска ассоциаций не было показано прямой ассоциации между генетическими вариантами гена *ANRIL* и риском развития ожирения, но нами было показано, что есть ассоциация между rs564398 гена *ANRIL* и риском развития ожирения, в частности полиморфный локус rs564398 был ассоциирован с повышенным z-score ИМТ. Ген *ANRIL* имеет большое значение благодаря его способности регуляции экспрессии и функции кластера генов *CDKN2A/B*, которые участвуют в клеточной пролиферации и метаболическом гомеостазе (Gu et al., 2013; Kong et al., 2018b). Лилликроп и коллеги предлагали, что *ANRIL* можно рассматривать как геномный сайт для эпигенетического реагирования на факторы окружающей среды, которые приводят к ожирению, они продемонстрировали, что более низкое метилирование промотора *ANRIL* при рождении предсказывало более высокую жировую массу в возрасте 6 лет (Lillycrop et al., 2017). Более того, метилирование промотора *ANRIL* отрицательно коррелировало с ИМТ (Lillycrop et al., 2017). Другое исследование, проведенное Дайехом подтвердило, не в соответствии с нашими результатами, ассоциацию между rs564398 и

инсулином, поскольку они показали, что этот вариант связан с пониженным содержанием инсулина в бета-островках поджелудочной железы человека (Dayeh et al., 2013). Конг и соавт. выявили, что аллель риска С полиморфного варианта rs564398 при диабете снижает индекс пролиферации панкреатических β -клеток в ответ на стимуляцию глюкозой (Kong et al., 2018a). Также была показана тенденция носителей аллеля риска С rs564398 к снижению чувствительности к инсулину (Pascoe et al., 2007; Groenewoud et al., 2008). Это может объяснить ассоциацию между rs564398 и предрасположенностью к развитию сахарного диабета 2-го типа (СД2). Следует отметить, что ассоциация между rs564398 и СД2 сильно зависит от этнической принадлежности исследуемой группы, что была подтверждена проведенным нами мета-анализом (Ammar et al., 2022b), который проводился в соответствии со стандартом PRISMA (Moher et al., 2009). Поиск литературы был проведен в клинических базах данных: Google academy, NCBI, Cyberleninka, Elibrary, Cochrane и Medline в период с 1990 по 2021 год, с использованием ключевых слов (rs564398, rs564398 и диабет 2 типа, rs564398 ANRIL, генетические вариации ANRIL и диабет, CDKN2A/B и СД2, CDKN2A-AS, CDKN2A-AS и СД2). В результате было найдено 202 потенциально релевантные статьи. Исследования были включены, если: (1) исследования оценивали ассоциацию между rs564398 в гене *ANRIL* и развитием СД2, (2) распределение частот генотипов и аллелей rs564398 было представлено в исследовании, (3) распределение генотипов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Критерии исключения: (1) дублированные статьи, (2) в исследование не был изучен полиморфный локус rs564398, (3) исследование рассматривало другое заболевание, кроме сахарного диабета 2 типа, (4) обзорные статьи или мета-анализ, (5) исследования не показывали распределение частот генотипов или аллелей rs564398 в группе случай-контроль, рисунок 12. Соответственно, 192 исследования были исключены: 24 исследования были удалены из-за дублирования, 142 статьи были исключены после сканирования названия и аннотации, так как 131 из них не исследовали ассоциацию между rs7903146 и СД2, 7

статей были удалены, потому что не имели достаточных данных по теме, 5 исследований мета-анализа были исключены. Затем, 27 статей были исключены, так как в них не было приведено достаточно данных о частоте генотипов rs564398. В итоге 9 статей (включая 13 исследований) были включены в мета-анализе (Horikoshi et al., 2007; Scott et al., 2007; Horikawa et al., 2008; Cho et al., 2009; Cornelis et al., 2009; Xu et al., 2010; Pechlivanis et al., 2010; Hotta et al., 2012; Wang et al., 2018), таблица 13.

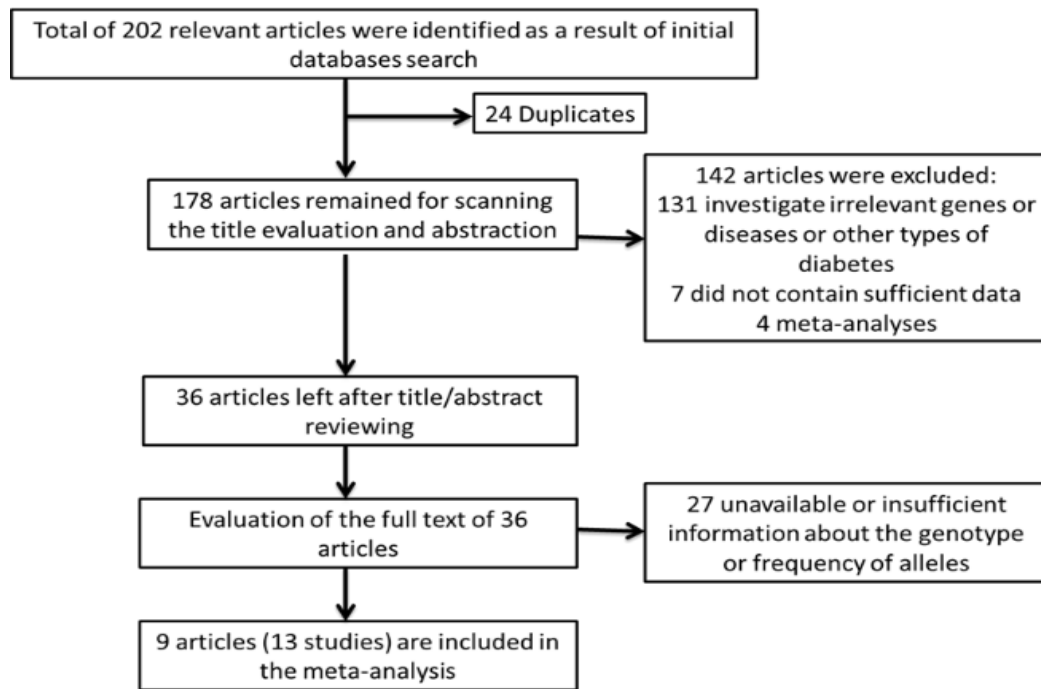


Рисунок 12 - Схема критериев включения / исключения, использованных в мета-анализе для оценки ассоциации между rs564398 гена *ANRIL* с риском развития сахарного диабета второго типа (Ammar et al., 2022b)

Таблица 13 - Включенные исследования в мета-анализ для оценки ассоциации между rs564398 гена *ANRIL* с риском развития сахарного диабета 2ого типа

Первый автор, год	Популяция	Размер выборки		Генотипы						Частота встречаемости аллелей			
		СД 2*	контроль	T/T		T/C		C/C		T		C	
				СД 2	контроль	СД 2	контроль	СД 2	контроль	СД 2 (%)	контроль (%)	СД 2 (%)	контроль (%)
Horikawa, 2008	Японская	1921	1622	1342	1122	482	416	47	41	3166 (0,85)	2660 (0,84)	576 (0,15)	498 (0,16)
Horikoshi, 2007	Японская	864	864	609	623	221	207	31	25	1439 (0,84)	1453 (0,85)	283 (0,16)	257 (0,15)
Cho, 2009	Корейская	869	632	653	485	189	132	19	15	1495 (0,87)	1102 (0,87)	227 (0,13)	162 (0,12)
Scott, 2007	Французская	3295	3595	1323	1343	1400	1659	418	548	4046 (0,64)	4345 (0,61)	2236 (0,36)	2755 (0,39)
Scott, 2007	Французская	937	1,000	362	394	416	416	126	131	1140 (0,63)	1204 (0,64)	668 (0,37)	678 (0,36)
Scott, 2007	Австрийская	504	753	160	235	190	328	85	119	510 (0,59)	798 (0,58)	360 (0,41)	566 (0,41)
Scott, 2007	Израильская	521	423	251	271	220	190	49	34	722 (0,69)	732 (0,74)	318 (0,31)	258 (0,26)
Scott, 2007	Марокканская	577	552	323	243	170	148	23	28	816 (0,79)	634 (0,76)	216 (0,21)	204 (0,24)
Cornelis, 2009	Американская	2809	3501	996	1149	1279	1659	440	570	3271 (0,60)	3957 (0,57)	2159 (0,40)	2799 (0,41)
Ху, 2010	китайская	80	670	52	528	13	128	2	7	117 (0,87)	1184 (0,89)	17 (0,13)	142 (0,11)
Wang, 2018	китайская	480	530	50	110	200	220	230	200	300 (0,42)	440 (0,42)	660 (0,58)	620 (0,58)

										(0,3 1)		(0,6 9)	
Hotta, 2012	Японска я	353	926	26 6	659	97	245	8	22	629 (0,8 5)	1563 (0,84)	113 (0,1 5)	289 (0,16)
Pechliva nis, 2010	Немецка я	768	3581	27 0	1188	36 6	1759	13 2	634	906 (0,5 9)	4135 (0,58)	630 (0,4 1)	3027 (0,42)
*Группа с сахарным диабетом второго типа													

Всего для исследования был отобран 31741 участник (13510 случаев и 18231 контроля). Из 13 отобранных исследований 3 были проведены в японской популяции, 2 - во французской, 2 - в китайской, и по одному исследованию в каждой из следующих популяций: Корея, Австралии, Израиле, Америке, Марокко и Германии, Таблица 13. В 9 исследованиях контрольные группы были отобраны из общей популяции, а в 4 - из больниц. Для генотипирования в 6 исследованиях использовался метод массивов, в 3 - метод TaqMan, в 1 - SNPshot, в 1 - BeadChips, в 1 - ПЦР-РФЛП и в последнем генотипирование проводилось с помощью Invader® assay (структурно-специфическая лоскутная эндонуклеаза). В 8 исследованиях использовали критерии диагностики диабета согласно ВОЗ, 1 исследование использовало критерии ADA (Американской диабетической ассоциации) и 1 исследование - критерии Третьей международной конференции семинара по GMD (Metzger, 1991), 1 исследование тестировало толерантность к глюкозе с использованием теста ПГТТ (пероральный глюкозотолерантный тест), 1 исследование использовало критерии, выпущенные Японским комитетом по диагностическим критериям метаболического синдрома в апреле 2005 года (Matsuzawa, 2005) и последнее исследование использовало собственные специфические predetermined критерии (Pechlivanis et al., 2010). Извлеченные данные из включенных исследований представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Выделенные данные из включенных исследований в мета-анализ для оценки ассоциации между rs564398 гена *ANRIL* с риском развития сахарного диабета второго типа

Первый автор, год	Критерии диагностики	Контроль	Метод генотипирования
Cho, 2009	GMD	население	TaqMan
Cornelis, 2009	ADA	население	Array
Horikawa, 2009	ВОЗ	Больница	TaqMan
Horikoshi, 2009	ВОЗ	население	Taqman
Xu, 2010	ВОЗ	население	SNPshot®
Scott, 2007	ВОЗ	население	Array
Wang, 2018	ПГТТ	Больница	PCR-RFLP
Hotta, 2012	критерии японского комитета	Больница	Invader® assay uses a structure-specific flap endonuclease (FEN)
Pechlivanis, 2010	специфические критерии	Больница	Array (iPLEX Gold assay)

Ассоциация между rs564398 и диабетом оценивалась путем изучения нескольких генетических моделей: доминантной (CC+CT vs. TT), рецессивной (CC vs. TT+CT), аддитивной (CT vs. CC), аддитивной (TC vs. TT) и аллельной модели (C vs. T) (Horita et al., 2015). Статистический анализ проводился с помощью программы Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020) (<https://training.cochrane.org/>). Для оценки силы ассоциации между rs564398 и СД2 использовались отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для оценки гетерогенности использовали тест I^2 и значение p в соответствии с критериями Кокрановского справочника (<https://handbook-5-1.cochrane.org/>): Выявлена гетерогенность включенных исследований по доминантной модели, $I^2 = 72 \%$, $P = 0,0001$. В связи с высокой гетерогенностью между различными исследованиями ($I^2 = 0,72$) мета-анализ был проведен с использованием модели рандомизированного эффекта. С другой стороны, неоднородность включенных исследований по рецессивной модели составила $I^2 = 51 \%$, $P = 0,02$, существует неоднородность ($I^2 = 0,51$), также была использована рандомизированная модель для анализа. Для аддитивной модели (TC vs. CC) $I^2 = 0 \%$, $P = 0,59$, использовали модель

с фиксированным эффектом, так как гетерогенность не выявлена. По аддитивной модели (ТС vs. ТТ) $I^2 = 59\%$, $P = 0,003$ и аллельной модели (С vs. Т) $I^2 = 76\%$, $P = 0,00001$ была показана высокая гетерогенность, поэтому использовали модель с рандомизированным эффектом. Значение $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

Полученные данные представлены в виде форрест графиков в рисунках 13-15. Как показывают результаты мета-анализа, полиморфный вариант rs564398 не ассоциирован с риском развития СД2 (ОШ = 1,01, 95% ДИ: [0,92, 1,12], $p = 0,79$), (ОШ = 1,03, 95% ДИ: [0,91, 1,17], $p = 0,64$), (ОШ = 1,02, 95% ДИ: [0,94, 1,11], $p = 0,61$) при исследовании доминантной, рецессивной и аллельной моделей соответственно. При проведении подгруппового анализа для различных этнических групп было выявлено, что полиморфный локус rs564398 более распространен среди пациентов СД2 в некоторых популяциях, таких как китайская, израильская, французская, японская, корейская и австрийская. Однако различия в распределении не достигли статистической значимости.

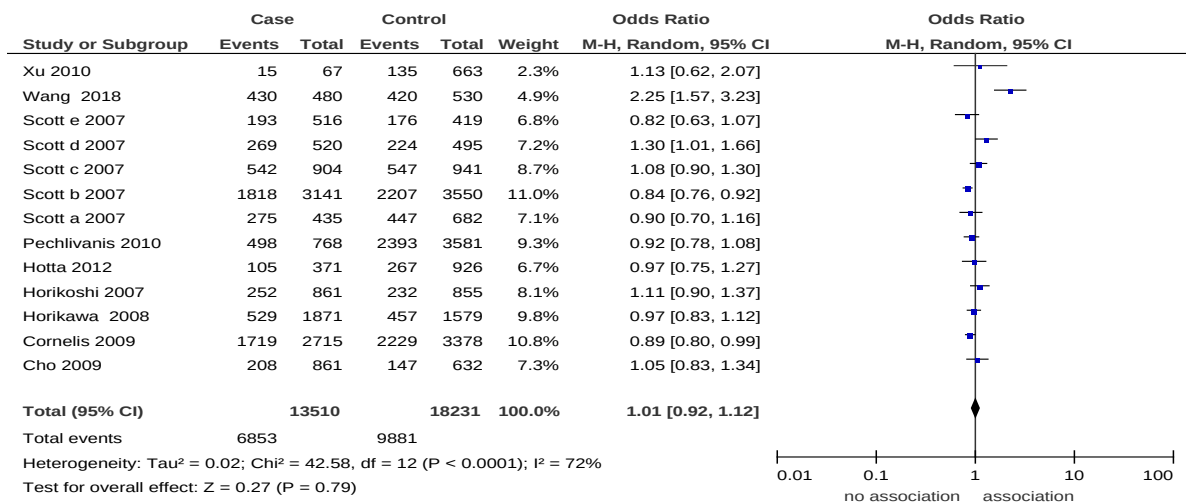


Рисунок 13 – Форрест график мета-анализа ассоциации между полиморфным вариантом rs564398 гена *ANRIL* и риском развития сахарного диабета второго типа с использованием доминантной модели

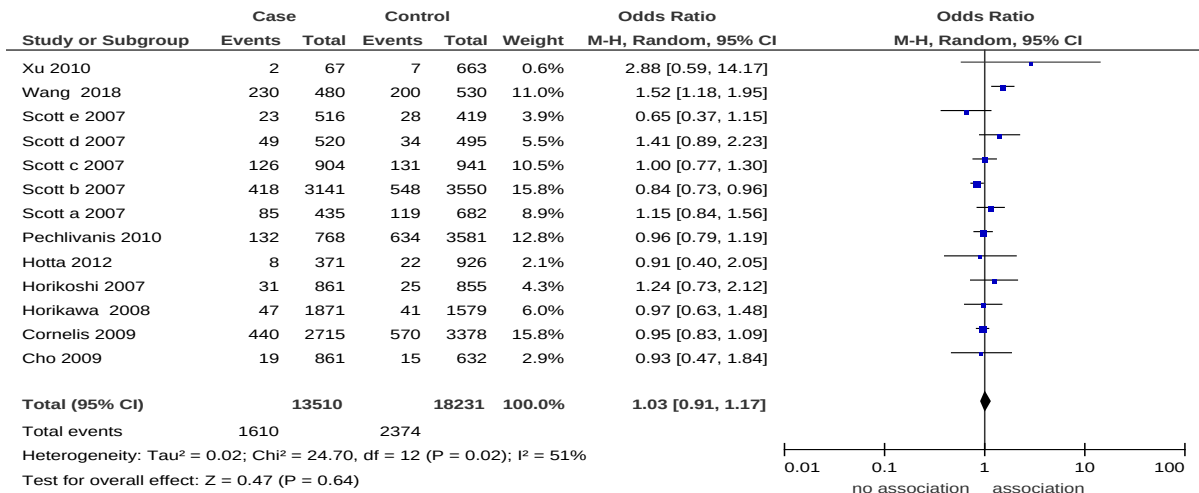


Рисунок 14 - Форрест график мета-анализа ассоциации между полиморфным вариантом rs564398 гена *ANRIL* и риском развития сахарного диабета второго типа с использованием рецессивной модели

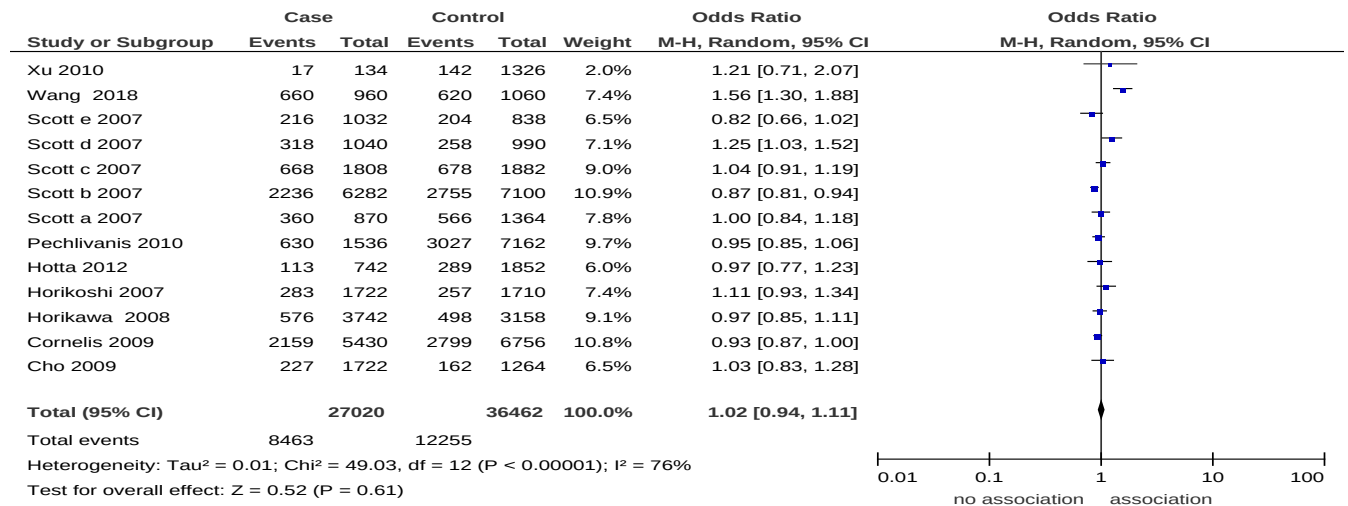


Рисунок 15 - Форрест график мета-анализа ассоциации между полиморфным вариантом rs564398 гена *ANRIL* и риском развития сахарного диабета второго типа с использованием аллельной модели (C vs. T)

ANRIL является сложным геном, состоящим из 21 экзона, кодирующих более 14 изоформ (Congrains et al., 2013). Экзон 2, содержащий полиморфный вариант rs564398, не встречается во всех изоформах и обычно ассоциируется только с линейными вариантами (Burd et al., 2010). Влияние rs564398 на структуру или

экспрессию *ANRIL* остается неизвестным. Хотя биоинформатический анализ проведен нами показал, что замена Т на С в rs564398 гена *ANRIL* вызывает изменение минимальной свободной энергии с - 50,90 до - 56,40 ккал/моль, что предполагает потенциальное влияние на вторичную структуру транскрипта *ANRIL*, рисунок 16. С другой стороны, полиморфный локус не оказывает влияния на сайты связывания с молекулами микроРНК в *ANRIL*. Важно то, что существует множество полиморфных вариантов в сцеплении с rs564398, которые в комбинации влияют на развитии фенотипов. Еще многое предстоит узнать о биологии *ANRIL* при ожирении; эта область исследований может обеспечить понимание патогенеза ожирения и разработку потенциальных стратегий лечения.

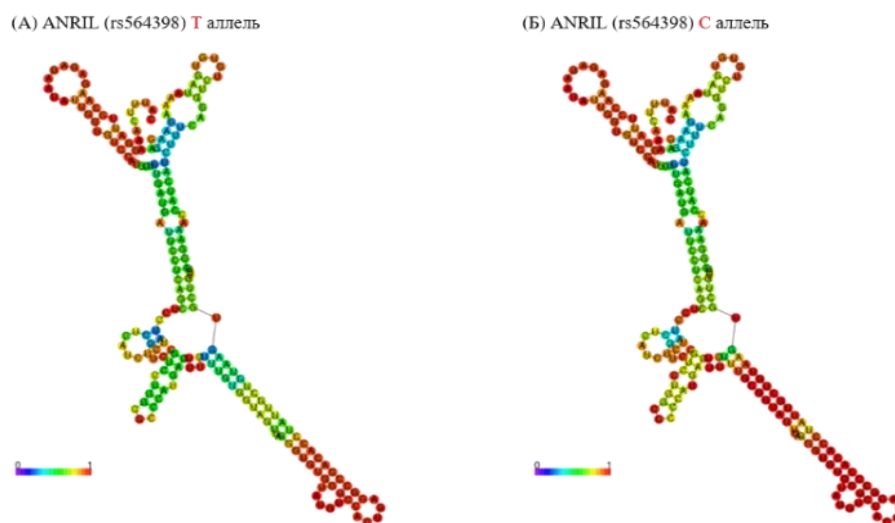


Рисунок 16 - Предсказанные MFE вторичные структуры lncRNA ANRIL по аллелям rs564398. (А) MFE вторичные структуры основного аллеля Т. (Б) MFE вторичные структуры минорного аллеля С

Однонуклеотидный полиморфный вариант rs217727 (G>A), локализирующийся в экзоне 5 гена *H19*, был изучен в исследуемых нами группах детей и подростков. Распределение генотипов rs217727 в контрольной группе GG (58,33 %), GA (35,42%) и AA (6,25 %) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, как показано в таблице 15.

Таблица 15 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs217727 гена H19 в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое (значение)	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	p
GG	27,7	28	0,05	0,90
GA	17,5	17		
AA	2,8	3		

Результаты показали, что частота минорного аллеля А полиморфного локуса rs217727 в исследуемой популяции составляет 23, 96 %, таблица 16. При сравнении этой частоты с процентами, наблюдаемыми в различных популяциях, была обнаружена близкая распространенность в южно-азиатской популяции – 23%. Как видно на рисунке 17, минорный аллель показал более высокую распространенность в американской (27 %) и восточноазиатской (32 %) популяциях. С другой стороны, африканская популяция имела самую низкую распространенность – 7 %. Интересно, что частота данного минорного аллеля в общей популяции мира по базе данных 1000 геномов, составляет 20 %, что почти совпадает с полученными нами результатами.

Population genetics ⓘ

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies



Рисунок 17 - Распределение полиморфного локуса rs217727 гена H19 в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:1995178-1996178;v=rs217727;vdb=variation;vf=164509566)

Как показано в таблице 16, распределение генотипов rs217727 в группе с ожирением составило 56 % для генотипа GG, 38 % - GA и 6 % - AA, что существенно не отличалось от их распределения в контрольной группе ($p = 0,95$), ассоциация отсутствовала по доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,10 (0,55 - 2,26), $p = 0,86$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 0,96 (0,25 - 3,62), $p > 0,99$) и аллельной модели (ОШ (95% ДИ) = 1,06 (0,60 - 1,90), $p = 0,89$).

В подгрупповом анализе представленном в таблице 16, не была выявлена ассоциация между rs217727 и z-score ИМТ ($p = 0,80$), ни с инсулинорезистентностью ($p = 0,70$). При анализе распределения генотипов и аллелей локуса rs217727 с использованием генетических моделей не была показана значимой ассоциации в группах инсулинчувствительных против контрольных; по доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,29 (0,57 - 2,75), $p = 0,55$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 0,96 (0,21 - 4,27), $p > 0,99$), или аллельной (ОШ (95% ДИ) = 1,17 (0,61 - 2,29), $p = 0,74$) моделям. В группах инсулинчувствительных против инсулинрезистентных, при анализе доминантной - (ОШ (95% ДИ) = 0,72 (0,34 - 1,63), $p = 0,55$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,22–4,45), $p > 0,99$) и аллельной моделей (ОШ (95% ДИ) = 0,81 (0,42 - 1,54), $p = 0,62$), не было выявлено ассоциации с инсулинорезистентностью.

Таблица 16 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs217727 гена *H19* в в исследуемых группах

с ожирением vs. контроля				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 48 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,95	
GG	56 (56 %)	28 (58,33 %)	R ¹	
GA	38 (38 %)	17 (35,42 %)	0,85	1,12 (0,53 - 2,32)
AA ²	6 (6 %)	3 (6,25 %)	> 0,99	0,96 (0,25 - 3,62)
GA+AA ³	44	20	0,86	1,10 (0,55 - 2,26)
Аллели				
G	150 (75 %)	73 (76,04 %)	R	
A ⁴	50 (25 %)	23 (23,96 %)	0,89	1,06 (0,60 - 1,90)
с ожирением ИЧ vs. контроля				
	ИЧ	Контроль	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)

	n = 50 (%)	n = 48 (%)		
Генотип			0,80	
GG	26 (52 %)	28 (58,33 %)	R ¹	
GA	21 (42 %)	17 (35,42 %)	0,53	1,33 (0,59 - 3,06)
AA ²	3 (6 %)	3 (6,25 %)	> 0,99	0,96 (0,21 - 4,27)
GA+AA ³	24	20	0,55	1,29 (0,57 - 2,75)
Аллели				
G	73 (73 %)	73 (76,04 %)	R	
A ⁴	27 (27 %)	23 (23,96 %)	0,74	1,17 (0,61 - 2,29)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,70	
GG	30 (60 %)	26 (52 %)	R ¹	
GA	17 (34 %)	21 (42 %)	0,53	0,70 (0,31 - 1,55)
AA ²	3 (6 %)	3 (6 %)	> 0,99	1,00 (0,22 - 4,45)
GA+AA ³	20	24	0,55	0,72 (0,34 - 1,63)
Аллели				
G	77 (77 %)	73 (73 %)	R	
A ⁴	23 (23 %)	27 (27 %)	0,62	0,81 (0,42 - 1,54)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, p - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.				

