

УДК 575.174:616-056.52

РЕПЛИКАТИВНЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С ОЖИРЕНИЕМ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

© 2021 г. Е. А. Трифонова^{1, *}, А. А. Попович¹, О. А. Макеева^{1, 2}, Л. И. Минайчева^{1, 2},
А. В. Бочарова¹, К. В. Вагайцева¹, В. А. Степанов¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национально-исследовательского центра
Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

²Центр клинических исследований Неббиоло, Томск, 634009 Россия

*e-mail: ekaterina.trifonova@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 11.06.2020 г.

После доработки 02.09.2020 г.

Принята к публикации 15.09.2020 г.

В работе проведен репликативный анализ ассоциаций с ожирением 53 полиморфных генетических маркеров, связанных по результатам полногеномных исследований с вариабельностью индекса массы тела и/или ожирением. Впервые в популяции русских показана ассоциация с ожирением полиморфных маркеров rs3810291 гена *ZC3H4*, rs12940622 локуса *RPTOR*, rs1800437 гена *GIPR* и rs13021737, локализованного в межгенном регионе 2-й хромосомы. Обсуждаются возможные молекулярные механизмы вовлечения изученных генов в патогенез заболевания.

Ключевые слова: полиморфные маркеры, ожирение, мультиплексное генотипирование, индекс массы тела.

DOI: 10.31857/S0016675821050131

Ожирение – хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении и характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме. Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводят к развитию целого ряда тяжелых осложнений и заболеваний. В мире, по опубликованным в 2016 г. сведениям Всемирной организации здравоохранения, более 650 млн взрослых старше 18 лет страдали данной патологией, включая 23.5 млн лиц с ожирением в России [1].

На сегодняшний день генетическая компонента полигенной формы ожирения исследована достаточно подробно – описано более 500 генетических маркеров, ассоциированных с ожирением и/или индексом массы тела (ИМТ) в рамках полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) [2]. Однако, несмотря на огромное число работ по этой тематике, выполненных в ведущих лабораториях по всему миру, данные об ассоциации тех или иных полиморфных генетических маркеров с развитием ожирения и вариабельностью показателя ИМТ в большинстве случаев носят противоречивый характер и требуют репликации в различных популяционных когортах. В настоящей работе в популяции г. Томска был проведен ре-

пликативный анализ ассоциаций с ожирением полиморфных маркеров, связанных по результатам GWAS с вариабельностью индекса массы тела и/или ожирением.

Анализ ассоциаций генетических маркеров в дизайне случай–контроль был проведен при сравнении больных ожирением (303 неродственных индивида со средним возрастом 49.0 ± 2.7 лет с ИМТ ≥ 30 кг/м²) и контрольной группы ($N = 252$, средний возраст составил 42.2 ± 1.5 года, ИМТ менее 22.07 кг/м²). Формирование выборки индивидов с ожирением и контрольной группы проводилось на базе Центра клинических исследований Неббиоло и НИИ медицинской генетики ТНИМЦ в соответствии со следующими критериями включения и невключения.

Выборка с ожирением: ИМТ ≥ 30 кг/м²; возраст 18 лет и старше; подписание формы информированного согласия на участие в исследовании; пациенты на момент обследования не принимали оральных кортикостероидов в дозе эквивалентной 15 мг преднизолонa и более в течение более 30 дней, антипсихотических препаратов, препаратов лития; у субъекта в настоящее время или в анамнезе нет диагноза тяжелой депрессии, психоза, острого маниакального или депрессивного эпизода биполярного расстройства; небеременная (для субъектов женского пола); нет значительной по-

тери веса (4 кг и более) в результате какого-либо медицинского состояния; нет застойной сердечно-сосудистой недостаточности.