H19 представляет собой импринтированный онкофетальный ген, он экспрессируется по материнской линии и кодирует молекулу lncRNA, которая участвует в ингибировании дифференцировки адипоцитов в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга (Huang et al., 2016). Было продемонстрировано, что *H19* регулирует липогенез, регулируя уровень экспрессии ацетил-КоА карбоксилазы, синтеза жирных кислот и генов PPAR- γ (Liu et al., 2018). Кроме того, *H19* индуцирует выработку глюкозы (Zhang et al., 2018a) и глюконеогенез (Goyal et al., 2019) в печени, что способствует развитию гипергликемии и инсулинорезистентности (Liu et al., 2018). Нами не было выявлено никаких ассоциаций между rs217727 и риском развития ожирения или инсулинорезистентности. В то же время имеются данные о роли rs217727 в повышенном риске развития СД2 (Ghaedi et al., 2018). Механизм влияния полиморфного варианта rs217727 на экспрессию или функцию *H19* пока не определен, хотя проведенный нами биоинформационный анализ показал, что в результате аллельной замены с G на A происходит изменение минимальной свободной энергии с

- 77,80 ккал/моль до - 77,90 ккал/моль, соответственно, что приводит к изменению вторичной структуры транскрипта H19, как показано на рисунке 18. Более того, эти изменения приводят к потере сайтов связывания с микроРНК, такими как hsa-miR-8072 и hsa-miR-3960, и приобретению сайтов для мишеней hsa-miR-4804-5p и hsa-miR-8071. Эти изменения влияют на интерактивную функцию H19 и могут быть вовлечены в повышение риска развития соответствующих заболеваний. Согласно нашим результатам, было показано, что полиморфный локус rs217727 гена *H19* может изменять локальную вторичную структуру H19 и влиять на ее функцию (Li et al., 2016).

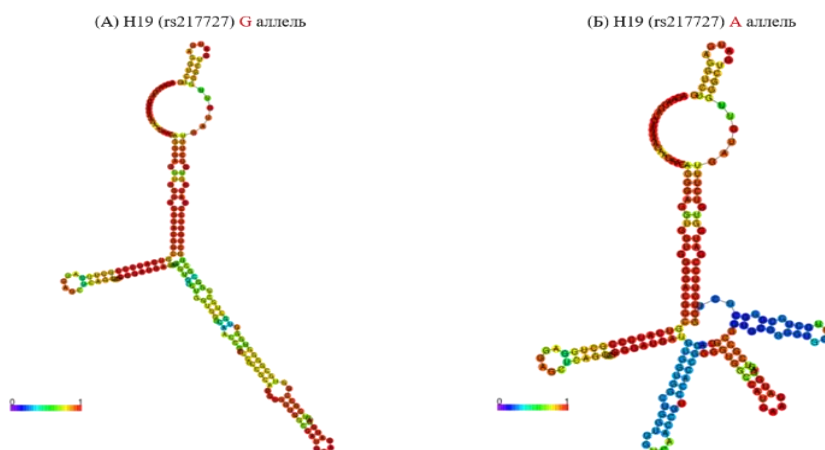


Рисунок 18 - Предсказанные MFE вторичные структуры lncRNA H19 по аллелям rs217727. (А) MFE вторичные структуры основного аллеля G. (Б) MFE вторичные структуры минорного аллеля A

MEG3 представляет собой импринтированный экспрессируемый по материнской линии ген на хромосоме 14 у человека. *MEG3* кодирует онкогенную молекулу длинной некодирующей РНК (Zhou et al., 2012; Al-Rugeebah et al., 2019). Известно, что *MEG3* ассоциирован с развитием рака, и в последнее время выявляется его роль в патогенезе ожирения, при регуляции экспрессии генов, связанных с липогенезом, инсулинорезистентностью и непереносимостью глюкозы (Zhou et al., 2012; Zhu et al., 2016; Al-Rugeebah et al., 2019; Huang et al., 2019a; Huang et al., 2019b; Liao et al., 2019). Полиморфный локус rs7158663 в сайте связывания

транскрипционного фактора гена *MEG3* был нами исследован. Распределение генотипов rs7158663 в контрольной группе было следующим: GG (30 %), GA (62 %) и AA (8 %). При их сравнении с ожидаемым распределением, контроль находилась в равновесии Харди-Вайнберга, таблица 17.

Таблица 17 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs7158663 гена *MEG3* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	p
GG	18,6	15	2,18	0,34
GA	23,8	31		
AA	7,6	4		

В данном исследовании, частота минорного аллеля А составила 39 %, таблица 18. Как видно из рисунка 19, распространенность аллеля А в общей популяции мира составляет 48 %. Сравнивая эту распространенность с другими популяциями, аллель А показал более высокую распространенность в африканской (83 %) и европейской (52 %) популяциях. Распространение аллеля А в значительной степени не отличалось между популяциями Восточной Азии (24 %) и Южной Азии (29 %).

Population genetics ⓘ

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies



Рисунок 19 - Распределение полиморфного локуса rs7158663 гена *MEG3* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=14:100852587-100853587;v=rs7158663;vdb=variation;vf=181151744)

Как представлено в таблице 18, распределение частот генотипов полиморфного локуса rs7158663 в группе детей и подростков с ожирением было GG (12 %), GA

(68 %) и AA (20 %). При учете поправки Бонферрони ($p_{\text{bonf}} = 0,00357$) не было обнаружено значимой ассоциации между rs7158663 и риском развития ожирения ($p = 0,01$). Также было показано, что гетерозигота GA не повышает риск развития ожирения по сравнению с гомозиготой GG (ОШ (95% ДИ) = 2,74 (1,13 - 6,26), $p = 0,02$). В рамках доминантной (ОШ (95% ДИ) = 3,14 (1,34 - 6,97), $p = 0,01$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 2,87 (1,00 - 8,13), $p = 0,06$) и аллельной моделей (ОШ (95% ДИ) = 1,84 (1,13 - 2,97), $p = 0,01$) ассоциация отсутствовала.

В ходе анализа подгрупп не было продемонстрировано ассоциации между rs7158663 и увеличением z-score ИМТ ($p = 0,02$). Ассоциации также не наблюдалось при анализе доминантной (ОШ (95% ДИ) = 3,14 (1,13 - 9,00), $p = 0,05$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 3,63 (1,16 - 10,83), $p = 0,05$) и аллельной моделей (ОШ (95% ДИ) = 1,99 (1,13 - 3,44), $p = 0,02$). Значимой ассоциации с риском развития инсулинорезистентности у участников не было выявлено ($p = 0,60$), по доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,28 - 3,57), $p > 0,99$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 0,60 (0,22 - 1,66), $p = 0,45$) и аллельной моделям (ОШ (95% ДИ) = 0,85 (0,48 - 1,50), $p = 0,67$), анализ подгрупп представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Анализ распределение частот генотипов и аллелей rs7158663 гена *MEG3* в исследуемых группах

с ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,01	
GG	12 (12 %)	15 (30 %)	R ¹	
GA	68 (68 %)	31 (62 %)	0,02	2,74 (1,13 - 6,26)
AA ²	20 (20 %)	4 (8 %)	0,06	2,87 (1,00 - 8,13)
GA+AA ³	88	35	0,01	3,14 (1,34 - 6,97)
Аллели				
G	92 (46 %)	61 (61 %)	R	
A ⁴	108 (54 %)	39 (39 %)	0,01	1,84 (1,13 - 2,97)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,02	

GG	6 (12 %)	15 (30 %)	R ¹	
GA	32 (64 %)	31 (62 %)	0,08	2,58 (0,88 - 7,67)
AA ²	12 (24 %)	4 (8 %)	0,05	3,63 (1,16 - 10,83)
GA+AA ³	44	35	0,05	3,14 (1,13 - 9,00)
Аллели				
G	44 (44 %)	61 (61 %)	R	
A ⁴	56 (56 %)	39 (39 %)	0,02	1,99 (1,13 - 3,44)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,60	
GG	6 (12 %)	6 (12 %)	R ¹	
GA	36 (72 %)	32 (64 %)	> 0,99	1,12 (0,30 - 4,18)
AA ²	8 (16 %)	12 (24 %)	0,45	0,60 (0,22 - 1,66)
GA+AA ³	44	44	> 0,99	1,00 (0,28 - 3,57)
Аллели				
G	48 (48 %)	44 (44 %)	R	
A ⁴	52 (52 %)	56 (56 %)	0,67	0,85 (0,48 - 1,50)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, p - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.				

В ходе исследования проведено нами была установлена, что полиморфный локус rs7158663 гена *MEG3* не вносит вклад в развитие ожирения или инсулинорезистентности у детей и подростков Ростовской области. Исследования указывают на участие гена *MEG3* в регуляции липогенеза, накопления жира, интолерантность к глюкозе, секреции и чувствительности к инсулину, что позволяет предположить его участие в патогенезе диабета 2 типа и ожирения (Kameswaran et al., 2014; You et al., 2016; Zhu et al., 2016; Qiu et al., 2016; Huang et al., 2019a; Huang et al., 2019b; Cheng et al., 2021; Daneshmoghdam et al., 2021). Положительная ассоциация с СД2 была отмечена в иранской популяции (Ghaedi et al., 2018). Механизм, посредством которого, полиморфный локус rs7158663 влияет на регуляцию или функцию *MEG3*, до сих пор неизвестен. Однако исследование в египетской популяции показало, что минорный аллель А rs7158663 связан со снижением уровня *MEG3* в сыворотке крови (Ali et al., 2020). В дополнение, нами был проведен биоинформатический анализ, и было показано, что полиморфный локус rs7158663 может изменить вторичную структуру *MEG3*, как показано на рисунке 20, это

происходит из-за изменения минимальной свободной энергии с -56,00 ккал/моль при аллеле G до -53,40 ккал/моль при аллеле A. Генетический полиморфный локус rs7158663 также влияет на связывание с микроРНК, вызывая потерю сайтов связывания мишеней hsa-miR-4307 и hsa-miR-1265, что указывает на возможности влияния rs7158663 на функции MEG3 и его взаимодействие с другими молекулами микроРНК. Подобные результаты о влиянии rs7158663 на структуру транскрипта были получены в исследованиях (Cao et al., 2016; Ghaedi et al., 2018).

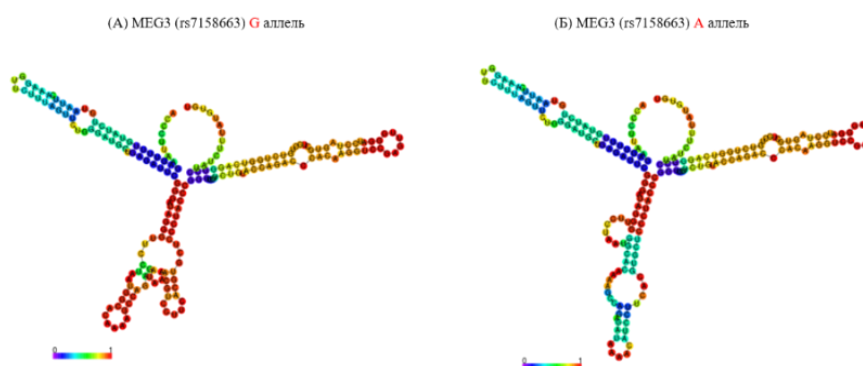


Рисунок 20 - Предсказанные MFE вторичные структуры lncRNA MEG3 по аллелям rs7158663. (А) MFE вторичные структуры основного аллеля G. (Б) MFE вторичные структуры минорного аллеля A

В ходе исследования, был изучен полиморфный локус rs3200401 в первом экзоне гена транскрипта 1, связанного с метастазами аденокарциномы легких (*MALAT1*). Распределение генотипов rs3200401 в контрольной группе составило СС (80 %), СТ (18 %) и ТТ (2 %), что соответствовало распределению равновесия Харди-Вайнберга, таблица 19.

Таблица 19 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs3200401 гена *MALAT1* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	p
СС	39,6	40	0,06	0,74
СТ	9,8	9		
ТТ	0,6	1		

Как показано на рисунке 21, по данным 1000 геномов, частота минорного аллеля Т в общей популяции мира составляет 14 %, распространенность 11 % была обнаружена в африканских и южно-азиатских популяциях, аналогично, нами было зарегистрировано распределение в контрольной группе 11 %, таблица 20. Почти такая же распространенность была зафиксирована в американской популяции – 13 %. Более высокая частота минорного аллеля (20 %) была выявлена в европейской популяции.

Population genetics ?

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies

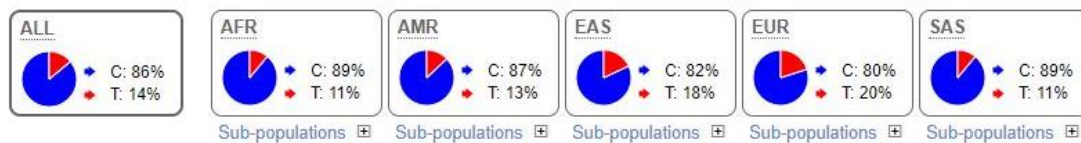


Рисунок 21 - Распределение полиморфного локуса rs3200401 гена *MALAT1* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:65503861-65504861;v=rs3200401;vdb=variation;vf=166103297)

Таблица 20 показывает, что пропорции гомозиготного по мажорному аллелю СС, гетерозиготного СТ и гомозиготного по минорному аллелю ТТ генотипов составили 48, 46 и 6 % в группе с ожирением, соответственно. По сравнению с генотипом СС, наблюдалось значимое различие в распределении гетерозигота СТ ($p = 0,0005$) между группами с ожирением и контроля. Нами была подтверждена ассоциация между rs3200401 гена *MALAT1* и риском ожирения ($p = 0,0009$). Результаты показали, что rs3200401 ассоциирован с ожирением по доминантной (ОШ (95% ДИ) = 4,33 (1,93 - 9,32), $p = 0,0002$) и аллельной моделям (ОШ (95% ДИ) = 3,30 (1,64 - 6,62), $p = 0,0004$), но не по рецессивной модели (ОШ (95% ДИ) = 3,13 (0,48 - 36,57), $p = 0,42$).

Результаты анализа подгрупп продемонстрировали, что полиморфный локус rs3200401 значимо ассоциирован с z-score ИМТ ($p = 0,0002$) по доминантной (ОШ (95% ДИ) = 6,00 (2,53 - 14, 43), $p < 0,0001$), и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 3,63 (1,73-

8,02), $p = 0,0008$) моделям, но не по рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,05 - 19,35), $p > 0,99$). Была также выявлена ассоциация гетерозигота СТ с увеличением z-score ИМТ (ОШ (95% ДИ) = 6,44 (2,61-15,21), $p < 0,0001$). Более того, не было обнаружено ассоциации между rs3200401 и инсулинорезистентностью ($p = 0,03$). При анализе генетических моделей; доминантной (ОШ (95% ДИ) = 0,52 (0,24 - 1,17), $p = 0,16$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 5,44 (0,68 - 65,28), $p = 0,20$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 0,82 (0,45 - 1,55), $p = 0,64$) не была указана ассоциация. Анализ распределения гетерозиготного генотипа СТ не выявил значимости среди исследованных нами групп (ОШ (95% ДИ) = 0,42 (0,18 - 1,00), $p = 0,04$). Результаты показаны в таблице 20.

Таблица 20 – Анализ распределение частот генотипов и аллелей rs3200401 гена *MALAT1* в в исследуемых группах

с ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,0009	
СС	48 (48 %)	40 (80 %)	R^1	
СТ	46 (46 %)	9 (18 %)	0,0005	4,26 (1,93 - 10,18)
ТТ ²	6 (6 %)	1 (2 %)	0,42	3,13 (0,48 - 36,57)
СТ+ТТ ³	52	10	0,0002	4,33 (1,93 - 9,32)
Аллели				
С	142 (71 %)	89 (89 %)	R	
Т ⁴	58 (29 %)	11 (11 %)	0,0004	3,30 (1,64 - 6,62)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,0002	
СС	20 (40 %)	40 (80 %)	R^1	
СТ	29 (58 %)	9 (18 %)	$< 0,0001$	6,44 (2,61 - 15,21)
ТТ ²	1 (2 %)	1 (2 %)	$> 0,99$	1,00 (0,05 - 19,35)
СТ+ТТ ³	30	10	$< 0,0001$	6,00 (2,53 - 14,43)
Аллели				
С	69 (69 %)	89 (89 %)	R	
Т ⁴	31 (31 %)	11 (11 %)	0,0008	3,63 (1,73 - 8,02)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,03	
СС	28 (56 %)	20 (40 %)	R^1	

СТ	17 (34 %)	29 (58 %)	0,04	0,42 (0,18 - 1,00)
ТТ ²	5 (10 %)	1 (2 %)	0,20	5,44 (0,68 - 65,28)
СТ+ТТ ³	22	30	0,16	0,52 (0,24 - 1,17)
Аллели				
С	73 (73 %)	69 (69 %)	R	
Т ⁴	27 (27 %)	31 (31 %)	0,64	0,82 (0,45 - 1,55)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, <i>p</i> - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.				

MALAT1 играет роль в патологических механизмах ожирения, таких как накопление жира, нарушение функции инсулина и метаболизма липидов и глюкозы. У мышей MALAT1 подавляет секрецию инсулина путем ингибирования экспрессии *PDX-1* в β -клетках (Ding et al., 2020), и истощение MALAT1 улучшает секрецию инсулина и сигнализацию в ответ на глюкозу (Chen et al., 2018). Другое исследование показало, что MALAT1 регулирует стеатоз печени, способствуя накоплению липидов в гепатоцитах (Yan et al., 2016). Многие локусы риска заболеваний человека были сопоставлены с геном *MALAT1*. Например, генетический полиморфный локус rs3200401 может быть вовлечен в аномальный липидный профиль, как предполагается в исследовании Чанг и его коллеги (Chang et al., 2023). Полученные нами результаты показали вовлеченность rs3200401 в *MALAT1* в патогенез ожирения. Биоинформатический анализ указал, что замена аллелей с С в Т полиморфного локуса rs3200401 может изменить минимальную свободную энергию с - 46,40 до - 45,90 ккал/моль, что приводит к изменению вторичной структуры MALAT1, рисунок 22. При анализе базы данных SNPlncRNA было выявлено, что rs3200401 приводит к потере связывания с микроРНК hsa-miR-1324 и hsa-miR-3661, что оказывает влияние на взаимодействие и функциональность MALAT1. Эти выводы были подтверждены в исследовании Мяо и его коллег (Miao et al., 2018), что позволяет предположить, что замена С > Т в полиморфном локусе rs3200401 может изменить структуру MALAT1 и, следовательно, привести к потере сайта связывания микроРНК hsa-miR-1324 в этой lncRNA. МакКаун и соавт (McCown et al., 2019), демонстрировали, используя программное обеспечение RNAfold, что rs3200401 снижает стабильность шпилечного

домена MALAT1, что подразумевает, что miR-217-5p не может так легко получить доступ к своему сайту связывания на MALAT1.

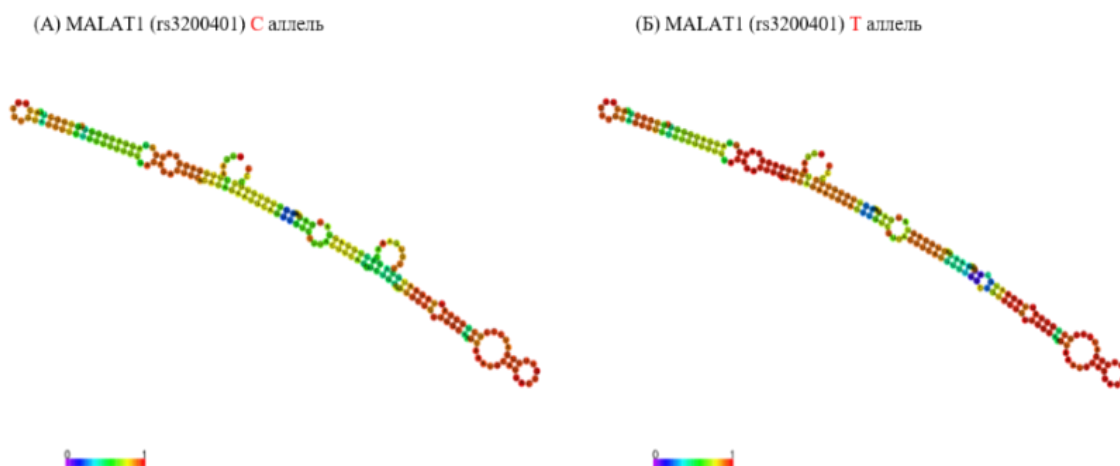


Рисунок 22 - Предсказанные MFE вторичные структуры lncRNA MALAT1 по аллелям rs3200401. (А) MFE вторичные структуры основного аллеля С. (Б) MFE вторичные структуры минорного аллеля Т

Обильно обогащенный ядерный транскрипт 1 (NEAT1) является молекулой длинной некодирующей РНК. Было установлено, что NEAT1 способствует адипогенезу и дифференцировке преадипоцитов (Sun et al., 2013; Gernapudi et al., 2016). В исследуемой нами популяции был генотипирован полиморфный локус rs674485 в едином экзоне гена *NEAT1*. Распределение генотипов rs674485 GG (26 %), GA (22 %) и AA (52 %) в контрольной группе не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, таблица 21.

Таблица 21 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs674485 гена NEAT1 в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	p
GG	6,85	13	6,82	0,03
GA	23,3	11		
AA	19,85	26		

В исследуемой нами популяции, предковый аллель G полиморфного варианта rs674485 гена *NEAT1* был минорным по частоте распределения 37 %, таблица 22. Аналогично, предковый аллель G был минорным аллелем в популяциях Восточной Азии, Европы и Южной Азии с частотой 29 %, 24 % и 44 %, соответственно. В африканской и американской популяциях аллель G был мажорным и показал распространенность 60 % и 53 %, соответственно. В общей популяции частота аллеля G составляет 42 %, согласно данным 1000 геномов, рисунок 23.

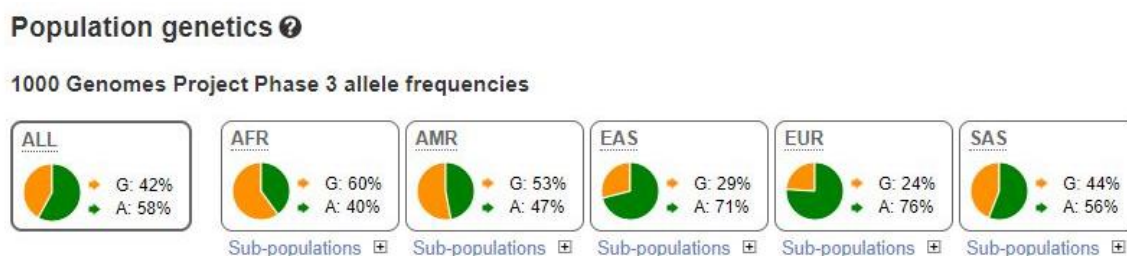


Рисунок 23 - Распределение полиморфного локуса rs674485 гена *NEAT1* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:65429422-65430422;v=rs674485;vdb=variation;vf=165033000)

Распределение генотипов в группе с ожирением было следующим: GG (13 %), GA (29%) и AA (58 %), что существенно не отличалось от распределение в контрольной группе ($p = 0,13$). Отсутствие ассоциации между rs674485 и риском ожирения было замечено в изученных генетических моделях; доминантной (ОШ (95% ДИ) = 2,35 (0,96 - 5, 53), $p = 0,07$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,27 (0,65 - 2,49), $p = 0,49$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 1,55 (0,92 - 2,57), $p = 0,11$). Результаты представлены в таблице 22.

Ассоциации между rs674485 и z-score ИМТ не было указано ($p = 0,77$). Доминантная (ОШ (95% ДИ) = 1,40 (0,57 - 3,59), $p = 0,63$), рецессивная (ОШ (95% ДИ) = 1,17 (0,52 - 2, 66), $p = 0,84$), и аллельная модели (ОШ (95% ДИ) = 1,25 (0,70 - 2,24), $p = 0,55$) подтвердили результаты. Ассоциации с инсулинорезистентностью не было выявлено тоже ($p = 0,09$), во всех генетических моделях; доминантной (ОШ (95% ДИ)

= 3,92 (1,00 - 13, 82), $p = 0,07$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,18 (0,52 - 2,53), $p = 0,84$), и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 1,57 (0,86 - 2,99), $p = 0,20$). Гетерозиготный генотип GA не был ассоциирован с риском инсулинорезистентности (ОШ (95% ДИ) = 4,72 (1,09 - 17,99), $p = 0,05$), поскольку обнаруженное значение p превышает уровень значимости после коррекции Бонферрони ($p_{\text{bonf}} = 0,00357$), таблица 22.

Таблица 22 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs674485 гена *NEAT1* в исследуемых группах

с ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,13	
GG	13 (13 %)	13 (26 %)	R ¹	
GA	29 (29 %)	11 (22 %)	0,07	2,64 (0,88 - 7,33)
AA ²	58 (58 %)	26 (52 %)	0,49	1,27 (0,65 - 2,49)
GA+AA ³	87	37	0,07	2,35 (0,96 - 5,53)
Аллели				
G	55 (27,5 %)	37 (37 %)	R	
A ⁴	145 (72,5 %)	63 (63 %)	0,11	1,55 (0,92 - 2,57)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,77	
GG	10 (20 %)	13 (26 %)	R ¹	
GA	12 (24 %)	11 (22 %)	0,77	1,42 (0,42 - 4,16)
AA ²	28 (56 %)	26 (52 %)	0,84	1,17 (0,52 - 2,66)
GA+AA ³	40	37	0,63	1,40 (0,57 - 3,59)
Аллели				
G	32 (32 %)	37 (37 %)	R	
A ⁴	68 (68 %)	63 (63 %)	0,55	1,25 (0,70 - 2,24)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,09	
GG	3 (6 %)	10 (20 %)	R ¹	
GA	17 (34 %)	12 (24 %)	0,05	4,72 (1,09 - 17,99)
AA ²	30 (60 %)	28 (56 %)	0,84	1,18 (0,52 - 2,53)
GA+AA ³	47	40	0,07	3,92 (1,00 - 13,82)
Аллели				
G	23 (23 %)	32 (32 %)	R	
A ⁴	77 (77 %)	68 (68 %)	0,20	1,57 (0,86 - 2,99)

¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, *p* - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.

Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в контрольной группе может быть объяснено различными факторами, такими как определенный географический регион и демографическая группа, из которой была отобрана исследуемая нами популяция. Кроме того, небольшой размер выборки и потенциальные ограничения генетического разнообразия могли повлиять на результаты. Хотя не было обнаружено значимых ассоциаций между полиморфным локусом rs674485 и риском развития ожирения и инсулинорезистентности, исследования GWAS показали, что генетический вариант rs674485 ассоциирован с признаками, связанными с ожирением (Christakoudi et al., 2021). Это расхождение может быть связано с отклонением от HWE в контрольной группе или этническими различиями в исследуемых популяциях. В целом, количество исследований, изучающих полиморфного локуса rs674485, ограничено. В то же время, роль NEAT в адипогенезе была подтверждена в исследованиях на мышах (Wu et al., 2022). Другое исследование выявило сигнальные сети между miR-140 и NEAT, которые необходимы для адипогенеза в стволовых клетках, полученных из адипоцитов (Gernapudi et al., 2016). Сан и его команда продемонстрировали, что miR-140, который локализуется в ядре, индуцирует экспрессию *NEAT1*, и подтвердили, что их взаимодействие необходимо для клеточных адипогенных процессов (Sun et al., 2013). Несмотря на отсутствие ассоциации, биоинформатический анализ показал влияние аллелей rs674485 на вторичную структуру NEAT1 при изменении минимальной свободной энергии с -64,80 до -64,30 ккал/моль, рисунок 24. Это изменение в MFE приводит к выявлению сайтов связывания микроРНК hsa-miR-487b-5p и hsa-miR-487a-5p, в то время как сайты связывания hsa-miR-4504, hsa-miR-1273g-5p, hsa-miR-323b-5p, hsa-miR-410-5p и других теряются. (http://bioinfo.life.hust.edu.cn/lncRNASNP#!/snp_info?snp=rs674485).

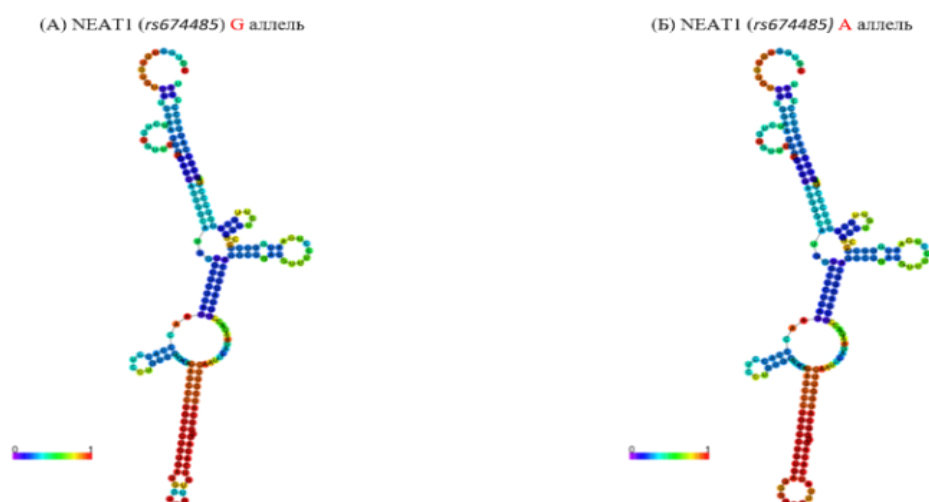


Рисунок 24 - Предсказанные MFE вторичные структуры lncRNA NEAT1 по аллелям rs674485. (А) MFE вторичные структуры основного аллеля G. (Б) MFE вторичные структуры минорного аллеля A

3.2.2 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов участвующих в регуляции липидного обмена

Полиморфный локус rs1801282 в 4 экзоне гена рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом - гамма (*PPARG*) является миссенсовым генетическим вариантом, который вызывает замену аланина на пролин (Pro12Ala) в кодоне 12 (Сихаева и др., 2015). В ходе анализа, был исследован нами полиморфный локус rs1801282, и было получено следующее распределение его генотипов в контрольной группе CC (78 %), CG (20 %) и GG (2 %), данное распределение соответствует равновесию Харди-Вайнберга, как показано в таблице 23.

Таблица 23 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs1801282 гена *PPARG* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	P
CC	38,7	39	0,00	> 0,99
CG	10,6	10		
GG	0,7	1		

Частота минорного аллеля G полиморфного локуса rs1801282 составила 12 % в исследуемой нами популяции, таблица 24. Подобная распространенность аллеля G была отмечена в американской, европейской и южноазиатской популяциях. В других популяциях распространенность аллеля G ниже, а общая мировая распространенность составляет 7 %, согласно базе данных 1000 геномов, рисунок 25.

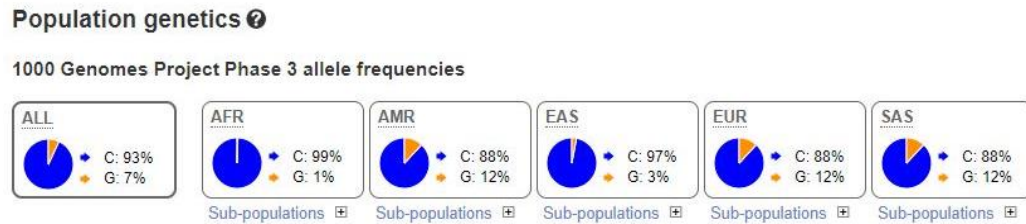


Рисунок 25 - Распределение полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=3:12351126-12352126;v=rs1801282;vdb=variation;vf=91493351)

Как представлено в таблице 24, в группе с ожирением, генотипы rs1801282 распределились как 60 %, 34 % и 6 % для CC, CG и GG, соответственно, и не было выявлено ассоциации с риском развития ожирения ($p = 0,08$). Применяя поправку Бонферрони при изучении генетических моделей не было обнаружено никаких ассоциаций с ожирением по доминантной (ОШ (95% ДИ) = 2,36 (1,07 - 5,06), $p = 0,03$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 3,13 (0,48 - 36,57), $p = 0,42$) или аллельной моделям (ОШ (95% ДИ) = 2,19 (1,09 - 4,19), $p = 0,03$).

При анализе подгрупп также не было выявлено никакой ассоциации с z-score ИМТ ($p = 0,16$). Отсутствие ассоциации наблюдалось при всех изученных генетических моделях; доминантной (ОШ (95% ДИ) = 2,17 (0,91 – 5,20), $p = 0,13$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 4,26 (0,65 – 53,05), $p = 0,36$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 2,19 (1,00 – 4,70), $p = 0,06$). Кроме того, не было продемонстрировано ассоциации между rs1801282 и инсулинорезистентностью ($p = 0,55$). Результаты были поддержаны во всех трех генетических моделях: доминантная (ОШ (95% ДИ) = 1,18

(0,51 - 2,53), $p = 0,84$), рецессивная (ОШ (95% ДИ) = 0,48 (0,09 - 2,15), $p = 0,68$) и аллельная модели (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,53 – 1,88), $p > 0,99$), таблица 24.

Таблица 24 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs1801282 гена *PPARG* в исследуемых группах

с ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,08	
CC	60 (60 %)	39 (78 %)	R ¹	
CG	34 (34 %)	10 (20 %)	0,06	2,21 (1,01 - 4,88)
GG ²	6 (6 %)	1 (2 %)	0,42	3,13 (0,48 - 36,57)
CG+GG ³	40	11	0,03	2,36 (1,07 - 5,06)
Аллели				
C	154 (77 %)	88 (88 %)	R	
G ⁴	46 (23 %)	12 (12 %)	0,03	2,19 (1,09 - 4,19)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,16	
CC	31 (62 %)	39 (78 %)	R ¹	
CG	15 (30 %)	10 (20 %)	0,24	1,89 (0,78 - 4,74)
GG ²	4 (8 %)	1 (2 %)	0,36	4,26 (0,65 - 53,05)
CG+GG ³	19	11	0,13	2,17 (0,91 - 5,20)
Аллели				
C	77 (77 %)	88 (88 %)	R	
G ⁴	23 (23 %)	12 (12 %)	0,06	2,19 (1,00 - 4,70)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,55	
CC	29 (58 %)	31 (62 %)	R ¹	
CG	19 (38 %)	15 (30 %)	0,52	1,35 (0,59 - 3,22)
GG ²	2 (4 %)	4 (8 %)	0,68	0,48 (0,09 - 2,15)
CG+GG ³	21	19	0,84	1,18 (0,51 - 2,53)
Аллели				
C	77 (77 %)	77 (77 %)	R	
G ⁴	23 (23 %)	23 (23 %)	> 0,99	1,00 (0,53 - 1,88)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, <i>p</i> - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.				

Ген *PPARG* кодирует ядерный рецептор, который действует как транскрипционный фактор (Ustianowski et al., 2022), и участвует в регуляции экспрессии множества генов, вовлеченных в процессы дифференцировки адипоцитов, гомеостаз глюкозы, чувствительность к инсулину, а также в метаболизме и транспорте липидов (Magri et al., 2011; García-Ricobaraza et al., 2020). Следовательно, нарушение активности *PPARG* инициирует патологические процессы, приводящие к развитию ожирения и инсулинорезистентности (Gold, 2021; Muntean et al., 2022). Исследован нами полиморфный локус rs1801282, локализуется вблизи к NH₂-концевой области белка *PPARG* в лиганд-независимой активационном домене, и влияет на транскрипционную *PPARG* (Deeb et al., 1998; García-Ricobaraza et al., 2020). Полученные нами результаты указывают на отсутствие ассоциации между rs1801282 и риском развития ожирения в рассмотренных группах. Эти выводы не согласуются с данными некоторых предыдущих исследований в других популяциях, где обнаружено, что носители аллеля G имеют повышенный риск высокого отношения талия к росту или низкого уровня липопротеинов высокой плотности (Carrillo-Venzor et al., 2020). Более того, исследователи обнаружили ассоциацию между генотипами CC и CG полиморфного локуса rs1801282 и более высоким средним значением ИМТ, окружностью талии в популяции малайских детей с избыточным весом и ожирением (Rahman et al., 2020). С другой стороны, было показано, что rs1801282 не оказывает влияния на развитие ожирения у румынских детей (Muntean et al., 2022). Алмейда и коллеги даже указывали на потенциальный протективный эффект полиморфного локуса rs1801282 против детского ожирения в Португалии (Almeida et al., 2018). Аналогично, у групп подростков из Монголии был продемонстрирован протективный эффект аллеля G локуса *PPARG* Pro12Ala против увеличения массы тела (Иевлева и др., 2019). Не смотря на то, что в нашем исследовании не было обнаружено ассоциации между rs1801282 и инсулинорезистентностью, но противоположные результаты были получены в других исследованиях, и указывали на эту ассоциацию у мексиканских детей с дислипидемией (Stryjecki et al., 2016). Важно отметить, что

генетический полиморфный локус rs1801282 в гене *PPARG* проявляет различную ассоциацию с риском ожирения в различных популяциях. Разнообразие генетических фонов и окружающих факторов способствует этим различиям. Понимание этих популяционных особенностей играет ключевую роль в формировании индивидуальных стратегий профилактики и вмешательства при ожирении.

Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом - гамма коактиватор-1 α (*PGC-1 α*) является транскрипционным коактиватором гена *PPARG*, и одним из регуляторных генов для биогенеза митохондрий и энергетического гомеостаза (Mazur et al., 2020; Aisyah et al., 2022). В экзоне 8 гена *PGC-1 α* имеется полиморфный локус rs8192678, замена от G к A предсказывает замену глицина на серин в аминокислотной позиции 482 белка *PGC-1 α* . Распределение частот генотипов и аллелей rs8192678 было проанализировано в данном исследовании и были показаны следующее распределение генотипов в контрольной группе: GG (68 %), GA (24 %) и AA (8 %). Как показано в таблице 25, отклонений от равновесия Харди-Вайнберга не наблюдалось.

Таблица 25 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs8192678 гена *PGC-1 α* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	<i>p</i>
GG	32	34	1,0	0,52
GA	16	12		
AA	2	4		

Частота распределения минорного аллеля G локуса rs8192678 составила 20%, таблица 26. Важно отметить, замена C на T полиморфного локуса rs8192678 в базе данных 1000 геномов эквивалентна замене, описанной нами (G на A), учитывая противоположную нить ДНК. Распространенность минорного аллеля в общей популяции мира, как показано на рисунке 26, составляет 27 %, с наименьшей частотой

5 % в африканской популяции и наивысшей 44 % в восточноазиатской и 36 % в европейской популяции.

Population genetics ?

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies



Рисунок 26 - Распределение полиморфного локуса rs8192678 гена *PGC-1α* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=4:23813539-23814539;v=rs8192678;vdb=variation;vf=94422361)

В таблице 26 представлены результаты анализа генотипирования полиморфного локуса rs8192678 гена *PGC-1α*. Пропорции GG, GA, AA составили 36 %, 51 % и 13 %, соответственно в группе с ожирением. Нами было показано, что rs8192678 ассоциирован с риском развития ожирения ($p = 0.001$). Гетерозигота GA по сравнению с гомозиготным диким типом GG показала более высокую распространенность среди детей и подростков с ожирением (ОШ (95% ДИ) = 4,01 (1,78 - 9,04), $p = 0,0005$). Ассоциация с повышенным риском развития ожирения была подтверждена при доминантной (ОШ (95% ДИ) = 3,78 (1,86 – 7,84), $p = 0,0003$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 2,50 (1,41 – 4,36), $p = 0,002$), но не рецессивной модели (ОШ (95% ДИ) = 1,72 (0,52 – 5,04), $p = 0,42$).

В ходе анализа подгрупп не было выявлено ассоциации между rs8192678 и увеличением z-score ИМТ ($p = 0,006 > p_{\text{bonf}} = 0,00357$). Но ассоциация была установлена по гетерозиготному генотипу исследуемого варианта по сравнению с генотипом GG (ОШ (95% ДИ) = 3,93 (1,62 - 9,66), $p = 0,003$), а также по доминантной модели (ОШ (95% ДИ) = 3,78 (1,62 - 8,91), $p = 0,002$). Однако при аллельной (ОШ (95% ДИ) = 2,56 (1,33 - 4,71), $p = 0,005$) и рецессивной моделям (ОШ (95% ДИ) = 1,87 (0,53 - 6,00), $p = 0,52$) не было указано никакой ассоциации с z-score ИМТ. Ассоциации

между rs8192678 и риском инсулинорезистентности не наблюдалось ($p = 0,95$). Отрицательный результат были отмечены в трех генетических моделях; доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,45 – 2,20), $p > 0,99$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 0,84 (0,25 - 2,53), $p > 0,99$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 0,96 (0,55 - 1,66), $p > 0,99$), таблица 26.

Таблица 26 – Анализ распределение частот генотипов и аллелей rs8192678 гена *PGC-1 α* в исследуемых группах

с ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,001	
GG	36 (36 %)	34 (68 %)	R ¹	
GA	51 (51 %)	12 (24 %)	0,0005	4,01 (1,78 - 9,04)
AA ²	13 (13 %)	4 (8 %)	0,42	1,72 (0,52 - 5,04)
GA+AA ³	64	16	0,0003	3,78 (1,86 - 7,84)
Аллели				
G	123 (61,5 %)	80 (80 %)	R	
A ⁴	77 (38,5 %)	20 (20 %)	0,002	2,50 (1,41 - 4,36)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,006	
GG	18 (36 %)	34 (68 %)	R ¹	
GA	25 (50 %)	12 (24 %)	0,003	3,93 (1,62 - 9,66)
AA ²	7 (14 %)	4 (8 %)	0,52	1,87 (0,53 - 6,00)
GA+AA ³	32	16	0,002	3,78 (1,62 - 8,91)
Аллели				
G	61 (61%)	80 (80%)	R	
A ⁴	39 (39%)	20 (20%)	0,005	2,56 (1,33 - 4,71)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,95	
GG	18 (36 %)	18 (36 %)	R ¹	
GA	26 (52 %)	25 (50 %)	> 0,99	1,04 (0,44 - 2,46)
AA ²	6 (12 %)	7 (14 %)	> 0,99	0,84 (0,25 - 2,53)
GA+AA ³	32	32	> 0,99	1,00 (0,45 - 2,20)
Аллели				
G	62 (62 %)	61 (61 %)	R	
A ⁴	38 (38 %)	39 (39 %)	> 0,99	0,96 (0,55 - 1,66)

¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, *p* - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.

В научных работах была выявлена ассоциация полиморфного локуса rs8192678 с риском развития сахарного диабета 2 типа, ожирения и гипертонии (Villegas et al., 2014; Zhang et al., 2021). Наши результаты подтвердили возможность влияния rs8192678 на развитие ожирения, влияя на массу тела. Получены нами данные могут быть объяснены результатами исследования Хуанга и коллег, которые продемонстрировали роль rs8192678 в адипогенезе и липидном обмене (Huang et al., 2023). Влияние полиморфного локуса rs8192678 на патогенез ожирения определяется его взаимодействием с другими генетическими вариантами и факторами окружающей средой (Csér et al., 2017). Например, у китайских детей и подростков, вариант rs8192678 сам по себе не ассоциировался с избыточным весом или ожирением, но его взаимодействие с другими вариантами оказывало влияние на пищевое поведение и риск увеличения веса (Wang et al., 2023). Другое исследование выявило дозо-эффективную связь между rs8192678 и уровнем глюкозы в плазме (Da Fonseca et al., 2020). Также в исследовании, проведенном на кавказцах итальянского происхождения, страдающих ожирением, было выявлено, что носители аллеля серина проявляют менее выраженную чувствительность к инсулину и имеют повышенный уровень инсулина независимо от таких факторов, как возраст, пол, индекс массы тела, уровень холестерина и других, это наблюдалось как при гетерозиготности, так и при гомозиготности по локусу rs8192678 (Fanelli et al., 2005). Распространенность rs8192678 и его ассоциация с заболеваниями, как и большинство полиморфных маркеров, зависят от различных факторов, включая этническую принадлежность, межгенные взаимодействия и экологические факторы.

3.2.3 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов участвующих в регуляции активности инсулина

Мутации и генетические вариации в гене инсулина (*INS*) могут влиять на секрецию и активность инсулина, что приводит к нарушению гомеостаза глюкозы в организме. Генетический полиморфный локус rs689 представляет собой замена тимин на аденин в мотиве распознавания сайта сплайсинга 3' конца первого интрона гена *INS* (Lages et al., 2019). Полиморфный локус rs689 был нами генотипирован в когорте детей и подростков. Было продемонстрировано следующее распределение генотипов в контрольной группе: АА (70 %), АТ (24 %) и ТТ (6 %), что соответствовало принципам равновесия Харди-Вайнберга, как показано в таблице 27.

Таблица 27 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs689 гена *INS* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	p
АА	33,6	35	0,59	0,74
АТ	14,8	12		
ТТ	1,6	3		

В исследованной нами популяции, мутантный аллель Т полиморфного локуса rs689 является минорным, с частотой встречаемости 18 %, таблица 28. Интересно, что согласно базе данных 1000 геномов, аллель дикого типа А считается минорным, а аллель Т распространен на 65 % в общей популяции мира. Примечательно, что в африканской популяции аллель Т также является минорным, с частотой встречаемости, аналогичной полученным нами результатам 18 %. В отличие от этого, в популяции Восточной Азии распространенность аллеля Т исключительно высока и достигает 94 %, рисунок 27.

Population genetics ⓘ

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies



Рисунок 27 - Распределение полиморфного локуса rs689 гена *INS* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:2160494-2161494;v=rs689;vdb=variation;vf=164385718)

Анализ результатов генотипирования локуса rs689 гена *INS* представлены в таблице 28. В группы детей и подростков с ожирением, частота генотипов AA, AT и TT составила 49 %, 24 % и 27 %, соответственно. Не было выявлено ассоциации между rs689 и риском развития ожирения ($p = 0,007 > p_{\text{bonf}} = 0,00357$). При сравнении распределения частот гетерозиготного генотипа AT с гомозиготным по дикому типу генотипом AA не было обнаружено значимых различий в общей группе с ожирением (ОШ (95% ДИ) = 1,43 (0,62 - 3,23), $p = 0,42$). Ассоциация с повышенным риском ожирения была продемонстрирована при рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 5,79 (1,84 - 18,84), $p = 0,002$) и аллельной моделях (ОШ (95% ДИ) = 2,91 (1,65 - 5,34), $p = 0,0002$), но не по доминантной модели (ОШ (95% ДИ) = 2,43 (1,20 - 5,09), $p = 0,02$).

Нами не было выявлено статистически значимой ассоциации между rs689 и z-score ИМТ ($p = 0,12$), что подтвердилось при анализе доминантной (ОШ (95% ДИ) = 2,33 (1,00 - 5,36), $p = 0,07$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,74 (0,42 - 6,84), $p = 0,71$) и аллельной моделей (ОШ (95% ДИ) = 1,95 (1,00 - 3,85), $p = 0,07$). Вместе с тем, отмечалась сильная ассоциация с инсулинорезистентностью ($p < 0,0001$). Гетерозиготный генотип AT не оказался ассоциированным с риском развития инсулинорезистентности (ОШ (95% ДИ) = 0,21 (0,07 - 0,72), $p = 0,01$). Полиморфный локус rs689 оказался ассоциированным с повышенным риском инсулинорезистентности при рецессивной модели (ОШ (95% ДИ) = 7,07 (2,55 - 18,34), $p = 0,0002$), но не по доминантной или аллельной моделям (ОШ (95% ДИ) = 1,08 (0,48

- 2,43), $p > 0,99$), (ОШ (95% ДИ) = 2, 15 (1,18 - 3,88), $p = 0,01$), соответственно, таблица 28.

Таблица 28 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs689 гена *INS* в исследуемых группах

с ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
С			0,007	
АА	49 (49 %)	35 (70 %)	R^1	
АТ	24 (24 %)	12 (24 %)	0,42	1,43 (0,62 - 3,23)
ТТ ²	27 (27 %)	3 (6 %)	0,002	5,79 (1,84 - 18,84)
АТ+ТТ ³	51	15	0,02	2,43 (1,20 - 5,09)
Аллели				
А	104 (52 %)	82 (83 %)	R	
Т ⁴	96 (48 %)	18 (18 %)	0,0002	2,91 (1,65 - 5,34)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,12	
АА	25 (50 %)	35 (70 %)	R^1	
АТ	20 (40 %)	12 (24 %)	0,08	2,33 (0,97 - 5,50)
ТТ ²	5 (10 %)	3 (6 %)	0,71	1,74 (0,42 - 6,84)
АТ+ТТ ³	25	15	0,07	2,33 (1,00 - 5,36)
Аллели				
А	70 (70 %)	82 (83 %)	R	
Т ⁴	30 (30 %)	18 (18 %)	0,07	1,95 (1,00 - 3,85)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			< 0,0001	
АА	24 (48 %)	25 (50 %)	R^1	
АТ	4 (8 %)	20 (40 %)	0,01	0,21 (0,07 - 0,72)
ТТ ²	22 (44 %)	5 (10 %)	0,0002	7,07 (2,55 - 18,34)
АТ+ТТ ³	26	25	> 0,99	1,08 (0,48 - 2,43)
Аллели				
А	52 (52 %)	70 (70 %)	R	
Т ⁴	48 (48 %)	30 (30 %)	0,01	2,15 (1,18 - 3,88)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, p - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.				

В ходе данного исследования, нами было предоставлено доказательство роли гомозиготного генотипа по мутантному аллелю ТТ полиморфного локуса rs689 в

риске развития ожирения и инсулинорезистентности. Наши результаты соответствуют выводам исследования среди малайских детей, которое показало значительное увеличение риска развития ожирения при наличии полиморфного локуса rs689 (Pey et al., 2016). Сильная ассоциация между rs689 и инсулинорезистентностью может объяснить участие rs689 в развитии диабета 2 типа в различных этнических группах (Иванова и др., 2014; Sokhi et al., 2016). Эти результаты подчеркивают важность дальнейших исследований rs689 для лучшего понимания его роли в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности.

Следующее, нами был изучен полиморфный локус rs1801278 в гене субстрата 1 инсулинового рецептора (*IRS1*). Данный локус локализуется в кодоне 972 первого экзона гена *IRS1*, и приводит к замене глицина на аргинин в белке IRS-1 (Суханова, Калинин, 2021). Распределение генотипов rs1801278 в контрольной группе детей и подростков было определено следующим: GG (88 %), GA (10 %) и AA (2 %), что соблюдалось принцип равновесия Харди-Вайнберга, как показано в таблице 29.

Таблица 29 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs1801278 гена *IRS1* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	p
GG	43,3	44	0,10	0,95
GA	6,5	5		
AA	0,2	1		

В исследуемых нами группах, полиморфный локус rs1801278 определился заменой гуанина (G) на аденин (A). Интересно отметить, что данная замена соответствует замене цитозина (C) на тимин (T), как отражено в базе данных 1000 геномов, учитывая комплементарную цепь ДНК, как показано на рисунке 28. Нами была выявлена частота встречаемости мутантного аллеля A на 7 % в контроле (таблица 30), причем этот аллель встречается в общей популяции мира на 5 %. В различных этнических группах наблюдаются разные распределения аллеля T: 9 % в

европейской, 6 % в африканской, 5 % в южноазиатской, 3 % и 2 % в американской и восточноазиатской популяциях, соответственно.

Population genetics ⓘ

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies

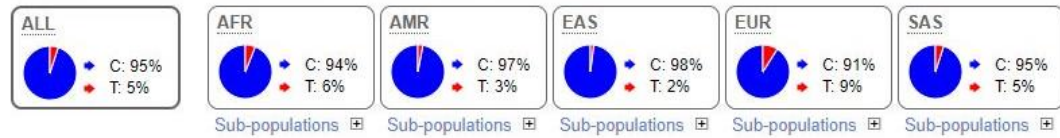


Рисунок 28 - Распределение полиморфного локуса rs1801278 гена *IRS1* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=2:226795328-226796328;v=rs1801278;vdb=variation;vf=182953866)

Как представлено в таблице 30, распределение генотипов rs1801278 в группе с ожирением было следующим: GG (89 %), GA (9 %) и AA (2 %). Значимой ассоциации между rs1801278 и риском развития ожирения не наблюдалось ($p = 0,98$). Отсутствие ассоциации было продемонстрировано при всех генетических моделях: доминантной (ОШ (95% ДИ) = 0,91 (0,32 - 2,64), $p > 0,99$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,11 - 14,76), $p > 0,99$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 0,92 (0,38 - 2,38), $p > 0,99$).

В ходе анализа подгрупп не было показано ассоциации между rs1801278 и z-score ИМТ ($p = 0,95$). Также не наблюдалась ассоциация во всех генетических моделях: доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,19 (0,39 - 4,06), $p > 0,99$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,05 - 19,35), $p > 0,99$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 1,15 (0,39 - 3,06), $p > 0,99$). Более того, не было обнаружено ассоциации между rs1801278 и инсулинорезистентностью ($p = 0,58$), результаты были подтверждены при трех генетических моделях: доминантной (ОШ (95% ДИ) = 0,53 (0,16 - 1,88), $p = 0,52$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,05 - 19,35), $p > 0,99$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 0,60 (0,22 - 2,01), $p = 0,57$), таблица 30.

Таблица 30 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs1801278 гена *IRS1* в исследуемых группах

с ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,98	
GG	89 (89 %)	44 (88 %)	R ¹	
GA	9 (9 %)	5 (10 %)	> 0,99	0,89 (0,28 - 2,49)
AA ²	2 (2 %)	1 (2 %)	> 0,99	1,00 (0,11 - 14,76)
GA+AA ³	11	6	> 0,99	0,91 (0,32 - 2,64)
Аллели				
G	187 (93,5%)	93 (93 %)	R	
A ⁴	13 (6,5 %)	7 (7 %)	> 0,99	0,92 (0,38 - 2,38)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,95	
GG	43 (86 %)	44 (88 %)	R ¹	
GA	6 (12 %)	5 (10 %)	> 0,99	1,23 (0,32 - 3,91)
AA ²	1 (2 %)	1 (2 %)	> 0,99	1,00 (0,05 - 19,35)
GA+AA ³	7	6	> 0,99	1,19 (0,39 - 4,06)
Аллели				
G	92 (92 %)	93 (93 %)	R	
A ⁴	8 (8 %)	7 (7 %)	> 0,99	1,15 (0,39 - 3,06)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,58	
GG	46 (92 %)	43 (86 %)	R ¹	
GA	3 (6 %)	6 (12 %)	0,49	0,47 (0,12 - 1,76)
AA ²	1 (2 %)	1 (2 %)	> 0,99	1,00 (0,05 - 19,35)
GA+AA ³	4	7	0,52	0,53 (0,17 - 1,88)
Аллели				
G	95(95 %)	92 (92 %)	R	
A ⁴	5(5 %)	8 (8 %)	0,57	0,60 (0,22 - 2,01)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, <i>p</i> - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.				

Получены нами результаты показали отсутствие ассоциации между rs1801278 и риском развития ожирения и инсулинорезистентности в исследуемой популяции детей и подростков Ростовской области. Эти результаты не согласуются с данными литературы, где были представлены доказательства ассоциации замены

полиморфного локуса rs1801278 с нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью, влияя на третичную структуру белка IRS и его сигнализацию (Sesti, 2000; El Mkaem et al., 2001; Rasool et al., 2022). В ходе исследования у кашмирских женщин была установлена ассоциация между rs1801278 и клиническими параметрами, связанными с ожирением и инсулинорезистентностью. Более того, в проведенном исследовании в пакистанской популяции была подтверждена ассоциация с инсулинорезистентностью (Albegali et al., 2019; Rasool et al., 2022). Джеллема и соавт. продемонстрировали, что rs1801278 нарушает функцию IRS1 и ассоциируется с инсулинорезистентностью и липидными нарушениями (Jellema et al., 2003). Различия между нашими результатами и другими исследованиями могут быть объяснены различиями в этнических группах, возрасте, поле и факторов окружающей среде исследуемых популяций. Более того, сложная природа ожирения и инсулинорезистентности предполагает вовлечение множества генетических вариантов и их взаимодействие, что затрудняет установление устойчивых ассоциаций в различных популяциях и при различных условиях.

3.2.4 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов участвующих в регуляции аппетита

В ходе исследования, нами были генотипированы полиморфные варианты генов участвующих в регуляции аппетита, в том числе был изучен полиморфный локус rs4684677 в экзоне 4 гена грелина (*GHRL*). Анализ результатов в контрольной группе детей и подростков показал следующее распределение генотипов rs4684677: ТТ (54 %), ТА (42 %) и АА (4 %). Распределение rs4684677 в контроле соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, таблица 31.

Таблица 31 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs4684677 гена *GHRL* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	P
ТТ	28,13	27	0,32	0,85
ТА	18,75	21		
АА	3,12	2		

Была выявлена распространенность мутантного аллеля А полиморфного локуса rs4684677 в контроле на 25 % (таблица 32), что близко совпадает с 24 % распространенностью, наблюдаемой в американской популяции согласно базе данных 1000 геномов. Однако в большинстве других популяций частота встречаемости минорного аллеля А гораздо ниже, например, в африканских и восточноазиатских популяциях, распространенность аллеля составляет всего 1 %, рисунок 29.

Population genetics

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies



Рисунок 29 - Распределение полиморфного локуса rs4684677 гена *GHRL* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=3:10286269-10287269;v=rs4684677;vdb=variation;vf=92716059)

Генотипы полиморфного локуса rs4684677 были распределены как ТТ (46 %), ТА (43 %) и АА (11 %) в группе с ожирением. Ассоциации между rs4684677 и ожирением не наблюдалось в общей группе с ожирением ($p = 0,31$). Гетерозиготный ТА не показал различие в распределении в этой группе по сравнению с гомозиготом по дикому типу ТТ (ОШ (95% ДИ) = 1,20 (0,59 - 2,51), $p = 0,72$). Значимой ассоциации не было проявлено также при изучении доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,38 (0,71 -

2,72), $p = 0,39$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 2,97 (0,66 - 13,79), $p = 0,22$) и аллельной моделей (ОШ (95% ДИ) = 1,44 (0,84 – 2,45), $p = 0,23$), таблица 32.

В результате подгруппового анализа была выявлена обратная ассоциация между rs4684677 и z-score ИМТ ($p = 0,0001$) у детей с ожирением, чувствительных к инсулину. Генотип ТА был менее распространен по сравнению с диким типом ТТ (ОШ (95% ДИ) = 0,09 (0,03 - 0,31), $p < 0,0001$). Анализ генетических моделей подтвердил результаты по доминантной (ОШ (95% ДИ) = 0,13 (0,05 - 0,36), $p = 0,0001$) и аллельной моделям (ОШ (95% ДИ) = 0,23 (0,09 - 0,54), $p = 0,0008$). Однако при рецессивной модели не было показано достоверности (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,15 - 6,58), $p > 0,99$). С другой стороны, в группе инсулинорезистентных детей и подростков с ожирением, было обнаружено что полиморфный локус rs4684677 сильно ассоциирован с повышенным риском развития инсулинорезистентности ($p < 0,0001$). ассоциация с инсулинорезистентностью была установлена при всех моделях, гетерозиготной ТА (ОШ (95% ДИ) = 600,00 (61,32 - 6106), $p < 0,0001$), доминантной (ОШ (95% ДИ) = 441,00 (57,25 - 4505), $p < 0,0001$) и аллельной моделях (ОШ (95% ДИ) = 18,35 (7,71 - 45,65), $p < 0,0001$), кроме рецессивной модели (ОШ (95% ДИ) = 5,27 (1,23 - 25,06), $p = 0,05$), таблица 32.

Таблица 32 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs4684677 гена *GHRL* в исследуемых группах

с ожирением vs. Контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,31	
ТТ	46 (46 %)	27 (54 %)	R^1	
ТА	43 (43 %)	21 (42 %)	0,72	1,20 (0,59 - 2,51)
АА ²	11 (11 %)	2 (4 %)	0,22	2,97 (0,66 - 13,79)
ТА+АА ³	54	23	0,39	1,38 (0,71 - 2,72)
Аллели				
Т	135 (67,5 %)	75 (75 %)	R	
А ⁴	65 (32,5 %)	25 (25 %)	0,23	1,44 (0,84 - 2,45)
с ожирением ИЧ vs. Контроль				
	ИЧ	Контроль	p	ОШ (95% ДИ)

	n = 50 (%)	n = 50 (%)		
Генотип			0,0001	
ТТ	45 (90 %)	27 (54 %)	R ¹	
ТА	3 (6 %)	21 (42 %)	< 0,0001	0,09 (0,03 - 0,31)
АА ²	2 (4 %)	2 (4 %)	> 0,99	1,00 (0,15 - 6,58)
ТА+АА ³	5	23	0,0001	0,13 (0,05 - 0,36)
Аллели				
Т	93 (93 %)	75 (75 %)	R	
А ⁴	7 (7 %)	25 (25 %)	0,0008	0,23 (0,09 - 0,54)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			< 0,0001	
ТТ	1 (2 %)	45 (90 %)	R ¹	
ТА	40 (80 %)	3 (6 %)	< 0,0001	600,00 (61,32 - 6106)
АА ²	9 (18 %)	2 (4 %)	0,05	5,27 (1,23 - 25,06)
ТА+АА ³	49	5	< 0,0001	441,00 (57,25 - 4505)
Аллели				
Т	42 (42 %)	93 (93 %)	R	
А ⁴	58 (58 %)	7 (7 %)	< 0,0001	18,35 (7,71 - 45,65)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, p - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.				

Ген грелина (*GHRL*) на третьей хромосоме человека кодирует молекулу-предшественник под названием грелин-обестатин препрогрелин, который расщепляется в результате посттрансляционного процессинга на два биологически активных пептидных гормона: грелин и обестатин (Lacquaniti et al., 2011). Полиморфный вариант rs4684677 гена *GHRL*, вызывает несинонимичное изменение аминокислоты с глутамин на лейцин в положении 90 пептида-предшественника препрогрелина, особенно в части обестатина (Zhang et al., 2005b; Steinle et al., 2005). Полиморфный локус rs4684677 ещё локализуется в гене на противоположной нити ДНК гена грелина. Этот ген называется *GHRLOS* (ghrelin opposite strand) и кодирует молекулу длинной некодирующей РНК (Seim et al., 2010; Ren et al., 2021). Проведен нами анализ результатов генотипирования полиморфного локуса rs4684677 выявил противоречивые эффекты в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности у детей и подростков. В то время как в общей группе с ожирением не наблюдалось значимой ассоциации с риском ожирения, анализ

подгрупп продемонстрировал протективный эффект полиморфного локуса rs4684677 от увеличения веса и повышения z-score ИМТ в отсутствие инсулинорезистентности. С учетом инсулинорезистентности было отмечено, что rs4684677 ассоциирован с риском инсулинорезистентности (Аммар, 2023).

Обестатин, транслируется с последовательностей где локализован вариант rs4684677, вызывает споры из-за неопределенных функций, связанных с массой тела и влиянием на инсулин. На него могут влиять другие генетические варианты, уровень грелина или многочисленные биологические факторы (Hassouna et al., 2010; Villarreal et al., 2022). Ассоциация между rs4684677 и жировой массой тела была выявлена Мартином и коллегами в канадской популяции (Martin et al., 2008). Более того, отмечалось, что частота аллеля А rs4684677 была значительно выше у детей и подростков с ожирением в Германии (Hinney et al., 2002). Однако в другом исследовании среди немецких детей не было обнаружено ассоциации rs4684677 с ожирением (Gueorguiev et al., 2009). В отличие от наших результатов, не было обнаружено ассоциации rs4684677 с инсулином в группе амишей (Steinle et al., 2005), или с ИМТ у пожилых испанцев (Mora et al., 2015).

Ацилгрелин стимулирует секрецию гормона роста путем взаимодействия с рецептором секретогена гормона роста (GHSR) в гипофизе и гипоталамусе (Kojima, Kangawa, 2010; Frago et al., 2011; Sato et al., 2012). В первом экзоне гена, кодирующего GHSR имеется полиморфный локус rs572169 с заменой С на Т в позиции 477, что приводит к синонимичной аминокислотной замене. В исследованной нами популяции, генотипы rs572169 распределились на СС (74 %), СТ (20 %) и ТТ (6 %) в контрольной группе, что соответствовало принципам равновесия Харди-Вайнберга, как показано в таблице 33.

Таблица 33 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs572169 гена *GHSR* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	p
CC	35,28	37	1,40	0,49
CT	13,44	10		
TT	1,28	3		

Распространенность минорного аллеля Т полиморфного локуса rs572169 составила 16 % в нашей исследуемой популяции детей и подростков Ростовской области, таблица 34. В общей популяции мира распределение этого аллеля составляет 24 %, согласно данным из базы данных 1000 геномов. Среди разных этнических групп, африканская популяция имела более низкую распространенность – 6 %, в то время как американская и европейская популяции показали более высокие уровни – 29 % и 28 % соответственно. В восточноазиатской популяции распространенность минорного аллеля Т была самой высокой – 42 %, а в южноазиатской – 22 %, рисунок 30.

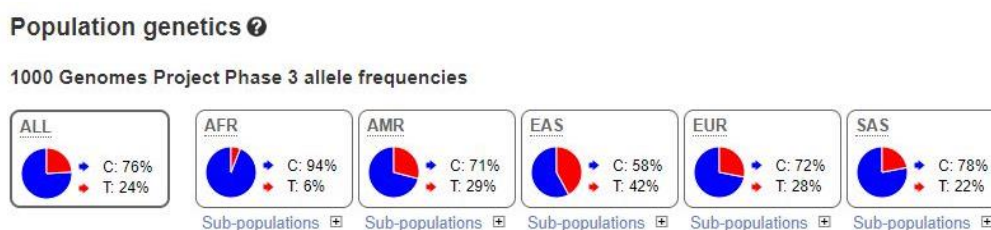


Рисунок 30 - Распределение полиморфного локуса rs572169 гена *GHSR* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=3:172447437-172448437;v=rs572169;vdb=variation;vf=90524037)

Анализ результатов генотипирования полиморфного локуса rs572169 в группе с ожирением представлен в таблице 34, было определено следующее распределение генотипов: CC – 41 %, CT – 20 %, TT – 39 %, что выявило значимую ассоциацию с риском развития ожирения ($p < 0.0001$). Ассоциация была установлена при

рассмотрении трёх генетических моделей, включая доминантную (ОШ (95% ДИ) = 4,10 (1,95 - 8,44), $p = 0,0001$), рецессивную (ОШ (95% ДИ) = 10,02 (3,01 - 32,13), $p < 0,0001$), и аллельную (ОШ (95% ДИ) = 5,04 (2,79 - 9,17), $p < 0,0001$). Но по сравнению распределения гетерозиготного генотипа СТ с гомозиготом СС не было найдено ассоциации с ожирением (ОШ (95% ДИ) = 1,80 (0,76 – 4,46), $p = 0,20$).

В ходе дальнейшего подгруппового анализа не было показано значимой ассоциации между rs572169 и увеличением z-score ИМТ ($p = 0,15$). Отсутствие ассоциации также наблюдалось при доминантной (ОШ (95% ДИ) = 2,24 (1,00 - 4,99), $p = 0,09$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 2,55 (0,63 - 9,44), $p = 0,32$) и аллельной моделях (ОШ (95% ДИ) = 2,14 (1,06 - 4,16), $p = 0,04$). Была нами обнаружена ассоциация полиморфного локуса rs572169 с инсулинорезистентностью ($p < 0,0001$). Эта ассоциация была выявлена в рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 10,92 (4,05 - 26,64), $p < 0,0001$) и аллельной моделях (ОШ (95% ДИ) = 5,45 (3,01 - 9,94), $p < 0,0001$), но при доминантной модели (ОШ (95% ДИ) = 3,62 (1,51 - 7,94), $p = 0,004$) не было показано ассоциации, таблица 34.

Таблица 34 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs572169 гена *GHSR* в исследуемых группах

с ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			$< 0,0001$	
СС	41 (41 %)	37 (74 %)	R^1	
СТ	20 (20 %)	10 (20 %)	0,20	1,80 (0,76 - 4,46)
ТТ ²	39 (39 %)	3 (6 %)	$< 0,0001$	10,02 (3,01 - 32,13)
СТ+ТТ ³	59	13	0,0001	4,10 (1,95 - 8,44)
Аллели				
С	102 (51 %)	84 (84 %)	R	
Т ⁴	98 (49 %)	16 (16 %)	$< 0,0001$	5,04 (2,79 - 9,17)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,15	
СС	28 (56 %)	37 (74 %)	R^1	
СТ	15 (30 %)	10 (20 %)	0,17	1,98 (0,81 - 4,87)
ТТ ²	7 (14 %)	3 (6 %)	0,32	2,55 (0,63 - 9,44)

СТ+ТТ ³	22	13	0,09	2,24 (1,00 - 4,99)
Аллели				
С	71 (71 %)	84 (84 %)	R	
Т ⁴	29 (29 %)	16 (16 %)	0,04	2,14 (1,06 - 4,16)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			< 0,0001	
СС	13 (26 %)	28 (56 %)	R ¹	
СТ	5 (10 %)	15 (30 %)	0,77	0,72 (0,24 - 2,42)
ТТ ²	32 (64 %)	7 (14 %)	< 0,0001	10,92 (4,05 - 26,64)
СТ+ТТ ³	37	22	0,004	3,62 (1,51 - 7,94)
Аллели				
С	31 (31 %)	71 (71 %)	R	
Т ⁴	69 (69 %)	29 (29 %)	< 0,0001	5,45 (3,01 - 9,94)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, p - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.				

Полученные нами результаты позволяют предположить, что полиморфный локус rs572169 играет важную роли в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности по рецессивной модели, несмотря на то, что rs572169 не приводит к замене аминокислоты в белке GHSR. Вместо этого он может влиять на экспрессию других генов или стабильность их мРНК. Последовательность мРНК играет важную роль в различных клеточных процессах, включая трансляцию и образование белков. Кроме того, наблюдаемые ассоциации могут быть обусловлены наличием неравновесия сцепления. Даже если rs572169 сам по себе не оказывает прямого функционального влияния, он может находиться в неравновесии по сцеплению с другими функциональными вариантами, влияющими на предрасположенность к ожирению и инсулинорезистентности. В исследованиях генетический вариант rs572169 был ассоциирован с параметрами, связанными с ожирением, например, Ден Хоед с командой, предположили наличие корреляции между аллелем Т и ИМТ (Den Hoed et al., 2008). В другом исследовании сообщалось об ассоциации rs572169 с инсулином, липопротеинами низкой и очень низкой плотности (Vartiainen et al., 2004). С другой стороны, ассоциация полиморфного локуса rs572169 с риском ожирения не было

продемонстрирована в общей популяционной когорте европейцев (Gueorguiev et al., 2009), и в Бразилии (Luperini et al., 2015).

Лептин - это гормон, который кодируется геном лептина (*LEP* или *ob*) и играет роль в поддержании энергетического баланса и регуляции аппетита в организме. Полиморфный локус rs7799039 в промоторной области гена *LEP*, вызывающий аллельную замену гуанина (G) на аденин (A) в позиции 2548 (Münzberg, Morrison, 2015), был нами исследован. Распределение генотипов rs7799039 в контрольной группе было следующим: GG (18 %), GA (62 %) и AA (20 %). Полученное распределение соответствовало принципу равновесия Харди-Вайнберга, как показано в таблице 35.

Таблица 35 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs7799039 гена *LEP* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	<i>p</i>
GG	12	9	1,46	0,48
GA	25	31		
AA	13	10		

В исследованной нами популяции, частота предкового аллеля G и мутантного аллеля A были 49 % и 51 % соответственно, таблица 36. Аналогичная распространенность наблюдалась в южноазиатской популяции. В популяциях Восточной Азии, аллель дикого типа G был минорным аллелем с частотой встречаемости 27 %. Не согласно нашим результатам и данным из азиатских популяций, распределении предкового аллеля G в общей мировой популяции чаще встречается – 60 %. Более того, в африканской популяции аллель G был почти преобладающим, с частотой 97 %. В американской и европейской популяциях частота аллеля G составляла 59 % и 56 % соответственно, рисунок 31.

Population genetics

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies



Рисунок 31 - Распределение полиморфного локуса rs7799039 гена *LEP* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:128238230-128239230;v=rs7799039;vdb=variation;vf=731260722)

Как показывает таблица 36, распределение генотипов rs7799039 в группе детей и подростков с ожирением было следующим: GG (26 %), GA (52 %) и AA (22 %). Результаты анализа не выявили ассоциацию между rs7799039 и риском развития ожирения ($p = 0,45$). Отсутствие ассоциации было замечено во всех генетических моделях: доминантной (ОШ (95% ДИ) = 0,62 (0,25 - 1,46), $p = 0,31$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,13 (0,48 - 2,60), $p = 0,83$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 0,89 (0,55 - 1,43), $p = 0,63$).

В ходе анализа подгрупп не было выявлено значимой ассоциации полиморфного локуса rs7799039 с z-score ИМТ ($p = 0,47$). Аналогично, ассоциации не было продемонстрировано во всех генетических моделях: доминантной (ОШ (95% ДИ) = 0,56 (0,23 - 1,40), $p = 0,34$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,40 - 2,52), $p > 0,99$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 0,82 (0,46 - 1,43), $p = 0,57$). Кроме того, не было обнаружено ассоциации между rs7799039 и инсулинорезистентностью ($p = 0,84$). Результаты оставались отрицательными для всех генетических моделей: доминантной (ОШ (95% ДИ) = 1,23 (0,52 - 2,94), $p = 0,82$), рецессивной (ОШ (95% ДИ) = 1,26 (0,49 - 3,19), $p = 0,81$) и аллельной (ОШ (95% ДИ) = 1,17 (0,67 - 2,07), $p = 0,67$), таблица 36.

Таблица 36 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs7799039 гена *LEP* в исследуемых группах

с ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,45	
GG	26 (26 %)	9 (18 %)	R ¹	
GA	52 (52 %)	31 (62 %)	0,29	0,58 (0,25 - 1,33)
AA ²	22 (22 %)	10 (20 %)	0,83	1,13 (0,48 - 2,60)
GA+AA ³	74	41	0,31	0,62 (0,25 - 1,46)
Аллели				
G	104 (52 %)	49 (49 %)	R	
A ⁴	96 (48 %)	51 (51 %)	0,63	0,89 (0,55 - 1,43)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
			<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,47	
GG	14 (28 %)	9 (18 %)	R ¹	
GA	26 (52 %)	31 (62 %)	0,32	0,54 (0,21 - 1,44)
AA ²	10 (20 %)	10 (20 %)	> 0,99	1,00 (0,40 - 2,52)
GA+AA ³	36	41	0,34	0,56 (0,23 - 1,40)
Аллели				
G	54 (54 %)	49 (49 %)	R	
A ⁴	46 (46 %)	51 (51 %)	0,57	0,82 (0,46 - 1,43)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,84	
GG	12 (24 %)	14 (28 %)	R ¹	
GA	26 (52 %)	26 (52 %)	0,81	1,17 (0,46 - 3,05)
AA ²	12 (24 %)	10 (20 %)	0,81	1,26 (0,49 - 3,19)
GA+AA ³	38	36	0,82	1,23 (0,52 - 2,94)
Аллели				
G	50 (50 %)	54 (54 %)	R	
A ⁴	50 (50 %)	46 (46 %)	0,67	1,17 (0,67 - 2,07)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, <i>p</i> - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.				

Полиморфный локус rs7799039 локализуется в 5' конце промоторной области гена *LEP*, вблизи сайта связывания транскрипционного фактора (Simonds et al., 2014; Katsiki et al., 2018). Нами был сделан вывод, что rs7799039 не вносит существенного вклада в предрасположенность к развитию ожирению или инсулинорезистентности у

групп детей и подростков Ростовской области. Отсутствие ассоциации между rs7799039 и ожирением было также отмечено у бразильских женщин с морбидным ожирением (Luperini et al., 2015), и у египетских детей (Mohamed et al., 2021). В отличие от этого, полиморфный локус rs7799039 был ассоциирован с повышенным риском ожирения у детей из северо-восточного региона Бразилии (Menezes et al., 2022), у мексиканских женщин (Méndez-Hernández et al., 2017), и в южноиндийской популяции (Dasgupta et al., 2014).

Далее, был нами исследован полиморфный локус rs1137101 в гене рецептора лептина (*LEPR*), который является миссенс-генетическим вариантом, и представляет собой замену гуанина (G) на аденин (A) в позиции 668 в экзоне 6 гена *LEPR*, что приводит к изменению Arg на Gln в 223-м аминокислотном остатке внеклеточной области рецептора (Gotoda et al., 1997). Распределение генотипов rs1137101 в контрольной группе было: AA (24 %), AG (54 %) и GG (22 %), что соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, как показано в таблице 37.

Таблица 37 - Частоты генотипов по полиморфным локусам rs1137101 гена *LEPR* в контрольной группе исследуемой популяции

Генотип	Ожидаемое значение	Эмпирическое (n)	Равновесие Харди-Вайнберга	
			χ^2	<i>p</i>
AA	13	12	0,16	0,92
AG	25	27		
GG	12	11		

В исследуемой нами популяции, распространенность минорного аллеля G составила 49 %, таблица 38. Аналогично, в американской популяции аллель G также наблюдался как минорный аллель, составляя 44 %, а в европейской популяции 47 %. В отличие от этого, предковый аллель A является минорным, а аллель G распространен в общих популяциях мира на 85 % согласно данным проекта 1000 геномов. Популяция Южной Азии демонстрирует равное распределение аллелей G и A. Примечательно, что в Восточной Азии демонстрируется высокая

распространенность аллеля G – 87 %, в то время как в африканской популяции распространенность аллеля G составляет 59 %, рисунок 32.

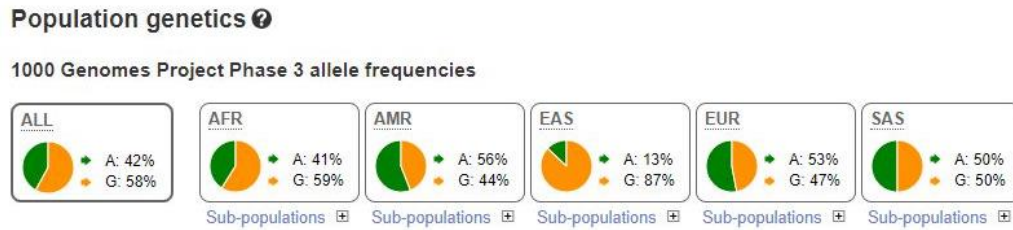


Рисунок 32 - Распределение полиморфного локуса rs113710 гена *LEPR* в разных популяциях мира

(https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:65592330-65593330;v=rs1137101;vdb=variation;vf=841289)

Как представлено в таблице 38, не было выявлено ассоциации между rs113710 и риском ожирения ($p = 0,97$). Отсутствие ассоциации наблюдалось также при трёх генетических моделях, включая доминантную (ОШ (95% ДИ) = 0,95 (0,42 - 2,05), $p > 0,99$), рецессивную (ОШ (95% ДИ) = 1,06 (0,47 - 2,27), $p > 0,99$) и аллельную модели (ОШ (95% ДИ) = 1,00 (0,62 - 1,62), $p > 0,99$).

В подгрупповом анализе, не было обнаружено значимой ассоциации полиморфного локуса rs113710 с z-score ИМТ ($p = 0,30$). Гетерозиготный генотип AG не отличался по частоте встречаемости в группе с ожирением по сравнению с гомозиготом дикого типа AA (95 % ДИ) = 0,54 (0,21 - 1,39), $p = 0,25$). В доминантной (95% ДИ) = 0,51 (0,23 - 1,20), $p = 0,19$), рецессивной (95% ДИ) = 0,67 (0,24 - 1,95), $p = 0,61$) и аллельной моделях (95% ДИ) = 0,66 (0,39 - 1,18), $p = 0,20$) ассоциации не было выявлено. Интересно, что была продемонстрирована ассоциация между rs113710 и риском инсулинорезистентности ($p = 0,008 > p_{\text{bonf}} = 0,00357$), но при применении поправки Бонферрони результаты не оказались значимыми. И так значимой ассоциации не было установлено при анализе распределения гетерозиготного генотипа AG (95% ДИ) = 3,99 (1,39 - 11,91), $p = 0,01$), а также при изучении доминантной (95% ДИ) = 4,49 (1,71 - 12,50), $p = 0,005$), рецессивной (95% ДИ) = 2,25

(от 0,89 - 5,98), $p = 0,15$) и аллельной моделей (95% ДИ) = 2,25 (1,27 - 3,92), $p = 0,007$),
таблица 38.

Таблица 38 – Анализ распределения частот генотипов и аллелей rs113710 гена
LEPR в исследуемых группах

С ожирением vs. контроль				
	С ожирением n = 100 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,97	
AA	25 (25 %)	12 (24 %)	R ¹	
AG	52 (52 %)	27 (54 %)	> 0,99	0,92 (0,41 - 2,19)
GG ²	23 (23 %)	11 (22 %)	> 0,99	1,06 (0,47 - 2,27)
AG+GG ³	75	38	> 0,99	0,95 (0,42 - 2,05)
Аллели				
A	102 (51 %)	51 (51 %)	R	
G ⁴	98 (49 %)	49 (49 %)	> 0,99	1,00 (0,62 - 1,62)
с ожирением ИЧ vs. контроль				
	ИЧ n = 50 (%)	Контроль n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,30	
AA	19 (38 %)	12 (24 %)	R ¹	
AG	23 (46 %)	27 (54 %)	0,25	0,54 (0,21 - 1,39)
GG ²	8 (16 %)	11 (22 %)	0,61	0,67 (0,24 - 1,95)
AG+GG ³	31	38	0,19	0,51 (0,23 - 1,20)
Аллели				
A	61 (61 %)	51 (51 %)	R	
G ⁴	39 (39 %)	49 (49 %)	0,20	0,66 (0,39 - 1,18)
с ожирением ИР vs. с ожирением ИЧ				
	ИР n = 50 (%)	ИЧ n = 50 (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Генотип			0,008	
AA	6 (12 %)	19 (38 %)	R ¹	
AG	29 (58 %)	23 (46 %)	0,01	3,99 (1,39 - 11,91)
GG ²	15 (30 %)	8 (16 %)	0,15	2,25 (0,89 - 5,98)
AG+GG ³	44	31	0,005	4,49 (1,71 - 12,50)
Аллели				
A	41 (41 %)	61 (61 %)	R	
G ⁴	59 (59 %)	39 (39 %)	0,007	2,25 (1,27 - 3,92)
¹ референсный генотип / референсная аллель, ² рецессивная модель, ³ доминантная модель, ⁴ аллельная модель, p - уровень значимости, ОШ - отношение шансов, ДИ - 95 % доверительный интервал.				

Нами не было обнаружено значимой ассоциации полиморфного локуса rs1137101 гена *LEPR* с риском развития ожирения или инсулинорезистентности у

детей и подростков в Ростовской области. Наши данные соответствуют информации о отсутствии ассоциации между rs1137101 и ожирением в различных популяциях, включая европеоидов (Luperini et al., 2015) и мексиканцев (Rojano-Rodriguez et al., 2016). Однако генетический вариант rs1137101 был связан с повышением риска развития ожирения в итальянской популяции (Ricci et al., 2021), развития сахарного диабета типа 2 (Yang et al., 2016; Bains et al., 2020), и ожирения у пациентов с неуправляемым сахарным диабетом 2 типа (Kasim et al., 2016). Также было показано, что rs1137101 ассоциирован с уровнями инсулина и значениями HOMA-IR (Daghestani et al., 2019). В нашем исследовании не было выявлено ассоциации с z-score ИМТ, что согласуется с результатами исследования Алмейда и соавторов (Almeida et al., 2018). Однако у жителей Шри-Ланки rs1137101 был связан с увеличением ИМТ и окружности талии (Illangasekera et al., 2020).

3.3 Анализ межгенных взаимодействий изученных полиморфных локусов генов-кандидатов при развитии ожирения и инсулинорезистентности

Ожирение рассматривается как полигенное заболевание, это означает, что, множество генетических факторов играют роль в развитии его патологического фенотипа. Каждый из этих факторов несет определенную степень риска заболевания, и комбинированный эффект воздействия всех генетических факторов приводит к развитию заболевания. Следовательно, важным становится изучение межгенных взаимодействий между различными полиморфными локусами при развитии ожирения. Понимание сложной сети взаимодействий генов как кодирующих так и не кодирующих белки, необходимо для раскрытия генетических основ ожирения и инсулинорезистентности. В этом контексте, нами был проведен анализ межгенных взаимодействий изученных полиморфных локусов генов кандидатов с помощью алгоритма уменьшения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction - MDR) (Leem, Park, 2017). Вклад каждого гена и их взаимодействие оценивали с использованием значения энтропии H , выраженной в процентах (%). Модель

межгенных взаимодействий считалась валидной, если ее индекс перекрестной проверки согласованности (Cross Validation Consistency - CVC) составлял не менее 9/10. Полученные модели характеризуются коэффициентом перекрестной валидации (cross-validation - CV) и тестируемой сбалансированной точностью (Testing Balanced Accuracy - TBA).

Был проведен нами анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов длинных некодирующих РНК: *ADIPOQ*-AS rs2241766, *ANRIL* rs564398, *H19* rs217727, *MEG3* rs7158663, *MALAT1* rs3200401, *NEAT1* rs674485; и генов кодирующих белки, включая гены участвующие в регуляции липидного обмена: *PPARG* rs1801282 (C:G), *PGC-1 α* rs8192678 (G:A); активности инсулина: *INS* rs689 (A:T), *IRS1* rs1801278 (G:A); и регуляции аппетита: *GHRL* rs4684677 (T:A), *GHSR* rs572169 (C:T), *LEP* rs7799039 (G:A) и *LEPR* rs1137101 (A:G), в исследуемой группе детей и подростков с ожирением. Была выявлена модель межгенных взаимодействий состоящая из 14 генетических локусов, модель представленная в таблице 39. Полученная модель характеризовалась 100%-й воспроизводимостью и точностью предсказания 50 % ($p < 0,0001$).

Таблица 39 - Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов изученных генов у детей и подростков с ожирением

Модель полиморфных локусов	Тестируемая сбаланси- рованная точность (TBA)	Индекс перекрестной проверки согласованност и (CVC)	X ²	P
<i>LEPR</i> - <i>MALAT1</i>	0,48	3/10	17,12	< 0,0001
<i>GHRL</i> - <i>INS</i> - <i>NEAT1</i>	0,53	4/10	31,69	< 0,0001
<i>GHRL</i> - <i>NEAT1</i> - <i>H19</i> - <i>MALAT1</i>	0,46	3/10	54,77	< 0,0001
<i>GHRL</i> - <i>LEPR</i> - <i>INS</i> - <i>ANRIL</i> - <i>NEAT1</i>	0,55	5/10	81,66	< 0,0001
<i>GHRL</i> - <i>LEPR</i> - <i>INS</i> - <i>ANRIL</i> - <i>NEAT1</i> - <i>MALAT1</i>	0,58	6/10	101,71	< 0,0001

<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - PGC-1α - ANRIL - H19</i>	0,63	7/10	106,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PGC-1α - ANRIL</i>	0,52	8/10	106,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ANRIL</i>	0,51	8/10	106,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO - ANRIL</i>	0,51	10/10	106,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO - ANRIL - MEG3</i>	0,51	10/10	106,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO - ANRIL - MEG3 - NEAT1</i>	0,50	10/10	106,0	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO - ANRIL - MEG3 - NEAT1 - H19</i>	0,50	10/10	106,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO - ANRIL - MEG3 - NEAT1 - H19 - MALAT1</i>	0,50	10/10	106,00	< 0,0001

Среди всех п-локусных моделей, наибольшей точностью предсказания 63 % ($p < 0,0001$) обладает семилочусная модель *GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - PGC-1A - ANRIL - H19*. Данная модель не считалась валидной, поскольку значение перекрестной проверки согласованности (CVC) составляло только 7 / 10, таблица 39.

Рисунок 33 представляет графическую модель межгенных взаимоотношений генов кодирующих белки и генов длинных некодирующих РНК, и показывает, что комбинация генов *GHRL* и *INS* имеют более высокую степень процента энтропии (3,99 %) по сравнению с другими парами. Ген *GHRL* внес 1,40 % и *INS* внес 3,28 % в восприимчивость к ожирению, характер их взаимодействия был синергичным. Вторая модель, вносящая вклад в риск развития ожирения в исследуемой популяции, является комбинация генов *GHRL - NEAT1* с процентом энтропии 3,93 % и синергетическим характером взаимодействия. Независимо друг от друга гены *GHRL* и *NEAT1* внесли в риск ожирения 1,40 % 6,18 %, соответственно.

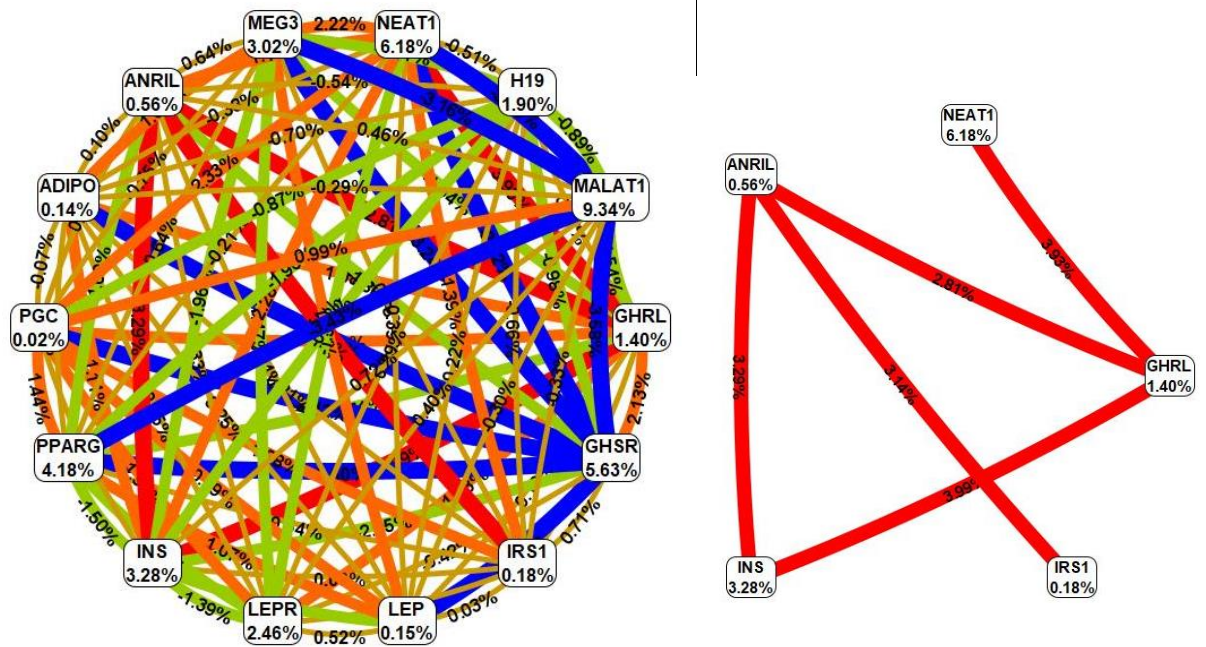


Рисунок 33 - Энтропия взаимодействия между полиморфными локусами изученных генов у детей и подростков с ожирением

Также была обнаружена сеть взаимодействующих генов с синергетическим характером, которые внесла наибольший вклад в риск развития ожирения в исследуемой нами популяции, эта комбинация *NEAT1* - *GHRL* - *IRS1* - *INS* - *ANRIL* и вклад каждого из них 6,18 %, 1,40 %, 0,18 %, 3,28 %, 0,56 %, соответственно, рисунок 33. Данная комбинация генов была дальше проанализирована методом MDR, и была выявлена модель взаимодействия с 100 %-й воспроизводимостью и точностью предсказания 69 % ($p < 0,0001$), таблица 40.

Таблица 40 - Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *NEAT1* - *GHRL* - *IRS1* - *INS* - *ANRIL* у детей и подростков с ожирением

Модели полиморфных локусов	Тестируемая сбалансированная точность (TBA)	Индекс перекрестной проверки согласованности (CVC)	χ^2	P
<i>NEAT1</i> - <i>GHRL</i> - <i>IRS1</i> - <i>INS</i> - <i>ANRIL</i>	0,69	10/10	64,59	< 0,0001

Для определения влияния инсулинорезистентности на характер взаимодействия между полиморфными локусами генов кандидатов, было проанализировано межгенное взаимодействие в группе инсулинорезистентных детей и подростков с ожирением против гриппа с ожирением инсулиночувствительных. В ходе анализа была выявлена модель взаимодействия составляющей из 14 генетических локусов генов длинных некодирующих РНК и белок кодирующих генов, таблица 41. Полученная модель характеризовалась 100 %-й воспроизводимостью и точностью предсказания 50 % ($p = < 0,0001$), таблица 41.

Таблица 41 - Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов изученных генов у детей и подростков с ожирением и инсулинорезистентностью

Модель полиморфных локусов	Тестируемая сбалансированная точность (TBA)	Индекс перекрестной проверки согласованности (CVC)	χ^2	P
<i>GHRL - INS</i>	0,89	9/10	45,86	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - ANRIL</i>	0,78	5/10	50,44	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - INS - ANRIL</i>	0,81	4/10	61,22	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - INS - PGC-1α - ANRIL</i>	0,69	5/10	69,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - INS - PGC-1α - ANRIL</i>	0,62	3/10	69,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - ANRIL</i>	0,55	7/10	69,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α</i>	0,53	10/10	69,00	< 0,0001

<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO</i>	0,53	10/10	69,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO - ANRIL</i>	0,53	10/10	69,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO - ANRIL - MEG3</i>	0,53	10/10	69,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO - ANRIL - MEG3 - NEAT1</i>	0,50	10/10	69,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO - ANRIL - MEG3 - NEAT1 - H19</i>	0,50	10/10	69,00	< 0,0001
<i>GHRL - GHSR - IRS1 - LEP - LEPR - INS - PRG - PGC-1α - ADIPO - ANRIL - MEG3 - NEAT1 - H19 - MALAT1</i>	0,50	10/10	69,00	< 0,0001

Комбинация генов *GHRL - INS* показала наибольший высокая степень точности 89 % и перекрестная проверки согласованность (CVC) составляло 10 / 10. Данная комбинация была проанализирована методом MDR для выявления сочетания генотипов, связанных с повышенным или пониженным риском развития ожирения. При анализе комбинации генов отдельно обнаруженная модель показала 100 % воспроизводимость и точности предсказания 90 % ($p < 0,0001$), таблица 42. Тип межгенного взаимодействия между двумя локусами является синергичным.

Таблица 42 - Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *GHRL - INS* у детей и подростков с ожирением и инсулинрезистентностью

Модели полиморфных локусов	Тестируемая сбалансированная точность (ТВА)	Индекс перекрестной проверки согласованности (CVC)	χ^2	P
<i>GHRL - INS</i>	0,90	10/10	45,86	< 0,0001

Для уменьшения риска статистической ошибки первого типа при анализе межгенных взаимодействий была применена поправка Бонферрони. Эта поправка заключается в делении исходного уровня значимости ($p\alpha = 0.05$) на количество комбинаций генотипов, изученных нами для двух локусов, которое составило 9. Различия считались статистически значимыми, если соответствующие p -значения было ниже ($p_{\text{bonf}} = 0.005$). При этом, нами было выявлено, что сочетание генотипов TA (rs4684677, *GHRL*) с AA (rs689, *INS*) ассоциированные с риском развития инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков ($p < 0,0001$), данное сочетание генотипов полностью отсутствовало в группе инсулиночувствительных детей и подростков. Также было обнаружено два сочетания генотипов этой комбинации генов, которые были ассоциированы и уменьшенным риском развития инсулинорезистентности в исследуемой популяции, первое из них - это TT (rs4684677, *GHRL*) с AA (rs689, *INS*) (ОШ (95% ДИ) = 0,15 (0,05 - 0,51), $p = 0,002$) а второе – это TT (rs4684677, *GHRL*) с AT (rs689, *INS*) (ОШ (95% ДИ) = 0,05 (0,005 - 0,33), $p = 0,0004$).

Межгенные взаимодействия генов при инсулинорезистентности представлены в рисунке 34. Пара генов *LEPR* - *PGC-1 α* продемонстрировала взаимодействие умеренного синергетического характера и внесла 5,68 % в предрасположенность к ожирению, *LEPR* один внес 0,48 % и *PGC-1 α* внес 0,54 %. Второй вклад в восприимчивость к ожирению внесла комбинация генов *ANRIL* – *MALAT1* (4,99 %). Гены *ANRIL* и *MALAT1* внесли в риск ожирения всего лишь 5,07 % и 1,75 % соответственно. Была также замечена сеть взаимодействия генов *ANRIL* - *MEG3* - *H19* - *NEAT1* - *MALAT1* - *GHSR* - *IRS1* - *LEPR* - *INS* - *PPARG* - *PGC-1 α* , с умеренным синергетическим характером.

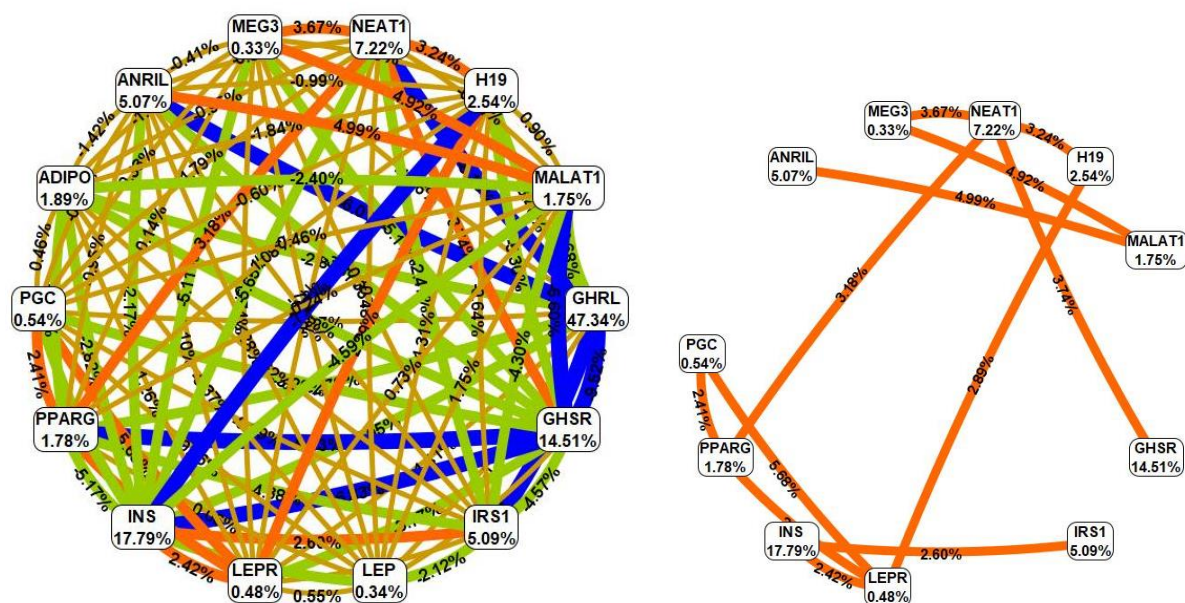


Рисунок 34 - Энтропия взаимодействия между полиморфными локусами изученных генов у детей и подростков с ожирением инсулинорезистентных

11-локусная комбинация генов *ANRIL* - *MEG3* - *H19* - *NEAT1* - *MALAT1* - *GHSR* - *IRS1* - *LEPR* - *INS* - *PPARG* *PGC-1 α* , дальше была проанализирована методом MDR. Полученная модель характеризовалась 100 %-й воспроизводимостью и точностью предсказания 50,00 % ($p < 0,0001$), таблица 43.

Таблица 43 - Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *ANRIL* - *MEG3* - *H19* - *NEAT1* - *MALAT1* - *GHSR* - *IRS1* - *LEPR* - *INS* - *PPARG* - *PGC-1 α* у детей и подростков с ожирением и инсулинрезистентностью

Модели полиморфных локусов	Тестируемая сбалансированная точность (TBA)	Индекс перекрестной проверки согласованности (CVC)	χ^2	P
<i>ANRIL</i> - <i>MEG3</i> - <i>H19</i> - <i>NEAT1</i> - <i>MALAT1</i> - <i>GHSR</i> - <i>IRS1</i> - <i>LEPR</i> - <i>INS</i> - <i>PPARG</i> - <i>PGC-1α</i>	0,50	10/10	69,0	< 0,0001

Как нами было замечено, характер межгенных взаимодействий между генами различен в зависимости от наличия инсулинорезистентности среди исследуемых детей и подростков с ожирением. Это свидетельствует о том, что функционирование генетических факторов определяется совокупностью биологических и экологических воздействий, в то время как развитие ожирения в значительной степени обусловлено биологическими факторами. Важно также отметить, что взаимодействие между различными генами выявило новые эффекты комбинаций этих генетических факторов в риске развития заболеваний. На этих моделях комбинаций можно базироваться для прогнозирования риска развития ожирения и инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением. Это подчеркивает необходимость изучения взаимодействия между генами для понимания их роли в патофизиологических механизмах заболевания, поскольку эти состояния рассматриваются как сложные многофакторные и полигенные заболевания.

4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является глобально распространенным хроническим метаболическим заболеванием, оказывающим негативное влияние на здоровье человека. К тому же, ожирение известно своей сложной этиологией, которая обусловлена комплексным взаимодействием между генетическими, эпигенетическими, экологическими и биологическими факторами. Наиболее распространенная форма ожирения представляется полигенной и возникает в результате воздействий множества генов одновременно. В связи с этим, нами было проведено данное исследование с целью изучения межгенных взаимодействий между полиморфными локусами как в генах длинных некодирующих РНК, так и в генах кодирующих белки. Для достижения цели, проводился комплексный анализ потенциальных ассоциаций между полиморфными вариантами генов кандидатов и риском развития ожирения и инсулинорезистентности у групп детей и подростков Ростовской области. С последующим анализом межгенных взаимодействий полиморфных локусов изученных генов. Гены кандидаты включены в исследовании участвуют в патофизиологических процессах способствующих развитию ожирения и инсулинорезистентности, и генетические вариации в таких генах могут способствовать предрасположенности индивидуума к этим заболеваниям.

В результате анализа данных генотипирования полиморфных локусов генов длинных некодирующих РНК, обнаружена значимая ассоциация между rs564398 гена *ANRIL* и риском развития ожирения. Дополнительно, в подгрупповом анализе выявлена ассоциация полиморфного локуса rs564398 с увеличением веса (z-score ИМТ) в доминантной и аллельной моделях. Также показана ассоциация между rs3200401 гена *MALAT1* и ожирением как по доминантной, так и по аллельной моделям, по этим же моделям была установлена ассоциация с повышенным весом. С другой стороны полиморфные локусы rs2241766 *ADIPOQ-AS*, rs217727 *H19*,

rs7158663 *MEG3* и rs674485 *NEAT1* не оказались ассоциированы с риском ожирения или инсулинорезистентности в исследуемой нами популяции.

При исследовании белок кодирующих генов, участвующих в регуляции липидного обмена, выявлена ассоциация между полиморфным локусом rs8192678 гена *PGC-1 α* и риском ожирения, как по доминантной, так и по аллельной моделям. Кроме того, подтвердилась ассоциация между rs8192678 и увеличением веса в соответствии с доминантной моделью и гетерозиготным генотипом. В то время как не было найдено значимой ассоциации локуса rs1801282 гена *PPARG* с риском ожирения или инсулинорезистентности.

Полиморфный локус rs689 гена *INS* демонстрировал ассоциацию с риском развития ожирения через свое влияние на инсулинорезистентность по рецессивной модели. В отличие от этого, не было показано ассоциации между rs1801278 гена *IRS1* и риском развития ожирения.

Ассоциации между полиморфным локусом rs4684677 гена *GHRL* и риском ожирения в общей группе с ожирением не выявлено. Однако, анализ подгрупп показал протективный эффект локуса rs4684677 против увеличения веса при отсутствии инсулинорезистентности в рамках доминантной и аллельной моделей. В то же время, обнаружена значимая ассоциация с риском развития инсулинорезистентности при доминантной и аллельной моделях. Полиморфный локус rs572169 гена *GHSR* показал ассоциацию с риском ожирения по всем моделям. Также была обнаружена ассоциация с инсулинорезистентностью по рецессивной и аллельной моделям. Результаты свидетельствуют о том что полиморфный локус rs572169 гена *GHSR* в рецессивной модели является фактором риска развития ожирения и инсулинорезистентности. Ассоциации полиморфных локусов rs7799039 гена *LEP* и rs113710 гена *LEPR* с риском ожирения или инсулинорезистентности не наблюдались в ходе данного исследования

Проведенное нами исследование позволило выяснить роль генетических полиморфных локусов в генах кодирующих белки и генах длинных некодирующих

РНК в предрасположенности к развитию ожирения и инсулинорезистентности в исследуемой популяции детей и подростков. Такой вывод имеет значение для понимания генетических основ патогенеза ожирения. В дополнение к этому, подчеркивается необходимость изучения этих вариантов в различных этнических группах, поскольку распределение и влияние этих локусов варьируется в разных популяциях.

Исследование межгенных взаимодействий между полиморфными вариантами исследуемых белок кодирующих и некодирующих генов выявило разнообразные закономерности взаимодействия между генами. Для исследования взаимодействия генов у исследуемой популяции детей и подростков с ожирением была построена модель, включающая 14 локусов. Обнаружено, что комбинация взаимодействующих генов *NEAT1* - *GHRL* - *IRS1* - *INS* - *ANRIL* вносит наибольший вклад в восприимчивость к ожирению, при этом их взаимодействие является синергичным. Основываясь на полученной модели можно прогнозировать риск ожирения среди детей и подростков Ростовской области.

При анализе с учетом наличия инсулинорезистентности в популяции характер взаимодействия между локусами изменился. Например, сеть взаимодействия генов *ANRIL* - *MEG3* - *H19* - *NEAT1* - *MALAT1* - *GHSR* - *IRS1* - *LEPR* - *INS* - *PPARG* и *PGC-1 α* проявила умеренное синергетическое взаимодействие, оказывая значительное влияние на предрасположенность к инсулинорезистентности при ожирении. Данную модель можно использовать для прогнозирования риска развития инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков. Комбинация генов *GHRL* и *INS* при наличии инсулинорезистентности оказалась наиболее точной в предсказании риска. Дополнительный анализ MDR выявил, что сочетание генотипов TA (rs4684677, *GHRL*) с AA (rs689, *INS*) ассоциировано с риском развития инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков. С другой стороны, сочетания генотипов TT (rs4684677, *GHRL*) с AA (rs689, *INS*) и TT (rs4684677, *GHRL*) с AT (rs689, *INS*) показали протективный эффект в исследуемой популяции.

Результаты биоинформатического анализа показали, что изученные в ходе исследования полиморфные локусы генов длинных некодирующих РНК вызывают изменения вторичной структуры транскриптов и сайтов связывания lncRNA с молекулами микроРНК, что влияет на функции и активности молекул длинных некодирующих РНК, и может способствовать развитию заболевания.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, развитие ожирения и инсулинорезистентности обусловлено сложной сетью взаимодействия между генетическими факторами включая полиморфные локусы в генах длинных некодирующих РНК и генах кодирующих белки участвующих в регуляции липидного обмена, активности инсулина и регуляции аппетита. Понимание генетической основы этих состояний является ключевым аспектом для разработки более эффективных персонализированных методов лечения, и стратегий ранней диагностики учитывающих индивидуальные генетические различия.

ВЫВОДЫ

1. Типированы частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов генов длинных некодирующих РНК: *ADIPOQ-AS* (rs2241766), *ANRIL* (rs564398), *H19* (rs217727), *MEG3* (rs7158663), *MALAT1* (rs3200401) и *NEAT1* (rs674485). Выявлена ассоциация полиморфных локусов rs564398 *ANRIL* ($p < 0,0001$) и rs3200401 *MALAT1* ($p = 0,0009$) с риском развития ожирения у детей и подростков Ростовской области.

2. Типированы частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов белок кодирующих генов участвующих в регуляции липидного обмена: *PPARG* (rs1801282), *PPARGC1A* (rs8192678), активности инсулина *INS* (rs689), *IRS1* (rs1801278) и регуляции аппетита *GHRL* (rs4684677), *GHSR* (rs572169), *LEP* (rs7799039), *LEPR* (rs1137101). Выявлена ассоциация между rs8192678 гена *PGC-1 α* и риском развития ожирения ($p = 0,001$). Выявлена ассоциация полиморфных локусов rs689 *INS* ($p < 0,0001$), rs4684677 *GHRL* ($p < 0,0001$) и rs572169 *GHSR* ($p < 0,0001$) с риском развития инсулинорезистентности у детей и подростков Ростовской области.

3. Выявлен статистически значимый вклад в формирование ожирения при пятилокусной модели межгенных взаимодействий генов *NEAT1* - *GHRL* - *IRS1* - *INS* - *ANRIL*. Выявлен статистически значимый вклад в развитие инсулинорезистентности при ожирении при 11-локусной модели межгенных взаимодействий генов *ANRIL* - *MEG3* - *H19* - *NEAT1* - *MALAT1* - *GHSR* - *IRS1* - *LEPR* - *INS* - *PPARG* - *PGC-1 α* у детей и подростков, проживающих в Ростовской области.

4. Выявлена двухлокусная комбинация сочетания генотипов ТА (rs4684677, *GHRL*) с АА (rs689, *INS*) для прогнозирования риска развития инсулинорезистентности при ожирении.

5 СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Алфёрова, В. И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В. И. Алфёрова, С. В. Мустафина // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, №. 1. – С. 96-105. doi.org/10.14341/omet12809.
2. Аметов А. С. Ожирение и сахарный диабет типа 2: современные аспекты фармакотерапии / А. С. Аметов, М. А. Прудникова // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – №. 4 (17). – С. 15-21.
3. Аммар М. Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs689 гена инсулина (INS) с развитием ожирения у детей из ростовской области. / Аммар М., Шкурят М. А., Гутникову Л. В. [и др.] // Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы: сборник научных трудов по материалам V Международной научной конференции, Минск, 21-25 ноября 2022 года. – Минск: Институт генетики и цитологии Национальной академии наук, Беларуси, 2022. – С. 123.
4. Аммар, М. Н. Метаанализ ассоциации полиморфного варианта rs2028299 (а; с) гена Ar3S2 с риском развития диабета 2 типа / М. Н. Аммар, Т. П. Шкурят, Р. М. Али // Медицинская наука в эру цифровой трансформации : сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, Курск, 10 декабря 2021 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2021. – С. 277-279.
5. Аммар М. Н. Роль LncRNA H19 в развитии ожирения и потенциальный механизм регуляции дифференциальной экспрессии гена H19 / М. Н. Аммар, Н. П. Милютин, Е. В. Бутенко [и др.] // Медицинская генетика. – 2023. – Т. 22, №. 3. – С. 3-9. doi.org/10.25557/2073-7998.2023.03.3-9.
6. Аммар М. Н. Роль генетических вариантов генов, регулирующих аппетит, в повышенной предрасположенности к ожирению / М. Н. Аммар // Живые и биокосные системы. – 2023. – № 46. DOI: 10.18522/2308-9709-2023-46-6.

7. Бейлерли О. А. Роль длинных некодирующих РНК в биологии опухолей / О. А. Бейлерли, И. Ф. Гареев // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, №. 1. – С. 125-133. doi.org: 10.20538/1682-0363-2020-1-125–133.
8. Бородина С. В. Генетические предикторы развития ожирения / С. В. Бородина, К. М. Гаппарова, З. М. Зайнудинов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, №. 2. – С. 7-13. doi:10.14341/OMET201627-13.
9. Бочарова О. В. Ассоциация генов LPL (ser447ter), CMA1 (1903a> g), FTO (rs9939609) с Ожирением у детей / О. В. Бочарова, Е. Д. Теплякова, Х. А. Алаа [и др.] //Детская медицина Северо-Запада. – 2021. – Т. 9, №. 1. – С. 64-65.
10. Бутрова С. А. Висцеральное ожирение ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дзгоева//Ожирение и метаболизм. – 2004. – №. 1. – С. 10-16.
11. Вербовой А. Ф. Ожирение и сердечно-сосудистая система / А. Ф. Вербовой, А. В. Пашенцева, Л. А. Шаронова //Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, №. 1. – С. 31-35. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-1-31-35.
12. Граф А. В. Обестатин и его фрагменты: новый подход к регуляции массы тела в норме и при патологии / А. В. Граф, Е. Э. Хиразова, М. В. Маслова [и др.] //Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2020. – Т. 75, №. 2. – С. 65-80.
13. Гречухина Е. И. Ген fto как генетический фактор риск развития ожирения / Е. И. Гречухина, М. И. Гречухина, Д. С. Кывыржик [и др.] //Universum: медицина и фармакология. – 2019. – №. 2 (57). – С. 1-1.
14. Дедов И. И. Ожирение / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко //Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, №. 4. – С. 311-325. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832.
15. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Патогенетические аспекты ожирения / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова //Ожирение и метаболизм. – 2004. – №. 1. – С. 3-9.
16. Иванова О. Н. Диморфизм-23NphI гена INS (rs689): ассоциация с сахарным

- диабетом 1-го типа в популяциях РФ, межпопуляционное сравнение частот / О. Н. Иванова, С. М. Степанова, Н.Б. Смирнова [и др.] //Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, №. 6. – С. 4-9. doi:10.14341/PROBL20146064-9.
17. Иевлева К. Д. Протективный эффект G-аллеля полиморфизма PPARG2 rs1801282 в отношении избыточной массы тела и ожирения у подростков-монголоидов / К. Д. Иевлева, Т. А. Баирова, Е. А. Шенеман [и др.] //Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7, №. 4. – С. 452-463. doi:10.17238/ISSN2542-1298.2019.7.4.452.
18. Калашникова В. А. и др. Качество жизни у подростков с ожирением и сопутствующими заболеваниями / В. А. Калашникова, В. П. Новикова, Н. Н. Смирнова //Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – №. 1. – С. 38-43.
19. Кологривова И. В. и др. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции / И. В. Кологривова, И. В. Винницкая, О. А. Кошельская //Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, №. 3. – С. 3-10. doi:10.14341/OMET201733-10.
20. Корнеева Е. В. Роль грелина и лептина в регуляции массы тела у пациентов с метаболическим синдромом / Е. В. Корнеева // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 20, №. 1. – С. 36-39. doi:10.12737/3309.
21. Косыгина А. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины-гормоны жировой ткани / А. В. Косыгина, О. В. Васюкова //Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, №. 1. – С. 44-50. doi:10.14341/PROBL200955144-50.
22. Кунешко Н. Ф. и др. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА / Н. Ф. Кунешко, Д. И. Гаврикова, В. А. Голомазова //Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – №. 5-2 (119). – С. 144-149. doi:10.23670/IRJ.2022.119.5.027.
23. Кучер А. Г. Лептин-новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечнососудистой системы и почек / А. Г. Кучер, А. В. Смирнов, И. Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9, №. 1. – С. 9-19.

24. Кытикова О. Ю. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома / О. Ю. Кытикова, М. В. Антонюк, Т. А. Кантур [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, №. 3. – С. 302-312. doi:10.14341/OMET12704.
25. Лавренова Е. А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е. А. Лавренова, О. М. Драпкина // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, №. 1. – С. 48-55. doi:10.14341/OMET9759.
26. Леонов Д. В. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования / Д. В. Леонов, Е. М. Устинов, В. О. Деревянная // Амурский медицинский журнал. – 2017. – №. 2 (18). – С. 62-67.
27. Мартинчик А. Н. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России / А. Н. Мартинчик, К. Э. Лайкам, Н. А. Козырева [и др.] // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, №. 3 (535). – С. 67-76. doi:10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76.
28. Михалева О. Г. Моногенные формы ожирения / O.G. Mikhaleva, T.P. Bardymova, M.B. Berezina // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 129, №. 6. – С. 5-11.
29. Николаева Е. Ю. Взаимосвязь генов ADIPOQ И PPARG2 с развитием ожирения / Е. Ю. Николаева, Д. Ф. Ахунова, О. В. Кочетова // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. – 2020. – №. 1. – С. 72-76.
30. Новикова Л. Б. Роль длинных некодирующих РНК в ишемическом инсульте / Л. Б. Новикова, И. Ф. Гареев, А. А. Раскуражев Новикова Л. Б. Роль длинных некодирующих РНК в ишемическом инсульте / Л. Б. Новикова, И. Ф. Гареев, А. А. Раскуражев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14, №. 1. – С. 70-77. doi:10.25692/ACEN.2020.1.8.
31. Осипова А. А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы / А. А. Осипова // Окружающая среда и энерговедение. – 2019. – №. 2. – С. 55-82. doi:10.5281/zenodo.3328788.

32. Панькив В. И. Ожирение / В. И. Панькив //Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №. 5 (53). – С. 150-156.
33. Передереева Е. В. Гормон лептин и проблемы репродукции / Е. В. Передереева, А. А. Лушникова, А. Д. Фрыкин [и др.] //Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, №. 1. – С. 35-39. doi:10.18027/2224-5057-2012-1-35-39. doi:10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.452.
34. Петренко Ю. В. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина / Ю. В. Петренко, К. С. Герасимова, В. П. Новикова //Педиатр. – 2019. – Т. 10, №. 2. – С. 83-87. doi:10.17816/PED10283-87.
35. Салухов В. В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы / В. В. Салухов, Д. В. Кадин //Медицинский совет. – 2019. – №. 4. – С. 94-102. doi:10.21518/2079-701X-2019-4-94-102.
36. Сихаева Н. С. Частоты встречаемости аллельных полиморфизмов генов ADRB2, FABP2, PPARG, FTO, ADRB3 и APOA2 среди коренного населения Казахстана / Н. С. Сихаева, Ж. М. Джармуханов, Е. В. Жолдыбаева [и др.] //Молекулярная и прикладная генетика. – 2015. – Т. 19. – С. 59-63.
37. Стаценко М. Е. Висцеральное ожирение как маркер риска мультиорганного поражения / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, И. А. Тыщенко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – №. 1 (61). – С. 10-15.
38. Суханова Л. Л. Роль генетических факторов в развитии неалкогольной жировой болезни печени: современное состояние проблемы / Л. Л. Суханова, А. Л. Калинин //Медицинские новости. – 2021. – №. 2 (317). – С. 11-14.
39. ТереЩенко И. В. Система грелин-обестатин в норме и при патологии / И. В. ТереЩенко, П. Е. Каюшев // ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ. – 2014. – Т. 86, №. 12. – С. 116-120. URL: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31640>.
40. Тимашева Я. Р. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19 / Я. Р.

- Тимашева, Ж. Р. Балхиярова, О. В. Кочетова //Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, №. 4. – С. 20-35. doi:10.14341/PROBL12775.
41. Титов В. Н. Регуляция инсулином метаболизма жирных кислот, а затем глюкозы в реализации биологической функции локомоции / В. Н. Титов //Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №. 5. – С. 3-12.
 42. Тулегенова И. Ж. ГЕНЕТИКА И ОЖИРЕНИЕ / И. Ж. Тулегенова //Мировая наука. – 2018. – №. 11 (20). – С. 391-393.
 43. Филатова А. Ю. Длинные некодирующие РНК-перспективная мишень для терапии различных заболеваний / А. Ю. Филатова, П. А. Спарбер, И. А. Кривошеева [и др.] //Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2017. – №. 3. – С. 5-17.
 44. Хасанова К.Б. Роль полиморфизма rs1801282 гена PPAR RGв прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения / К.Б. Хасанова, М.С. Медведева, Е.В. Валеева [и др.] // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, №. 4. – С. 266-270. Doi: 0.26442/20751753.2022.4.201672.
 45. Чазова И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка //Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, №. 11. – С. 587-592.
 46. Шабанов П. Д. Нейрохимические механизмы и фармакология грелинов / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Е. Р. Бычков [и др.] //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18, №. 1. – С. 5-22. doi:10.7816/RCF1815-22.
 47. Adamska-Patrano E. An association between diet and MC4R genetic polymorphism, in relation to obesity and metabolic parameters—a cross sectional population-based study / E. Adamska-Patrano, W. Bauer, D. Bielska [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, №. 21. – P. 12044.. doi:10.3390/IJMS222112044/S1.
 48. Aisyah R. The PPARGC1A Is the Gene Responsible for Thrifty Metabolism Related Metabolic Diseases: A Scoping Review / R. Aisyah, A. H. Sadewa, S. Y. Patria // Genes. – 2022. – Vol. 13, №. 10. – P. 1894.
 49. Al-Rugeebah A. MEG3: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers / A.

- Al-Rugeebah, M. Alanazi, N. R. Parine // Pathology & Oncology Research. – 2019. – Vol. 25. – P. 859-874. doi:10.1007/S12253-019-00614-3.
50. Albegali A. A. Genetic association of insulin receptor substrate-1 (IRS-1, rs1801278) gene with insulin resistant of type 2 diabetes mellitus in a Pakistani population / A. A. Albegali, M. Shahzad, S. Mahmood [et al.] // Molecular biology reports. – 2019. – Vol. 46. – P. 6065-6070. doi:10.1007/S11033-019-05041-W.
51. Ali M. A. Association analyses of a genetic variant in long non-coding RNA MEG3 with breast cancer susceptibility and serum MEG3 expression level in the Egyptian population / M. A. Ali, O. G. Shaker, M. Alazrak [et al.] // Cancer Biomarkers. – 2020. – Vol. 28, №. 1. – P. 49-63. doi:10.3233/CBM-191072.
52. Alipoor B. Long non-coding RNAs in metabolic disorders: pathogenetic relevance and potential biomarkers and therapeutic targets / B. Alipoor, S. Nikouei, F. Rezaeinejad [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2021. – T. 44. – C. 2015-2041. doi:10.1007/S40618-021-01559-8.
53. Almeida S. M. Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children / S. M. Almeida, J. M. Furtado, P. Mascarenhas [et al.] // Endocrine. – 2018. – Vol. 60. – P. 466-478. doi:10.1007/S12020-018-1587-3.
54. Ammar M. N. Association of the ADIPOQ-AS LncRNA polymorphism rs2241766 with obesity: A Meta-analysis / M. N. Ammar, L. Lipovich, R. M. Ali [et al.] // Human Gene. – 2022a. – Vol. 34. – P. 201114. doi:10.1016/J.HUMGEN.2022.201114.
55. Ammar M. N. Genetic association of rs564398 polymorphism of the ANRIL long non-coding RNA gene and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis / M. N. Ammar, L. Lipovich, T. P. Shkurat [et al.] // Meta Gene. – 2022b. – Vol. 31. – P. 100997. doi:10.1016/J.MGENE.2021.100997
56. Ammar M. N. Long Non-Coding RNA Genes ANRIL, MEG3, and NEAT1-Novel Players in Childhood Obesity and Insulin Resistance / M. N. Ammar, R. M. Ali, I. G. Bulanov [et al.] // Живые и биокосные системы. – 2023. – № 46. doi: 10.18522/2308-

9709-2023-46-5.

57. Anderson L. N. Misclassification of child body mass index from cut-points defined by rounded percentiles instead of Z-scores / L. N. Anderson, S. Carsley, G. Lebovic [et al.] // BMC research notes. – 2017. – Vol. 10. – P. 1-4. doi:10.1186/S13104-017-2983-0.
58. Andrews Z. B. Uncoupling protein-2 decreases the lipogenic actions of ghrelin / Z. B. Andrews, D. M. Erion, R. Beiler [et al.] // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151, №. 5. – P. 2078-2086. doi:10.1210/EN.2009-0850.
59. Bains V., Kaur H., Badaruddoza B. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population / V. Bains, H. Kaur, B. Badaruddoza // Gene. – 2020. – Vol. 754. – P. 144846. doi:10.1016/J.GENE.2020.144846.
60. Barliana M. I. Polymorphism of the APM1 gene in subjects with central obesity related to lower high-density lipoprotein cholesterol / M. I. Barliana, P. D. Yolanda, T. Rostinawati [et al.] // Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. – 2019. – Vol. 12. – P. 2317-2324. doi:10.2147/DMSO.S220050.
61. Beckers S. Association study and mutation analysis of adiponectin shows association of variants in APM1 with complex obesity in women / S. Beckers, A. V. Peeters, F. De Freitas [et al.] // Annals of Human Genetics. – 2009. – Vol. 73, №. 5. – P. 492-501. doi:10.1111/J.1469-1809.2009.00532.X.
62. Beebe-Dimmer J. L. Genetic variation in adiponectin (ADIPOQ) and the type 1 receptor (ADIPOR1), obesity and prostate cancer in African Americans / J. L. Beebe-Dimmer, K. A. Zuhlke, A. M. Ray [et al.] // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2010. – Vol. 13, №. 4. – P. 362-368. doi:10.1038/PCAN.2010.27.
63. Bost F. The metabolic modulator PGC-1 α in cancer / F. Bost, L. Kaminski // American journal of cancer research. – 2019. – Vol. 9, №. 2. – P. 198-211. PMID: 30906622; PMCID: PMC6405967.
64. Bouatia-Naji N. ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity / N. Bouatia-Naji, D. Meyre, S. Lobbens [et al.] // Diabetes. –

2006. – Vol. 55, №. 2. – P. 545-550. doi:10.2337/DIABETES.55.02.06.DB05-0971.
65. Bouchard C. Genetics of obesity: overview and research directions / C. Bouchard // The genetics of obesity. – 2020. – P. 223-233. doi:10.1201/9781003068242-16.
66. Boucher J. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states / J. Boucher, A. Kleinridders, C. R. Kahn // Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2014. – Vol. 6, №. 1. – P. a009191. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A009191.
67. Boumaiza I. Association between eight adiponectin polymorphisms, obesity, and metabolic syndrome parameters in Tunisian volunteers / I. Boumaiza, A. Omezzine, J. Rejeb [et al.] // Metabolic syndrome and related disorders. – 2011. – Vol. 9, №. 6. – P. 419-426. doi:10.1089/MET.2011.0035.
68. Boutari C. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on / C. Boutari, C. S. Mantzoros // Metabolism. – 2022. – Vol. 133. – P. 155217. doi:10.1016/J.METABOL.2022.155217.
69. Bradfield J. P. A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity / J. P. Bradfield, S. Voegelezang, J. F. Felix [et al.] // Human molecular genetics. – 2019. – Vol. 28, №. 19. – P. 3327-3338. Doi: 10.1093/hmg/ddz161
70. Burd C. E. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk / C. E. Burd, W. R. Jeck, Y. Liu [et al.] // PLoS genetics. – 2010. – Vol. 6, №. 12. – P. e1001233. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1001233.
71. Cai R. Adiponectin AS lncRNA inhibits adipogenesis by transferring from nucleus to cytoplasm and attenuating Adiponectin mRNA translation / R. Cai, Y. Sun, N. Qimuge [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2018. – Vol. 1863, №. 4. – P. 420-432. doi:10.1016/J.BBALIP.2018.01.005.
72. Cao X. Associations between polymorphisms of long non-coding RNA MEG3 and risk of colorectal cancer in Chinese / X. Cao, S. Zhuang, Y. Hu [et al.] // Oncotarget. – 2016.

– Vol. 7, №. 14. – P. 19054. doi:10.18632/ONCOTARGET.7764.

73. Cardinale C. J. Genome-wide association study of the age of onset of type 1 diabetes reveals HTATIP2 as a novel T cell regulator / C. J. Cardinale, X. Chang, Z. Wei [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1101488. doi:10.3389/FIMMU.2023.1101488.

74. Caron A. POMC neurons expressing leptin receptors coordinate metabolic responses to fasting via suppression of leptin levels / A. Caron, H. M. Dungan Lemko, C. M. Castorena [et al.] // *Elife*. – 2018. – Vol. 7. – P. e33710. doi:10.7554/ELIFE.33710.

75. Carrillo-Venzor M. A. Pro12Ala PPAR- γ 2 and+ 294T/C PPAR- δ polymorphisms and association with metabolic traits in teenagers from Northern Mexico / M. A. Carrillo-Venzor, N. R. Erives-Anchondo, J. G. Moreno-González [et al.] // *Genes*. – 2020. – Vol. 11, №. 7. – P. 776. doi:10.3390/GENES11070776.

76. Chae H. S. Juniper Berries Regulate Diabetes and Obesity Markers Through Modulating PPAR α , PPAR γ , and LXR: In Vitro and In Vivo Effects / H. S. Chae, O. Dale, T. M. Mir [et al.] // *Journal of Medicinal Food*. – 2023. – Vol. 26, №. 5. – P. 307-318. doi:10.1089/JMF.2022.0146.

77. Chakrabarti P. Insulin inhibits lipolysis in adipocytes via the evolutionarily conserved mTORC1-Egr1-ATGL-mediated pathway / P. Chakrabarti, J. Y Kim, M Singh [et al.] // *Molecular and cellular biology*. – 2013. – Vol. 33, №. 18. – P. 3659-3666. Doi:10.1128/MCB.01584-12.

78. Chan J. L. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans / J. L. Chan, S. Bluher, N. Yiannakouris [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, №. 7. – P. 2105-2112. doi:10.2337/DIABETES.51.7.2105.

79. Chang W. Association of tag single nucleotide polymorphisms (SNPs) at lncRNA MALAT1 with type 2 diabetes mellitus susceptibility in the Chinese Han population: A case-control study / W. Chang, L. Zhang, L. Wen [et al.] // *Gene*. – 2023. – Vol. 851. – P. 147008. doi:10.1016/J.GENE.2022.147008.

80. Chen B. Association between PPAR γ , PPARGC1A, and PPARGC1B genetic variants and susceptibility of gastric cancer in an Eastern Chinese population / B. Chen, Y. Wang, W. Tang [et al.] // BMC Medical Genomics. – 2022. – Vol. 15, №. 1. – P. 274. doi:10.1186/S12920-022-01428-0/TABLES/4.
81. Chen J. Long noncoding RNA MALAT1 regulates generation of reactive oxygen species and the insulin responses in male mice / J. Chen, S. Ke, L. Zhong [et al.] // Biochemical pharmacology. – 2018. – Vol. 152. – P. 94-103. doi:10.1016/J.BCP.2018.03.019.
82. Chen L. ANRIL and atherosclerosis / Li Chen, Hua Qu, Ming Guo [et al.] // Journal of clinical pharmacy and therapeutics. – 2020. – Vol. 45. – P. 240-248. doi:10.1111/JCPT.13060.
83. Cheng M. CDKN2B-AS may indirectly regulate coronary artery disease-associated genes via targeting miR-92a / M. Cheng, S. An, J. Li // Gene. – 2017a. – Vol. 629. – P. 101-107. doi:10.1016/J.GENE.2017.07.070.
84. Cheng S. Long non-coding RNA ANRIL promotes the proliferation, migration and invasion of human osteosarcoma cells / S. Cheng, T. Huang, P. Li [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2017b. – Vol. 14, №. 5. – P. 5121-5125. doi:10.3892/ETM.2017.5123.
85. Cheng X. Long non-coding RNA Meg3 deficiency impairs glucose homeostasis and insulin signaling by inducing cellular senescence of hepatic endothelium in obesity / X. Cheng, MSSH Ali, M. Moran [et al.] // Redox Biology. – 2021. – Vol. 40. – P. 101863. doi:10.1016/J.REDOX.2021.101863.
86. Chi Y. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers / Y. Chi, D. Wang, J. Wang [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8, №. 9. – P. 1015. doi:10.3390/CELLS8091015.
87. Cho Y. M. Type 2 diabetes-associated genetic variants discovered in the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes mellitus in the Korean population / Y. M. Cho, T. H. Kim, S. Lim [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P. 253-261. doi:10.1007/s00125-008-1196-4.

88. Christakoudi S. GWAS of allometric body-shape indices in UK Biobank identifies loci suggesting associations with morphogenesis, organogenesis, adrenal cell renewal and cancer / S. Christakoudi, E. Evangelou, E. Riboli [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, №. 1. – P. 10688. doi:10.1038/S41598-021-89176-6.
89. Clemson C. M. An architectural role for a nuclear noncoding RNA: NEAT1 RNA is essential for the structure of paraspeckles / C. M. Clemson, J. N. Hutchinson, S. A. Sara [et al.] // *Molecular cell*. – 2009. – Vol. 33, №. 6. – P. 717-726. doi:10.1016/J.MOLCEL.2009.01.026.
90. Congrains A. ANRIL: molecular mechanisms and implications in human health / A. Congrains, K. Kamide, M. Ohishi [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2013. – Vol. 14, №. 1. – P. 1278-1292. doi:10.3390/IJMS14011278.
91. Cornelis M. C. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in US men and women of European ancestry / M.C. Cornelis, L. Qi, C. Zhang [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2009. – Vol. 150, №. 8. – P. 541-550. doi:10.7326/0003-4819-150-8-200904210-00008.
92. Csép K. The PPARGC1A-Gly482Ser polymorphism (rs8192678) and the metabolic syndrome in a central Romanian population / K. Csép, E. Szigeti, M. Vitai [et al.] // *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. – 2017. – Vol. 13, №. 2. – P. 161. doi:10.4183/AEB.2017.161.
93. Cunnington M. S. Chromosome 9p21 SNPs associated with multiple disease phenotypes correlate with ANRIL expression / M. S. Cunnington, M. Santibanez Koref, B. M. Mayosi [et al.] // *PLoS genetics*. – 2010. – Vol. 6, №. 4. – P. e1000899. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1000899.
94. Da Fonseca A. C. P. et al. Genetic variants in the activation of the brown-like adipocyte pathway and the risk for severe obesity / ACP Da Fonseca, GP da Fonseca, B Marchesini [et al.] // *Obesity Facts*. – 2020. – Vol. 13, №. 2. – P. 130-143. doi: doi.org/10.1159/000505666
95. Daghestani M. H. The influence of the rs1137101 genotypes of leptin receptor gene on the demographic and metabolic profile of normal Saudi females and those suffering from

- polycystic ovarian syndrome / M. H. Daghestani, M. H. Daghestani, M. H. Daghistani [et al.] // BMC women's health. – 2019. – Vol. 19, №. 1. – P. 1-9. doi:10.1186/S12905-018-0706-X.
96. Dakanalis A. The association of emotional eating with overweight/obesity, depression, anxiety/stress, and dietary patterns: a review of the current clinical evidence / A. Dakanalis, M. Mentzelou, S. K. Papadopoulou [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, №. 5. – P. 1173. doi:10.3390/NU15051173.
97. Daneshmoghdam J. The gene expression of long non-coding RNAs (lncRNAs): MEG3 and H19 in adipose tissues from obese women and its association with insulin resistance and obesity indices / J. Daneshmoghdam, A. Omidifar, N. Akbari Dilmaghani [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. – 2021. – Vol. 35, №. 5. – P. e23741. doi:10.1002/JCLA.23741.
98. Dasgupta S. Genetic variants in leptin: Determinants of obesity and leptin levels in South Indian population / S. Dasgupta, M. Salman, L. B. Siddalingaiah [et al.] // Adipocyte. – 2015. – Vol. 4, №. 2. – P. 135-140. doi:10.4161/21623945.2014.975538.
99. Dayeh T. A. Identification of CpG-SNPs associated with type 2 diabetes and differential DNA methylation in human pancreatic islets / T. A. Dayeh, A. H. Olsson, P. Volkov [et al.] // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56. – P. 1036-1046. doi:10.1007/S00125-012-2815-7.
100. Deeb S. S. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S. S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto [et al.] // Nature genetics. – 1998. – V. 20, №. 3. – P. 284-287. - doi:10.1038/3099.
101. Delporte C. Structure and physiological actions of ghrelin / C. Delporte // Scientifica. – 2013. – T. 2013. – P. 1-25. doi:10.1155/2013/518909.
102. Den Hoed M. SNP analyses of postprandial responses in (an) orexigenic hormones and feelings of hunger reveal long-term physiological adaptations to facilitate homeostasis / M. Den Hoed, A. Smeets, M. A. B. Veldhorst [et al.] // International journal of obesity. –

2008. – Vol. 32, №. 12. – P. 1790-1798. doi:10.1038/IJO.2008.195.

103. De Onis M., Blössner M. The World Health Organization global database on child growth and malnutrition: methodology and applications / M. De Onis, M. Blössner // *International journal of epidemiology*. – 2003. – Vol. 32, №. 4. – P. 518-526. doi:10.1093/IJE/DYG099.

104.

105. Derrien T. et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression / T Derrien, R Johnson, G Bussotti [et al.] // *Genome research*. – 2012. – Vol. 22, №. 9. – P. 1775-1789. doi:10.1101/GR.132159.111.

106. Dimitriadis G. D. Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: an integrative approach / G. D. Dimitriadis, E. Maratou, A. Kountouri [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, №. 1. – P. 159. doi:10.3390/NU13010159.

107. Ding H. LncRNA MALAT1 induces the dysfunction of β cells via reducing the histone acetylation of the PDX-1 promoter in type 1 diabetes / H. Ding, F. Wang, X. Shi [et al.] // *Experimental and molecular pathology*. – 2020. – Vol. 114. – P. 104432. doi:10.1016/J.YEXMP.2020.104432.

108. Doulla M. A novel MC4R mutation associated with childhood-onset obesity: A case report / M. Doulla, A. D. McIntyre, R. A. Hegele [et al.] // *Paediatrics & child health*. – 2014. – Vol. 19, №. 10. – P. 515-518. doi:10.1093/PCH/19.10.515.

109. Drapkina O. M. Epigenetics of obesity / O. M. Drapkina, O. T. Kim // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2020. – Vol. 19, №. 6. – P. 2632. doi:10.15829/1728-8800-2020-2632.

110. Elghazy A. M. Biochemical studies of adiponectin gene polymorphism in patients with obesity in Egyptians / A. M. Elghazy, A. M. Elsaied, M. Refaat [et al.] // *Archives of Physiology and Biochemistry*. – 2022. – Vol. 128, №. 1. – P. 43-50. doi:10.1080/13813455.2019.1662451.

111. El Mkadem S. A. Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of

- IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome / S. A. El Mksadem, C. Lautier, F. Macari [et al.] // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50, №. 9. – P. 2164-2168. doi:10.2337/DIABETES.50.9.2164.
112. Ergören M. C. Investigation of potential genomic biomarkers for obesity and personalized medicine / M. C. Ergören, G. Söyler, H. Sah [et al.] // *International journal of biological macromolecules*. – 2019. – Vol. 122. – P. 493-498. doi:10.1016/J.IJBIOMAC.2018.10.059.
113. Espinoza García A. S., The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence / A. S. Espinoza García, A. G. M. Moreno, Z. R. Castillo // *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*. – 2021. – Vol. 68, №. 9. – P. 654-663. doi:10.1016/J.ENDIEN.2020.10.009.
114. Fahed G. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021 / G. Fahed, L. Aoun, M. Bou Zerdan [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, №. 2. – P. 786. doi:10.3390/IJMS23020786.
115. Fanelli M. The Gly482Ser missense mutation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α) gene associates with reduced insulin sensitivity in normal and glucose-intolerant obese subjects / M. Fanelli, E. Filippi, F. Sentinelli [et al.] // *Disease markers*. – 2005. – Vol. 21, №. 4. – P. 175-180. doi:10.1155/2005/576748.
116. Fang H. Adiponectin regulation and function / H. Fang, R. .L Judd // *Comprehensive Physiology*. – 2011. – Vol. 8, №. 3. – P. 1031-1063. doi:10.1002/CPHY.C170046.
117. Fontanini M. Long Non-Coding RNAs and Obesity: New Potential Pathogenic Biomarkers / M. Fontanini, M. Cabiati, M. Giacomarra [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2022. – Vol. 28, №. 19. – P. 1592-1605. doi:10.2174/1381612828666220211153304.
118. Frago L. M. Neuroprotective actions of ghrelin and growth hormone secretagogues / L. M. Frago, E. Baquedano, J. Argente [et al.] // *Frontiers in molecular neuroscience*. – 2011. – Vol. 4. – P. 23. doi:10.3389/FNMOL.2011.00023.
119. Frayling T. M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass

index and predisposes to childhood and adult obesity / TM Frayling, NJ Timpson, MN Weedon [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 316, №. 5826. – C. 889-894. doi:10.1126/SCIENCE.1141634.

120. Gabory A. The H19 locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development / A. Gabory, H. Jammes, L. Dandolo // Bioessays. – 2010. – Vol. 32, №. 6. – P. 473-480. doi:10.1002/BIES.200900170.

121. Gao Y. The H19/let-7 double-negative feedback loop contributes to glucose metabolism in muscle cells / Y. Gao, F. Wu, J. Zhou [et al.] // Nucleic acids research. – 2014. – Vol. 42, №. 22. – P. 13799-13811. doi:10.1093/NAR/GKU1160.

122. García-Ricobaraza M. et al. Association study of rs1801282 PPARG gene polymorphism and immune cells and cytokine levels in a Spanish pregnant women cohort and their offspring / M García-Ricobaraza, M García-Bermúdez, FJ Torres-Espinola [et al.] // Journal of Biomedical Science. – 2020. – Vol. 27, №. 1. – P. 1-9. doi:10.1186/S12929-020-00694-3.

123. Gasbarrino K. Decreased adiponectin-mediated signaling through the AdipoR2 pathway is associated with carotid plaque instability / K. Gasbarrino, H. Zheng, A. Hafiane [et al.] // Stroke. – 2017. – Vol. 48, №. 4. – P. 915-924. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015145.

124. Gernapudi R. et al. MicroRNA 140 promotes expression of long noncoding RNA NEAT1 in adipogenesis / R Gernapudi, B Wolfson, Y Zhang [et al.] // Molecular and cellular biology. – 2016. – Vol. 36, №. 1. – P. 30-38.

125. Ghaedi H. Genetic variants in long noncoding RNA H19 and MEG3 confer risk of type 2 diabetes in an Iranian population / H. Ghaedi, A. Zare, M. D. Omrani [et al.] // Gene. – 2018. – Vol. 675. – P. 265-271. doi:10.1016/j.gene.2018.07.002.

126. Gold P. W. The PPARg system in major depression: pathophysiologic and therapeutic implications / P. W. Gold // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, №. 17. – P. 9248. doi:10.3390/IJMS22179248.

127. González-Castro T. B. PON2 and PPARG polymorphisms as biomarkers of risk for

- coronary heart disease / T. B. González-Castro, C. A. Tovilla-Zárate, I. E. Juárez-Rojop [et al.] // *Biomarkers in medicine*. – 2018. – Vol. 12, №. 3. – P. 287-297. doi:10.2217/BMM-2017-0227.
128. Gorska E. Leptin receptors / E. Gorska, K. Popko, A. Stelmaszczyk-Emmel [et al.] // *European journal of medical research*. – 2010. – Vol. 15. – P. 1-5. doi:10.1186/2047-783X-15-S2-50.
129. Gotoda T. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population / T. Gotoda, B. S. Manning, A. P. Goldstone [et al.] // *Human molecular genetics*. – 1997. – Vol. 6, №. 6. – P. 869-876. doi:10.1093/HMG/6.6.869.
130. Gourcerol G. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? / G. Gourcerol, D. H. St-Pierre, Y. Tache // *Regulatory peptides*. – 2007. – Vol. 141, №. 1-3. – P. 1-7. doi:10.1016/J.REGPEP.2006.12.023.
131. Goyal N. Long non-coding RNA H19 inhibition promotes hyperglycemia in mice by upregulating hepatic FoxO1 levels and promoting gluconeogenesis / N. Goyal, S. Tiwary, D. Kesharwani [et al.] // *Journal of Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 97. – P. 115-126. doi:10.1007/S00109-018-1718-6.
132. Gray S. M. Ghrelin regulation of glucose metabolism / S. M. Gray, L. C. Page, J. Tong // *Journal of neuroendocrinology*. – 2019. – Vol. 31, №. 7. – P. e12705. doi:10.1111/JNE.12705.
133. Groenewoud M. J. Variants of CDKAL1 and IGF2BP2 affect first-phase insulin secretion during hyperglycaemic clamps / M. J. Groenewoud, J. M. Dekker, A. Fritsche [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51. – P. 1659-1663. doi:10.1007/S00125-008-1083-Z.
134. Gu F. Common genetic variants in the 9p21 region and their associations with multiple tumours / F. Gu, R. M. Pfeiffer, S. Bhattacharjee [et al.] // *British journal of cancer*. – 2013. – Vol. 108, №. 6. – P. 1378-1386. doi:10.1038/BJC.2013.7.
135. Gueorguiev M. Association studies on ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity / M. Gueorguiev, C. Lecoœur, D. Meyre [et al.] // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17, №. 4. – P. 745-754. doi:10.1038/OBY.2008.589.

136. Gui W. LncRNAH19 improves insulin resistance in skeletal muscle by regulating heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 / W. Gui, W. F. Zhu, Y. Zhu [et al.] // *Cell Communication and Signaling*. – 2020. – Vol. 18. – P. 1-14. doi:10.1186/S12964-020-00654-2.
137. Guzman-Ornelas M. O. Association of ADIPOQ+ 45T> G polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican-Mestizo population / M. O. Guzman-Ornelas, E. Chavarria-Avila, J. F. Munoz-Valle [et al.] // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. – 2012. – Vol. 5. – P. 369-378. doi:10.2147/DMSO.S35434.
138. Handschin C. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism / C. Handschin, B. M. Spiegelman // *Endocrine reviews*. – 2006. – Vol. 27, №. 7. – P. 728-735. doi:10.1210/ER.2006-0037.
139. Hara K. Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes / K. Hara, H. Fujita, T. A. Johnson [et al.] // *Human molecular genetics*. – 2014. – Vol. 23, №. 1. – P. 239-246. doi:10.1093/HMG/DDT399.
140. Harris R. B. S. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism / R. B. S. Harris // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. – 2014. – Vol. 1842, №. 3. – P. 414-423. doi:10.1016/J.BBADIS.2013.05.009.
141. Hassouna R. The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion, body composition and food intake / R. Hassouna, P. Zizzari, V. Tolle // *Journal of neuroendocrinology*. – 2010. – Vol. 22, №. 7. – P. 793-804. doi:10.1111/J.1365-2826.2010.02019.X.
142. Hinney A. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students / A. Hinney, A. Hoch, F. Geller [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – Vol. 87, №. 6. – P. 2716-2719. doi:10.1210/JCEM.87.6.8672.
143. Horikawa Y. Replication of genome-wide association studies of type 2 diabetes susceptibility in Japan / Y. Horikawa, K. Miyake, K. Yasuda [et al.] // *The Journal of Clinical*

Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 93, №. 8. – P. 3136-3141. doi:10.1210/jc.2008-0452.

144. Horikoshi M. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population / M. Horikoshi, K. Hara, C. Ito [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 2461-2466. doi:10.1007/s00125-007-0827-5.

145. Horita N. Genetic model selection for a case–control study and a meta-analysis / N. Horita, T. Kaneko // Meta gene. – 2015. – Vol. 5. – P. 1-8. doi:10.1016/j.mgene.2015.04.003.

146. Hotta K. Association between type 2 diabetes genetic susceptibility loci and visceral and subcutaneous fat area as determined by computed tomography / K. Hotta, A. Kitamoto, T. Kitamoto [et al.] // Journal of human genetics. – 2012. – Vol. 57, №. 5. – P. 305-310. doi:10.1038/jhg.2012.21.

147. Hua Q. Genetic variants in lncRNA H19 are associated with the risk of bladder cancer in a Chinese population / Q. Hua, X. Lv, X. Gu [et al.] // Mutagenesis. – 2016. – Vol. 31, №. 5. – P. 531-538. doi.org/10.1093/MUTAGE/GEW018.

148. Huang M. Engineered allele substitution at PPARGC1A rs8192678 alters human white adipocyte differentiation, lipogenesis, and PGC-1 α content and turnover / M. Huang, M. Claussnitzer, A. Saadat [et al.] // Diabetologia. – 2023. – Vol. 66. – P. 1-17. doi:10.1007/S00125-023-05915-6.

149. Huang P. LncRNA MEG3 functions as a ceRNA in regulating hepatic lipogenesis by competitively binding to miR-21 with LRP6 / P. Huang, F. Huang, H. Liu [et al.] // Metabolism. – 2019a. – Vol. 94. – P. 1-8. doi:10.1016/J.METABOL.2019.01.018.

150. Huang P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome / P. L. Huang // Disease models & mechanisms. – 2009. – Vol. 2, №. 5-6. – P. 231-237. doi:10.1242/DMM.001180/-/DC1.

151. Huang X. Chemerin-induced angiogenesis and adipogenesis in 3 T3-L1 preadipocytes is mediated by lncRNA Meg3 through regulating Dickkopf-3 by sponging miR-217 / X. Huang, C. Fu, W. Liu [et al.] // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2019b. – Vol. 385. – P. 114815. doi:10.1016/J.TAAP.2019.114815.

152. Huang Y. Long non-coding RNA H19 inhibits adipocyte differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through epigenetic modulation of histone deacetylases / Y. Huang, Y. Zheng, C. Jin [et al.] // Scientific reports. – 2016. – Vol. 6, №. 1. – P. 28897. doi:10.1038/SREP28897.
153. Illangasekera Y. A. Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans / Y. A. Illangasekera, P. V. R. Kumarasiri, D. J. Fernando [et al.] // BMC research notes. – 2020. – Vol. 13, №. 1. – C. 1-4. //BMC research notes. – 2020. – Vol. 13, №. 1. – P. 1-4. doi:10.1186/S13104-020-4898-4.
154. Izquierdo A. G. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? / AG Izquierdo, AB Crujeiras, FF Casanueva [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, №. 11. – P. 2704. doi:10.3390/NU11112704.
155. Jauch-Chara K. Obesity—a neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model / K. Jauch-Chara, K. M. Oltmanns // Progress in neurobiology. – 2014. – Vol. 114. – P. 84-101. doi:10.1016/J.PNEUROBIO.2013.12.001.
156. Jellema A. Gly972Arg variant in the insulin receptor substrate-1 gene and association with Type 2 diabetes: a meta-analysis of 27 studies / A. Jellema, M. P. A. Zeegers, E. J. M. Feskens [et al.] // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 990-995. doi:10.1007/S00125-003-1126-4.
157. Ji E. Role of long non-coding RNAs in metabolic control / E. Ji, C. Kim, W. Kim [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms. – 2020. – Vol. 1863, №. 4. – P. 194348. doi:10.1016/J.BBAGRM.2018.12.006.
158. Ji M. J. et al. Association of Adiponectin 45T/G polymorphism with diabetic cardiovascular complications in Korean type 2 diabetes / M. J. Ji, E. J. Ku, T. K. Oh [et al.] //Journal of Korean Medical Science. – 2018. – Vol. 33, №. 17. doi:10.3346/JKMS.2018.33.E124.
159. Ji P. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer / P. Ji, S. Diederichs, W. Wang [et al.] //

- Oncogene. – 2003. – Vol. 22, №. 39. – P. 8031-8041. doi:10.1038/SJ.ONC.1206928.
160. Ji Z. Y. et al. Association of adiponectin gene polymorphisms with an elevated risk of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients / ZY Ji, HF Li, Y Lei [et al.] // Journal of Diabetes and its Complications. – 2015. – Vol. 29, №. 7. – P. 887-892. doi:10.1016/J.JDIACOMP.2015.06.008.
161. Jitrapakdee S. Transcription factors and coactivators controlling nutrient and hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis / S. Jitrapakdee // The international journal of biochemistry & cell biology. – 2012. – Vol. 44, №. 1. – P. 33-45. doi:10.1016/J.BIOCEL.2011.10.001.
162. Kameswaran V. Epigenetic regulation of the DLK1-MEG3 microRNA cluster in human type 2 diabetic islets / V. Kameswaran, N. C. Bramswig, L. B. McKenna [et al.] // Cell metabolism. – 2014. – Vol. 19, №. 1. – P. 135-145. doi:10.1016/J.CMET.2013.11.016.
163. Kasap T. + 45T> G single nucleotide polymorphism of adiponectin gene: Is it a factor in childhood obesity? / T. Kasap, O. Ates, S. Ozer [et al.] // Journal of Clinical and Analytical Medicine. – 2018. – Vol. 90. doi:10.4328/jcam.5735.
164. Kasim N. B. Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus / N. B. Kasim, H. Z. Huri, S. R. Vethakkan [et al.] // Biomarkers in medicine. – 2016. – Vol. 10, №. 4. – P. 403-415. doi:10.2217/BMM-2015-0037.
165. Katsiki N. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus / N. Katsiki, D. P. Mikhailidis, M. Banach // Acta Pharmacologica Sinica. – 2018. – Vol. 39, №. 7. – P. 1176-1188. doi:10.1038/APS.2018.40.
166. Kim A. Y. Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance / A. Y. Kim, Y. J. Park, X. Pan [et al.] // Nature communications. – 2015. – Vol. 6, №. 1. – P. 7585. doi:10.1038/ncomms8585.
167. Van der Klaauw A. A. The hunger genes: pathways to obesity / A. A. van der Klaauw, I. S. Farooqi // Cell. – 2015. – Vol. 161, №. 1. – P. 119-132. doi:10.1016/J.CELL.2015.03.008.

168. Knoch K. P. PTBP1 is required for glucose-stimulated cap-independent translation of insulin granule proteins and Coxsackieviruses in beta cells / K. P. Knoch, S. Nath-Sain, A. Petzold [et al.] // *Molecular Metabolism*. – 2014. – Vol. 3, №. 5. – P. 518-530. doi:10.1016/J.MOLMET.2014.05.002.
169. Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date [et al.] // *Nature*. – 1999. – Vol. 402, №. 6762. – P. 656-660. doi:10.1038/45230.
170. Kojima M. Ghrelin: from gene to physiological function / M. Kojima, K. Kangawa // *Cellular peptide hormone synthesis and secretory pathways*. – 2010. – Vol. 50. – P. 85-96. doi:10.1007/400_2009_28.
171. Kong Y. Islet biology, the CDKN2A/B locus and type 2 diabetes risk / Y. Kong, R. B. Sharma, B. U. Nwosu [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59, №. 8. – P. 1579-1593. doi:10.1007/S00125-016-3967-7.
172. Kong Y. CDKN2A/B T2D genome-wide association study risk SNPs impact locus gene expression and proliferation in human islets / Y. Kong, R. B. Sharma, S. Ly [et al.] // *Diabetes*. – 2018a. – Vol. 67, №. 5. – P. 872-884. doi:10.2337/DB17-1055.
173. Kong Y. ANRIL: a lncRNA at the CDKN2A/B locus with roles in cancer and metabolic disease / Y. Kong, C. H. Hsieh, L. C. Alonso // *Frontiers in endocrinology*. – 2018b. – Vol. 9. – P. 405. doi:10.3389/FENDO.2018.00405.
174. Kooner J. S. Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci / J. S. Kooner, D. Saleheen, X. Sim [et al.] // *Nature genetics*. – 2011. – Vol. 43, №. 10. – P. 984-989. doi:10.1038/NG.921.
175. Kotta A. S. Ghrelin and cancer: examining the roles of the ghrelin axis in tumor growth and progression / A. S. Kotta, A. S. Kelling, K. A. Corleto [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, №. 4. – P. 483. doi:10.3390/BIOM12040483.
176. Kovacs P. The role of insulin receptor substrate-1 gene (IRS1) in type 2 diabetes in Pima Indians / P. Kovacs, R. L. Hanson, Y. H. Lee [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, №. 12. – P. 3005-3009. doi:10.2337/DIABETES.52.12.3005.

177. Kroll C. Associations of ADIPOQ and LEP gene variants with energy intake: a systematic review / C. Kroll, S. S. B. S. Mastroeni, P. J. Veugeliers [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, №. 4. – P. 750. doi:10.3390/NU11040750.
178. Lacquaniti A. Obestatin: an interesting but controversial gut hormone / A. Lacquaniti, V. Donato, V. Chirico [et al.] // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2011. – Vol. 59, №. 2-4. – P. 193-199. doi:10.1159/000334106.
179. Lages A. Thioflavin T monitoring of guanine quadruplex formation in the rs689-dependent INS intron 1 / A. Lages, C. G. Proud, J. W. Holloway [et al.] // *Molecular Therapy-Nucleic Acids*. – 2019. – Vol. 16. – P. 770-777. doi:10.1016/J.OMTN.2019.04.026.
180. Lee G. H. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice / G. H. Lee, R. Proenca, J. M. Montez [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 379, №. 6566. – P. 632-635. doi:10.1038/379632A0.
181. Leem S. An empirical fuzzy multifactor dimensionality reduction method for detecting gene-gene interactions / S. Leem, T. Park // *BMC genomics*. – 2017. – Vol. 18, №. 2. – P. 1-12. doi:10.1186/S12864-017-3496-X/TABLES/5.
182. Li K. The Relationship between MALAT1 Polymorphism rs3200401 C> T and the Risk of Overall Cancer: A Meta-Analysis / K. Li, Z. Han, J. Wu [et al.] // *Medicina*. – 2022a. – Vol. 58, №. 2. – P. 176. doi:10.3390/MEDICINA58020176.
183. Li L. Association between long non-coding RNA H19 polymorphisms and breast cancer risk: A meta-analysis / L. Li, Q. Huang, F. Yan [et al.] // *Women & Health*. – 2022b. – Vol. 62, №. 6. – P. 565-575. doi:10.1080/03630242.2022.2096748.
184. Li S. Association of genetic variants in lncRNA H19 with risk of colorectal cancer in a Chinese population / S. Li, Y. Hua, J. Jin [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, №. 18. – P. 25470. doi:10.18632/ONCOTARGET.8330.
185. Li Y. Association of lncRNA polymorphisms with triglyceride and total cholesterol levels among myocardial infarction patients in Chinese population / Y. Li, D. Zhang, Y. Zhang [et al.] // *Gene*. – 2020. – Vol. 724. – P. 143684. doi:10.1016/J.GENE.2019.02.085.
186. Liao M. LncRNA EPB41L4A-AS1 regulates glycolysis and glutaminolysis by

- mediating nucleolar translocation of HDAC2 / M Liao, W Liao, N Xu [et al.] // *EBioMedicine*. – 2019. – Vol. 41. – P. 200-213. doi:10.1016/J.EBIOM.2019.01.035.
187. Lillycrop K. ANRIL promoter DNA methylation: a perinatal marker for later adiposity / K. Lillycrop, R. Murray, C. Cheong [et al.] // *EBioMedicine*. – 2017. – Vol. 19. – P. 60-72. doi:10.1016/J.EBIOM.2017.03.037.
188. Lin D. Commentary on "The oestrogen receptor alpha-regulated lncRNA NEAT1 is a critical modulator of prostate cancer." Chakravarty D, Sboner A, Nair SS, Giannopoulou E, Li R, Hennig S, Mosquera JM, Pauwels J, Park K, Kossai M, MacDonald TY, Fontugne J, Erho N, Vergara IA, Ghadessi M, Davicioni E, Jenkins RB, Palanisamy N, Chen Z, Nakagawa S, Hirose T, Bander NH, Beltran H, Fox AH, Elemento O, Rubin MA, University of Washington-Urology, Seattle, WA. *Nat Commun* 2014; 5: 5383 / D. Lin // *Urologic oncology*. – 2016. – Vol. 34, №. 11. – P. 522-522. doi:10.1016/J.UROLONC.2016.02.007.
189. Ling H. Genome-wide linkage and association analyses to identify genes influencing adiponectin levels: the GEMS stud / H. Ling, D. M. Waterworth, H. A. Stirnadel [et al.] // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17, №. 4. – P. 737-744. doi:10.1038/OBY.2008.625.
190. Liu C. Long noncoding RNA H19 interacts with polypyrimidine tract-binding protein 1 to reprogram hepatic lipid homeostasis / C. Liu, Z. Yang, J. Wu [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67, №. 5. – P. 1768-1783. doi:10.1002/HEP.29654.
191. Liu J. LncRNA-H19 promotes hepatic lipogenesis by directly regulating miR-130a/PPAR γ axis in non-alcoholic fatty liver disease / J. Liu, T. Tang, G. D. Wang [et al.] // *Bioscience Reports*. – 2019. – Vol. 39, №. 7. – P. BSR20181722. doi:10.1042/BSR20181722.
192. Loos R. J. F. The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene / R. J. F. Loos, G. S. H. Yeo // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2014. – Vol. 10, №. 1. – P. 51-61. doi:10.1038/nrendo.2013.227.
193. Lu J. Association of ADIPOQ polymorphisms with obesity risk: a meta-analysis / J. Lu, Y. Zhou, G. Huang [et al.] // *Human immunology*. – 2014. – Vol. 75, №. 10. – P. 1062-1068. doi:10.1016/J.HUMIMM.2014.09.004.

194. Luan W. Long non-coding RNA H19 promotes glucose metabolism and cell growth in malignant melanoma via miR-106a-5p/E2F3 axis / W. Luan, Z. Zhou, X. Ni [et al.] // *Journal of cancer research and clinical oncology*. – 2018. – Vol. 144. – P. 531-542. doi:10.1007/S00432-018-2582-Z.
195. Luperini B. C. O. Gene polymorphisms and increased DNA damage in morbidly obese women / B. C. O. Luperini, D. C. Almeida, M. P. Porto [et al.] // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. – 2015. – Vol. 776. – P. 111-117. doi:10.1016/J.MRFMMM.2015.01.004.
196. Ma J. Knockdown of LncRNA ANRIL suppresses cell proliferation, metastasis, and invasion via regulating miR-122-5p expression in hepatocellular carcinoma / J. Ma, T. Li, X. Han, H. Yuan // *Journal of cancer research and clinical oncology*. – 2018. – Vol. 144. – P. 205-214. doi:10.1007/S00432-017-2543-Y.
197. Macías-Gómez N. M. ADIPOQ rs2241766 SNP as protective marker against DIBC development in Mexican population / N. M. Macías-Gómez, M. C. Hernández-Terrones, A. A. Ramírez-Guerrero [et al.] // *PloS one*. – 2019. – Vol. 14, №. 3. – P. e0214080. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0214080.
198. Mackawy A. M. H. Association of the +45T>G adiponectin gene polymorphism with insulin resistance in non-diabetic Saudi women / A. M. H. Mackawy // *Gene*. – 2013. – Vol. 530, №. 1. – P. 158-163. doi:10.1016/J.GENE.2013.07.003.
199. Magri C. J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ and the endothelium: Implications in cardiovascular disease / C. J. Magri, N. Gatt, R. G. Xuereb [et al.] // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2011. – Vol. 9, №. 10. – P. 1279-1294. doi:10.1586/ERC.11.140.
200. Mahmoudi T. Genetic variations in leptin and leptin receptor and susceptibility to colorectal cancer and obesity / T. Mahmoudi, H. Farahani, H. Nobakht [et al.] // *Iranian journal of cancer prevention*. – 2016. – Vol. 9, №. 3. doi:10.17795/IJCP-7013.
201. Manning A. K. A long non-coding RNA, LOC157273, is an effector transcript at the chromosome 8p23.1-PPP1R3B metabolic traits and type 2 diabetes risk locus / A. K.

Manning, A. S. Goustin, E. L. Kleinbrink [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2020. – Vol. 615. doi:10.3389/FGENE.2020.00615/BIBTEX.

202. Mardilovich K. Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer / K. Mardilovich, S. L. Pankratz, L. M. Shaw // *Cell Communication and Signaling*. – 2009. – Vol. 7, №. 1. – P. 1-15. doi:10.1186/1478-811X-7-14/TABLES/1.

203. Martin G. R. Lack of association of ghrelin precursor gene variants and percentage body fat or serum lipid profiles / G. R. Martin, J. C. Loreda, G. Sun // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16, №. 4. – P. 908-912. doi:10.1038/OBY.2007.125.

204. Matouk I. J. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth / I. J. Matouk, N. DeGroot, S. Mezan [et al.] // *PloS one*. – 2007. – Vol. 2, №. 9. – P. e845. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0000845.

205. Matsuzawa Y. Metabolic syndrome-definition and diagnostic criteria in Japan / Y. Matsuzawa // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2005. – Vol. 12, №. 6. – P. 301-301. doi:10.5551/jat.12.301.

206. Mayer J. Obesity: Etiology and pathogenesis / J. Mayer // *Postgraduate Medicine*. – 1959. – Vol. 25, №. 5. – P. 623-634. doi:10.1080/00325481.1959.11712465.

207. Mazur I. I. PPARGC1A gene polymorphism is associated with exercise-induced fat loss / I. I. Mazur, S. Drozdovska, O. Andrieieva [et al.] // *Molecular biology reports*. – 2020. – Vol. 47. – P. 7451-7457. doi:10.1007/S11033-020-05801-Z.

208. McAllister E. J. Ten putative contributors to the obesity epidemic / E. J. McAllister, N. V. Dhurandhar, S. W. Keith [et al.] // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2009. – Vol. 49, №. 10. – P. 868-913. doi:10.1080/10408390903372599.

209. McCown P. J. Secondary structural model of human MALAT1 reveals multiple structure–function relationships / P. J. McCown, M. C. Wang, L. Jaeger [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, №. 22. – P. 5610. doi:10.3390/IJMS20225610.

210. McLarnon A. Age-dependent balance of leptin and ghrelin regulates bone metabolism / A. McLarnon // *Nature reviews Endocrinology*. – 2012. – Vol. 8, №. 9. – P. 504-504.

doi:10.1038/NREND0.2012.116.

211. Méndez-Hernández A. LEP rs7799039, LEPR rs1137101, and ADIPOQ rs2241766 and 1501299 polymorphisms are associated with obesity and chemotherapy response in Mexican women with breast cancer / A. Méndez-Hernández, M. P. Gallegos-Arreola, H. Moreno-Macías, [et al.] // *Clinical breast cancer*. – 2017. – Vol. 17, №. 6. – P. 453-462. doi:10.1016/J.CLBC.2017.03.010.

212. Menezes C. A. Genetic polymorphisms and plasma concentrations of leptin (rs7799039) and adiponectin (rs17300539) are associated with obesity in children and adolescents / C. A. Menezes, E. R. Alves Junior, G. N. O. Costa [et al.] // *Revista Paulista de Pediatria*. – 2022. – Vol. 40. – P. e2021030. doi:10.1590/1984-0462/2022/40/2021030IN.

213. Metzger B. E. Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes mellitus / B. E. Metzger // *Diabetes*. – 1991. – Vol. 40, №. Supplement_2. – P. 197-201. doi:10.2337/DIAB.40.2.S197.

214. Meyre D. Prevalence of loss-of-function FTO mutations in lean and obese individuals / D. Meyre, K. Proulx, H. Kawagoe-Takaki [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, №. 1. – P. 311-318. doi:10.2337/DB09-0703.

215. Miao Y. R. lncRNASNP2: an updated database of functional SNPs and mutations in human and mouse lncRNAs / Y. R. Miao, W. Liu, Q. Zhang [et al.] // *Nucleic acids research*. – 2018. – Vol. 46, №. D1. – P. D276-D280. doi:10.1093/NAR/GKX1004.

216. Mohamed A. A. A study of leptin and its gene 2548 G/A Rs7799039 single-nucleotide polymorphisms in Egyptian children: A single-center experience / A. A. Mohamed, H. H. Ahmed, S. M. ElSadek [et al.] // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 45, №. 5. – P. 101724. doi:10.1016/J.CLINRE.2021.101724.

217. Mohammed S. R. The emerging role of lncRNA MEG3 and MEG3 rs7158663 in hepatocellular carcinoma / S. R. Mohammed, O. G. Shaker, M. M. Mohamed [et al.] // *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. – 2022. – Vol. 26, №. 1. doi:10.26355/EURREV_202201_27742.

218. Moher D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the

- PRISMA statement / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff [et al.] // BMJ (Clinical research ed). – 2009. – Vol. 339. – P. 332–336. doi:10.1136/BMJ.B2535.
219. Mora M. Ghrelin gene variants influence on metabolic syndrome components in aged Spanish population / M. Mora, V. Adam, E. Palomera [et al.] // PloS one. – 2015. – Vol. 10, №. 9. – P. e0136931. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0136931.
220. Müller T. D. Ghrelin / T. D. Müller, R. Nogueiras, M. L. Andermann [et al.] // Molecular metabolism. – 2015. – Vol. 4, №. 6. – P. 437-460. doi:10.1016/J.MOLMET.2015.03.005.
221. Muntean C. Effects of PPARG and PPARGC1A gene polymorphisms on obesity markers / C. Muntean, M. O. Sasaran, A. Crisan [et al.] // Frontiers in Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 962852. doi:10.3389/FPUBH.2022.962852.
222. Münzberg H. Structure, production and signaling of leptin / H. Münzberg, C. D. Morrison // Metabolism. – 2015. – Vol. 64, №. 1. – P. 13-23. doi:10.1016/J.METABOL.2014.09.010.
223. Naganuma T. Paraspeckle formation during the biogenesis of long non-coding RNAs / T. Naganuma, T. Hirose // RNA biology. – 2013. – Vol. 10, №. 3. – P. 456-461. doi:10.4161/RNA.23547.
224. Ng W. C. The association of ANRIL with Coronary Artery Disease and aortic aneurysms, how far does the gene desert go? / W. C. Ng, J. Chan, T. N. Tarkas [et al.] // Annals of Vascular Surgery. – 2022. – Vol. 80. – P. 345-357. doi:10.1016/J.AVSG.2021.10.031.
225. Nguyen T. M. D. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology / T. M. D. Nguyen // International journal of preventive medicine. – 2020. – Vol. 11. doi:10.4103/IJPVM.IJPVM_193_20.
226. Nordestgaard B. G. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach / B. G. Nordestgaard, T. M. Palmer, M. Benn [et al.] // PLoS medicine. – 2012. – Vol. 9, №. 5. – P. e1001212. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1001212.

227. Novais P. F. S. Genetic polymorphisms are not associated with energy intake 1 year after Roux-en-Y gastric bypass in women / P. F. S. Novais, A. H. Crisp, V. A. Leandro-Merhi [et al.] // *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. – 2022. – Vol. 35, №. 4. – P. 739-747. doi:10.1111/JHN.12984.
228. Obradovic M. Leptin and obesity: role and clinical implication / M. Obradovic, E. Sudar-Milovanovic, S. Soskic [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 585887. doi:10.3389/FENDO.2021.585887.
229. Onis M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents / M. Onis, A. W. Onyango, E. Borghi [et al.] // *Bulletin of the World health Organization*. – 2007. – Vol. 85, №. 9. – P. 660-667. doi:10.2471/BLT.07.043497.
230. Özgür E. Circulating lncRNA H19 may be a useful marker of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / E. Özgür, F. Ferhatoğlu, F. Şen [et al.] // *Cancer Biomarkers*. – 2020. – Vol. 27, №. 1. – P. 11-17. doi:10.3233/CBM-190085.
231. Park J. W. ADIPOQ gene variants associated with susceptibility to obesity and low serum adiponectin levels in healthy Koreans / J. W. Park, J. Park, S. H. Jee // *Epidemiology and health*. – 2011. – Vol. 33. doi:10.4178/EPIH/E2011003.
232. Pascoe L. Common variants of the novel type 2 diabetes genes CDKAL1 and HHEX/IDE are associated with decreased pancreatic β -cell function / L. Pascoe, A. Tura, S. K. Patel [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56, №. 12. – P. 3101-3104. doi:10.2337/DB07-0634.
233. Pechlivanis S. Coronary artery calcification and its relationship to validated genetic variants for diabetes mellitus assessed in the Heinz Nixdorf recall cohort / S. Pechlivanis, A. Scherag, T. W. Mühleisen [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2010. – Vol. 30, №. 9. – P. 1867-1872. doi:10.1161/ATVBAHA.110.208496.
234. Peng F. The relationship between five widely-evaluated variants in CDKN2A/B and CDKAL1 genes and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis / F. Peng, D. Hu, C. Gu [et al.] // *Gene*. – 2013. – Vol. 531, №. 2. – P. 435-443. doi:10.1016/J.GENE.2013.08.075.
235. Peralta Romero J. J. ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: association with

overweight/obesity in Mexican children / J. J. P. Romero, R. K. Araujo, A. I. B. García [et al.] // Boletín Médico del Hospital Infantil de México. – 2015. – Vol. 72, №. 1. – P. 26-33. doi:10.1016/J.BMHIMX.2015.02.002.

236. Pereira S. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism / S. Pereira, D. L. Cline, M. M. Glavas [et al.] // Endocrine reviews. – 2021. – Vol. 42, №. 1. – P. 1-28. doi:10.1210/ENDREV/BNAA027.

237. Pey C. et al. Association between polymorphisms of insulin and insulin receptor gene with childhood obesity in Malay population / C. Pey, N. Pei Nizam, C. Nee [et al.] // Jurnal Sains Kesihatan Malays. – 2016. – Vol. 14, №. 1. – P. 5-9.

238. Pradhan G. Obestatin stimulates glucose-induced insulin secretion through ghrelin receptor GHS-R / G. Pradhan, C. S. Wu, J. Han Lee [et al.] // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7, №. 1. – P. 979. doi:10.1038/S41598-017-00888-0.

239. Pradhan G. Ghrelin: much more than a hunger hormone / G. Pradhan, S. L. Samson, Y. Sun // Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. – 2013. – Vol. 16, №. 6. – P. 619. doi:10.1097/MCO.0B013E328365B9BE.

240. Qiu G. Z. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction / G. Z. Qiu, W. Tian, H. T. Fu [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 2016. – Vol. 471, №. 1. – P. 135-141. doi:10.1016/J.BBRC.2016.01.164.

241. Rahman A. N. A. Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) gene variant in relation to physical activity and obesity among malay children / A. N. A. Rahman, M. N. Jawis, S. Yusoff // Malaysian Journal of Human Genetics. – 2020. – Vol. 1, №. 1. – P. 45-52.

242. Rasool S. U. A. Insulin Receptor Substrate 1 Gly972Arg (rs1801278) Polymorphism Is Associated with Obesity and Insulin Resistance in Kashmiri Women with Polycystic Ovary Syndrome / S. U. A. Rasool, M. Nabi, S. Ashraf [et al.] // Genes. – 2022. – Vol. 13, №. 8. – P. 1463. doi:10.3390/GENES13081463/S1.

243. Ren K. TP53-activated lncRNA GHRLOS regulates cell proliferation, invasion, and

apoptosis of non-small cell lung cancer by modulating the miR-346/APC axis / K. Ren, J. Sun, L. Liu [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 676202. doi:10.3389/FONC.2021.676202/FULL.

244. Reseland J. E. Reduction of leptin gene expression by dietary polyunsaturated fatty acids / J. E. Reseland, F. Haugen, K. Hollung [et al.] // *Journal of lipid research*. – 2001. – Vol. 42, №. 5. – P. 743-750. doi:10.1016/S0022-2275(20)31636-9.

245. Rey F. Role of long non-coding RNAs in adipogenesis: State of the art and implications in obesity and obesity-associated diseases / F. Rey, V. Urrata, L. Gilardini [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2021. – Vol. 22, №. 7. – P. e13203. doi:10.1111/obr.13203.

246. Ricci C. The impact of CPT1B rs470117, LEPR rs1137101 and BDNF rs6265 polymorphisms on the risk of developing obesity in an Italian population / C. Ricci, C. Marzocchi, G. Riolo [et al.] // *Obesity Research & Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 15, №. 4. – P. 327-333. doi:10.1016/J.ORCP.2021.06.008.

247. Rojano-Rodriguez M. E. Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients / M. E. Rojano-Rodriguez, J. L. Beristain-Hernandez, B. Zavaleta-Villa [et al.] // *Hereditas*. – 2016. – Vol. 153, №. 1. – P. 1-5. doi:10.1186/S41065-016-0006-0.

248. Rotman Y. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease / Y. Rotman, A. J. Sanyal // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, №. 1. – C. 180-190. doi:10.1136/GUTJNL-2016-312431.

249. Russian Federation - Federal Law No. 323-FZ of 21 November 2011 on Basics of Health Protection of the Citizens in the Russian Federation as amended to 29 December 2015. [Text] [Электронный ресурс]. URL: https://www.ilo.org/dyn/natlex/natlex4.detail?p_lang=en&p_isn=102297 дата обращения 03.05.2023.

250. Safaei M. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity / M. Safaei, E. A. Sundararajan, M. Driss [et al.] // *Computers in biology and medicine*. – 2021. – Vol. 136. – P. 104754. doi:10.1016/J.COMPBIOMED.2021.104754.

251. Sato T. Structure, regulation and function of ghrelin / T. Sato, Y. Nakamura, Y. Shiimura [et al.] // *The Journal of Biochemistry*. – 2012. – Vol. 151, №. 2. – P. 119-128. doi:10.1093/JB/MVR134.
252. Schlauch K. A. Single-nucleotide polymorphisms in a cohort of significantly obese women without cardiometabolic diseases / K. A. Schlauch, D. Kulick, K. Subramanian [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2019. – Vol. 43, №. 2. – P. 253-262. doi:10.1038/S41366-018-0181-3.
253. Scott L. J. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants / L. J. Scott, K. L. Mohlke, L. L. Bonnycastle [et al.] // *science*. – 2007. – Vol. 316, №. 5829. – P. 1341-1345. doi:10.1126/SCIENCE.1142382.
254. Scott M. M. Leptin targets in the mouse brain / M. M. Scott, J. L. Lachey, S. M. Sternson [et al.] // *Journal of Comparative Neurology*. – 2009. – Vol. 514, №. 5. – P. 518-532. doi:10.1002/CNE.22025.
255. Seim I. Ghrelin gene-related peptides: Multifunctional endocrine/autocrine modulators in health and disease / I. Seim, L. Amorim, C. Walpole [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2010. – Vol. 37, №. 1. – P. 125-131. doi:10.1111/J.1440-1681.2009.05241.X.
256. Seoane L. M. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats / L. M. Seoane, O. Al-Massadi, Y. Pazos [et al.] // *Journal of endocrinological investigation*. – 2006. – Vol. 29. – P. RC13-RC15. doi:10.1007/BF03344174.
257. Serra-Majem L. Etiology of obesity: two “key issues” and other emerging factors / L. Serra-Majem, I. Bautista-Castaño // *Nutricion hospitalaria*. – 2013. – Vol. 28, №. 5. – P. 32-43. doi:10.3305/NH.2013.28.SUP5.6916.
258. Sesti G. Insulin receptor substrate polymorphisms and type 2 diabetes mellitus / G. Sesti // *Pharmacogenomics*. – 2000. – Vol. 1, №. 3. – P. 343-357. doi:10.1517/14622416.1.3.343.
259. Saxena R. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and

- triglyceride levels / R. Saxena, B. F. Voight, V. Lyssenko [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316, №. 5829. – P. 1331-1336. doi:10.1126/SCIENCE.1142358.
260. Shkurat T. P. The Role of Genetic Variants in the Long Non-Coding RNA Genes MALAT1 and H19 in the Pathogenesis of Childhood Obesity / T. P. Shkurat, M. Ammar, O. Bocharova [et al.] // *Non-coding RNA*. – 2023. – Vol. 9, №. 2. – P. 22. doi:10.3390/NCRNA9020022.
261. Simonds S. E. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity / S. E. Simonds, J. T. Pryor, E. Ravussin [et al.] // *Cell*. – 2014. – Vol. 159, №. 6. – P. 1404-1416. doi:10.1016/J.CELL.2014.10.058.
262. Sokhi J. Association of genetic variants in INS (rs689), INSR (rs1799816) and PP1G. G (rs1799999) with type 2 diabetes (T2D): a case–control study in three ethnic groups from North-West India / J. Sokhi, R. Sikka, P. Raina [et al.] // *Molecular Genetics and Genomics*. – 2016. – Vol. 291. – P. 205-216. doi:10.1007/S00438-015-1099-2.
263. Song Y. Identification of susceptibility loci for cardiovascular disease in adults with hypertension, diabetes, and dyslipidemia / Y. Song, J. E. Choi, Y. J. Kwon [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2021. – Vol. 19. – P. 1-11. doi:10.1186/S12967-021-02751-3.
264. Steinle N. I. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the Old Order Amish / N. I. Steinle, T. I. Pollin, J. R. O'Connell [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – Vol. 90, №. 12. – P. 6672-6677. doi:10.1210/JC.2005-0549.
265. Stryjecki C. Association between PPAR- γ 2 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children / C. Stryjecki, J. Peralta-Romero, A. Alyass [et al.] // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6, №. 1. – P. 24472. doi:10.1038/SREP24472.
266. Stumvoll M. Association of the TG polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes / M. Stumvoll, O. Tschritter, A. Fritsche [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, №. 1. – P. 37-41. doi:10.2337/DIABETES.51.1.37.

267. Sull J. W. Association of MC4R (rs17782313) with diabetes and cardiovascular disease in Korean men and women / J. W. Sull, G. Kim, S. H. Jee // BMC Medical Genetics. – 2020. – Vol. 21. – P. 1-6. doi:10.1186/S12881-020-01100-3.
268. Sun L. Long noncoding RNAs regulate adipogenesis / L. Sun, L. A. Goff, C. Trapnell [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2013. – Vol. 110, №. 9. – P. 3387-3392. doi:10.1073/PNAS.1222643110/-/DCSUPPLEMENTAL.
269. Suriyaprom K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome / K. Suriyaprom, R. Tungtrongchitr, K. Thawnasom // Diabetology & metabolic syndrome. – 2014. – Vol. 6, №. 1. – P. 1-9. doi:10.1186/1758-5996-6-6.
270. Szentkereszty-Kovács Z. et al. Leptin receptor (rs1137101) and brain-derived neurotrophic factor (rs925946) gene variants are associated with obesity in the early-but not in the late-onset population of hungarian psoriatic patients / Z. Szentkereszty-Kovács, S. Fiatal, E. A Janka [et al.] // Life. – 2021. – Vol. 11, №. 10. – P. 1086. doi:10.3390/LIFE11101086.
271. Tano K. Long non-coding RNAs in cancer progression / K. Tano, N. Akimitsu // Frontiers in genetics. – 2012. – Vol. 3. – P. 219. doi:10.3389/FGENE.2012.00219.
272. Tech K. Adaptations of energy metabolism during cerebellar neurogenesis are co-opted in medulloblastoma / K. Tech, M. Deshmukh, T. R. Gershon // Cancer letters. – 2015. – Vol. 356, №. 2. – P. 268-272. doi:10.1016/J.CANLET.2014.02.017.
273. Tschöp M. Ghrelin induces adiposity in rodents / M. Tschöp, D. L. Smiley, M. L. Heiman // Nature. – 2000. – Vol. 407, №. 6806. – P. 908-913. doi:10.1038/35038090.
274. Ukkola O. Mutations in the adiponectin gene in lean and obese subjects from the Swedish obese subjects cohort / O. Ukkola, E. Ravussin, P. Jacobson [et al.] // Metabolism. – 2003. – Vol. 52, №. 7. – P. 881-884. doi:10.1016/S0026-0495(03)00074-X.
275. Ustianowski P. et al. PPAR γ , TMEM163, UBE2E2, and WFS1 gene polymorphisms are not significant risk factors for gestational diabetes in the polish population / P Ustianowski, D Malinowski, K Safranow [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2022.

– Vol. 12, №. 2. – P 243. doi:10.3390/JPM12020243.

276. Vartiainen J. Sequencing analysis of the ghrelin receptor (growth hormone secretagogue receptor type 1a) gene / J. Vartiainen, S. M. Poykko, T. Raisanen [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2004. – Vol. 150, №. 4. – P. 457-463. doi:10.1530/EJE.0.1500457.

277. Vicennati V. Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese women / V. Vicennati, S. Genghini, R. De Iasio [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2007. – Vol. 157, №. 3. – P. 295-301. doi:10.1530/EJE-07-0059.

278. Villarreal D. Diverse and complementary effects of ghrelin and obestatin / D. Villarreal, G. Pradhan, Y. Zhou [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, №. 4. – P. 517. doi:10.3390/BIOM12040517.

279. Villegas R. Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 (PGC1) gene families and type 2 diabetes / R. Villegas, S. M. Williams, Y. T. Gao [et al.] // *Annals of human genetics*. – 2014. – Vol. 78, №. 1. – P. 23-32. doi:10.1111/AHG.12044.

280. Villegas V. E. Neighboring gene regulation by antisense long non-coding RNAs / V. E. Villegas, P. G. Zaphiropoulos // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – Vol. 16, №. 2. – P. 3251-3266. doi:10.3390/IJMS16023251.

281. Walia P. Ontogeny of ghrelin, obestatin, preproghrelin, and prohormone convertases in rat pancreas and stomach / P. Walia, A. Asadi, T. J. Kieffer [et al.] // *Pediatric Research*. – 2009. – Vol. 65, №. 1. – P. 39-44. doi:10.1203/pdr.0b013e31818bc134.

282. Wang H. Long non-coding RNA (lncRNA) H19 induces hepatic steatosis through activating MLXIPL and mTORC1 networks in hepatocytes / H. Wang, Y. Cao, L. Shu [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 24, №. 2. – P. 1399-1412. doi:10.1111/JCMM.14818.

283. Wang K. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits / K. Wang, W. D. Li, C. K. Zhang [et al.] // *PloS one*. – 2011. – Vol. 6, №. 4. – P. e18939. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0018939.

284. Wang ShuZhen W. S. Z. The CDKN2A polymorphisms and the susceptibility of HBV-related gestational diabetes mellitus / W. S. Z. Wang ShuZhen, L. J. Liu Jie, W. Q. L. Wang QiaoLian [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. – 2018. – Vol. 32. doi:10.1002/JCLA.22423.
285. Wang Y. An Association Between FNDC 5, PGC-1 α Genetic Variants and Obesity in Chinese Children: A Case-Control Study / Y. Wang, L. Zhang, L. Wu [et al.] // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. – 2023. – P. 47-59. doi:10.2147/DMSO.S391219.
286. Wang Y. Long non-coding RNA H19: A key player in liver diseases / Y. Wang, P. B. Hylemon, H. Zhou // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2021. – Vol. 74, №. 3. – P. 1652. doi:10.1002/HEP.31765.
287. Wen J. Effect of MALAT1 polymorphisms on papillary thyroid cancer in a Chinese population / J. Wen, L. Chen, H. Tian [et al.] // Journal of Cancer. – 2019. – Vol. 10, №. 23. – C. 5714. doi.org/10.7150/JCA.28887.
288. West J. A. The long noncoding RNAs NEAT1 and MALAT1 bind active chromatin sites / J. A. West, C. P. Davis, H. Sunwoo [et al.] // Molecular cell. – 2014. – Vol. 55, №. 5. – P. 791-802. doi:10.1016/J.MOLCEL.2014.07.012.
289. WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022 [Text] [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738> // – 2022.
290. Wieczorek S. Contrasting association of a non-synonymous leptin receptor gene polymorphism with Wegener's granulomatosis and Churg–Strauss syndrome / S. Wieczorek, J. U. Holle, J. P. Bremer [et al.] // Rheumatology. – 2010. – Vol. 49, №. 5. – C. 907-914.
291. Wijesinghe S. N. Involvements of long noncoding RNAs in obesity-associated inflammatory diseases / S. N. Wijesinghe, T. Nicholson, K. Tsintzas [et al.] // Obesity reviews. – 2021. – Vol. 22, №. 4. – P. e13156. doi:10.1111/OBR.13156.
292. Wiklund P. The role of physical activity and exercise in obesity and weight management: Time for critical appraisal / P. Wiklund // Journal of sport and health science. – 2016. – Vol. 5, №. 2. – P. 151-154. doi:10.1016/J.JSHS.2016.04.001.

293. Williams E. P. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem / E. P. Williams, M. Mesidor, K. Winters [et al.] // Current obesity reports. – 2015. – Vol. 4. – P. 363-370. doi:10.1007/S13679-015-0169-4.
294. Wittekind D. A. Leptin, but not ghrelin, is associated with food addiction scores in a population-based subject sample / D. A. Wittekind, J. Kratzsch, R. Mergl [et al.] // Frontiers in Psychiatry. – 2023. – Vol. 14. – P. 1200021. doi:10.3389/FPSYT.2023.1200021.
295. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [Text] // JAMA. – 2013. – V.310. – P.2191–2194.
296. World Obesity Atlas 2023 | World Obesity Federation [Text] [Электронный ресурс]. URL: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023> дата обращения 15.01.2024.
297. Wright S. M. Causes of obesity / S. M. Wright, L. J. Aronne // Abdominal Radiology. – 2012. – Vol. 37. – P. 730-732. doi:10.1007/S00261-012-9862-X/METRICS.
298. Wu H. Y. Paternal obesity impairs hepatic gluconeogenesis of offspring by altering Igf2/H19 DNA methylation / H. Y. Wu, Y. Cheng, L. Y. Jin [et al.] // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2021. – Vol. 529. – P. 111264. doi:10.1016/J.MCE.2021.111264
299. Wu J. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) rs2241766 polymorphism with obesity in adults: a meta-analysis / J. Wu, Z. Liu, K. Meng [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, №. 4. – P. e95270. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0095270.
300. Wu L. Long noncoding RNA NEAT1 decreases polycystic ovary syndrome progression via the modulation of the microRNA-324-3p and BRD3 axis / L. Wu, Z. Tu, Y. Bao [et al.] // Cell Biology International. – 2022. – Vol. 46, №. 12. – P. 2075-2084. doi:10.1002/CBIN.11893.
301. Xu M. Combined effects of 19 common variations on type 2 diabetes in Chinese: results from two community-based studies / M. Xu, Y. Bi, Y. Xu [et al.] // PLoS one. – 2010. – Vol. 5, №. 11. – PC. e14022. doi:10.1371/journal.pone.0014022.
302. Yan C. Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP-1c protein stability / C. Yan, J. Chen, N. Chen //

Scientific reports. – 2016. – Vol. 6, №. 1. – P. 22640. doi:10.1038/SREP22640.

303. Yang C. et al. Tag SNPs in long non-coding RNA H19 contribute to susceptibility to gastric cancer in the Chinese Han population / C. Yang, R. Tang, X. Ma [et al.] // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6, №. 17. – C. 15311. doi.org/10.18632/ONCOTARGET.3840.

304. Yang M. M. Variations in the obesity gene “LEPR” contribute to risk of type 2 diabetes mellitus: evidence from a meta-analysis / M. M. Yang, J. Wang, J. J. Fan [et al.] // *Journal of diabetes research*. – 2016. – Vol. 2016. doi:10.1155/2016/5412084.

305. Yang W. Long Noncoding RNAs in the Pathogenesis of Insulin Resistance / W. Yang, Y. Lyu, R. Xiang [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, №. 24. – P. 16054. doi:10.3390/IJMS232416054.

306. Yang W. S. Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity / W. S. Yang, P. L. Tsou, W. J. Lee [et al.] // *Journal of molecular medicine*. – 2003. – Vol. 81. – P. 428-434. doi:10.1007/S00109-002-0409-4.

307. Yazdi F. T. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again / F. T. Yazdi, S. M. Clee, D. Meyre // *PeerJ*. – 2015. – Vol. 3. – P. e856. doi:10.7717/PEERJ.856.

308. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity / J. Ye // *Frontiers of medicine*. – 2013. – Vol. 7. – P. 14-24. doi:10.1007/S11684-013-0262-6.

309. You L. H. Downregulation of long noncoding RNA Meg3 affects insulin synthesis and secretion in mouse pancreatic beta cells / L. H. You, N. Wang, D. D. Yin [et al.] // *Journal of cellular physiology*. – 2016. – Vol. 231, №. 4. – P. 852-862. doi:10.1002/jcp.25175.

310. Yu K. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis / K. Yu, L. Li, L. Zhang [et al.] // *Gene*. – 2020. – Vol. 733. – P. 144372. doi:10.1016/J.GENE.2020.144372.

311. Zahary M. N. Increased risk of metabolic syndrome with genetic polymorphism of ADIPOQ among a Temiar population in Malaysia / M. N. Zahary, N. S. Harun, N. Ridzwan [et al.] // *Meta Gene*. – 2020. – Vol. 24. – P. 100653. doi:10.1016/J.MGENE.2020.100653.

312. Zayani N. Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms with

obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study / N. Zayani, A. Omezzine, I. Boumaiza [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2017. – Vol. 31, №. 6. – P. e22148. doi:10.1002/JCLA.22148.

313. Zeggini E. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes / E. Zeggini, M. N. Weedon, C. M. Lindgren [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316, №. 5829. – P. 1336-1341. doi:10.1126/SCIENCE.1142364.

314. Zerón-Rugiero M. F. Are Emotional Eating and Other Eating Behaviors the Missing Link in the Relationship between Inadequate Sleep and Obesity? A Systematic Review / M. F. Zerón-Rugiero, S. Doblas-Faxeda, M. Diez-Hernández [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, №. 10. – P. 2286. doi:10.3390/NU15102286.

315. Zhang F. Leptin: structure, function and biology / F. Zhang, Y. Chen, M. Heiman [et al.] // *Vitamins & hormones*. – 2005a. – Vol. 71. – P. 345-372. doi:10.1016/S0083-6729(05)71012-8.

316. Zhang J. V. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake / J. V. Zhang, P. G. Ren, O. Avsian-Kretchmer [et al.] // *Science*. – 2005b. – Vol. 310, №. 5750. – P. 996-999. doi:10.1126/SCIENCE.1117255.

317. Zhang N. Meta-analysis of the relationship between obestatin and ghrelin levels and the ghrelin/obestatin ratio with respect to obesity / N. Zhang, C. Yuan, Z. Li [et al.] // *The American journal of the medical sciences*. – 2011. – Vol. 341, №. 1. – P. 48-55. doi:10.1097/MAJ.0B013E3181EC41ED

318. Zhang N. A. Elevated hepatic expression of H19 long noncoding RNA contributes to diabetic hyperglycemia / N. A. Zhang, T. Geng, Z. Wang [et al.] // *JCI insight*. – 2018a. – Vol. 3, №. 10. doi:10.1172/jci.insight.120304.

319. Zhang R. N. PPARGC1A rs8192678 G> A polymorphism affects the severity of hepatic histological features and nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / R. N. Zhang, F. Shen, Q. Pan [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, №. 25. – P. 3863. doi:10.3748/WJG.V27.I25.3863.

320. Zhang Z. C. Targeting LncRNA-MALAT1 suppresses the progression of

osteosarcoma by altering the expression and localization of β -catenin / Z. C. Zhang, C. Tang, Y. Dong [et al.] // Journal of Cancer. – 2018b. – Vol. 9, №. 1. – P. 71. doi:10.7150/JCA.22113.

321. Zhao W. Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease / W. Zhao, A. Rasheed, E. Tikkanen [et al.] // Nature genetics. – 2017. – Vol. 49, №. 10. – P. 1450-1457. doi:10.1038/NG.3943.

322. Zhou Y. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor / Y. Zhou, X. Zhang, A. Klibanski // Journal of molecular endocrinology. – 2012. – Vol. 48, №. 3. – P. R45-R53. doi:10.1530/JME-12-0008.

323. Zhao Y. Establishment and validation of TaqMan-MGB dual fluorescent probe method for insulin receptor substrate 1 rs1801278 gene polymorphism / Y. Zhao, Z. Xu, Y. Liu [et al.] // China Medical Herald. – 2017. – №. 30. – C. 4-8.

324. Zhu L. PPARGC1A rs3736265 G> A polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes mellitus and fasting plasma glucose level / L. Zhu, Q. Huang, Z. Xie [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, №. 23. – P. 37308. doi:10.18632/ONCOTARGET.16307.

325. Zhu X. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression / X. Zhu, Y. B. Wu, J. Zhou [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 2016. – Vol. 469, №. 2. – P. 319-325. doi:10.1016/j.bbrc.2015.11.048.

326. Zhu X. A genetic analysis identifies haplotype at adiponectin locus: Association with the metabolic health and obesity phenotypes / X. Zhu, J. Hu, M. Yang [et al.] // Gene. – 2021. – T. 784. – C. 145593. doi:10.1016/J.GENE.2021.145593.