Контрольная группа: ИМТ менее 22 кг/м² на момент обследования; текущее значение ИМТ субъекта менее 40 перцентилей нормы для его пола и возраста; отсутствие в анамнезе субъекта повышения ИМТ более 50 перцентилей нормы для его возраста и пола в течение более чем двухлетнего непрерывного периода (включая временное увеличение веса, связанное с беременностью); возраст 18 лет и старше; подписание формы информированного согласия; у субъектов в анамнезе не было диагноза анорексии, булимии, компульсивного переедания или других расстройств пищевого поведения; субъект не принимал медицинских препаратов или растительных пищевых добавок для снижения веса; в анамнезе нет диагноза тяжелой депрессии, психоза или острого маниакального или депрессивного эпизода биполярного расстройства; нет значительной потери веса за последние 6 месяцев (4 кг или более) в результате медицинского состояния (беременность, гормональная терапия и т.д.). У всех субъектов были собраны анамнез жизни, медицинский анамнез, демографические показатели и семейная история; история изменения веса на протяжении жизни; проведено стандартное лабораторное обследование, включающее анализ ряда гематологических и биохимических показателей, биоимпедансометрию. Группы больных и контроля не различались по половому составу и среднему возрасту. Все участники исследования относились к европеоидной расе и проживали на территории г. Томска.

Генетические маркеры (53 однонуклеотидных полиморфных варианта (SNP)) для анализа были выбраны из каталога GWAS, где показали статистически значимые ассоциации с вариабельностью ИМТ и/или ожирением в двух и более исследованиях [3]. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из цельной венозной крови. Генотипирование проводили методом MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Индекс массы тела был рассчитан по формуле: ИМТ = вес (кг)/рост (м²). Тестирование равновесия Харди–Вайнберга (ХВ) и расчет ожидаемой гетерозиготности выполняли общепринятыми методами популяционной биометрии. Сравнение частот аллелей и генотипов в группах проводили с помощью критерия максимального правдоподобия χ^2 или точного теста Фишера. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов OR и его 95%-ного доверительно-интервала (95% CI).

В проанализированном массиве данных из 106 распределений генотипов (53 маркера в двух выборках) как в группе контроля, так и у больных

наблюдалось два случая отклонения от равновесия Харди–Вайнберга (для маркеров rs17381664 и rs657452). В табл. 1 приведены частоты аллелей изученных 53 SNP в выборке пациентов с ожирением и контрольной группе (данные по частотам генотипов доступны по запросу у авторов). В целом частоты аллелей у больных и в контроле близки и находятся в пределах вариаций, наблюдаемых в европеоидных популяциях по данным проектов “НарМар” и “1000 геномов”.

При сравнении исследованных выборок по частотам генотипов статистически значимая ассоциация с ожирением выявлена для четырех из 53 изученных SNP: rs1800437 гена *GIPR*, rs12940622 локуса *RPTOR*, rs3810291 гена *ZC3H4* и rs13021737, локализованного в межгенном регионе локуса 2p25.3 (табл. 2).

Так, в группе больных ожирением по сравнению с контрольной выборкой нами наблюдалось статистически значимое повышение частоты генотипа *GG* (значение критерия χ^2 составило 4.64, $p = 0.032$; OR = 1.49, CI:1.04–2.15) и аллеля *G* (значение критерия χ^2 составило 4.75, $p = 0.034$; OR = 1.31, CI:1.03–1.66) полиморфного маркера rs12940622 гена *RPTOR*, ассоциация которого с вариабельностью ИМТ была показана и в работе Mokry и коллег [4]. Результаты масштабного ассоциативного исследования “PROMIS”, проведенного в пакистанской популяции (изучены 95 SNP у 16157 индивидов), также согласуются с этими данными [5].

Известно, что ген *RPTOR* кодирует субъединицу мишени для рапамицина, обнаруженную у млекопитающих (mTOR), которая принимает участие в росте клеток в ответ на повышение уровней питательных веществ и инсулина, а также изменение окислительно-восстановительного статуса клеток. Кодируемый белок образует стехиометрический комплекс с киназой mTOR, ингибируя ее функциональную активность [6]. Учитывая центральную роль киназы mTOR в контроле клеточного метаболизма, пролиферации, роста, выживания и старения, предположительно mTOR является ключевым регулятором ряда разветвленных сигнальных сетей. Важность данных процессов для жизнедеятельности клеток подтверждается тем, что функция и компоненты сигнального пути TOR одинаковы у всех эукариот – от дрожжей до млекопитающих [7]. Наряду с этим результаты ряда эволюционно-генетических исследований, демонстрирующих значимую корреляцию между частотами аллелей и географическими или климатическими факторами, свидетельствуют о вероятной роли полиморфных маркеров гена *RPTOR* в адаптивных процессах в популяциях человека [8, 9]. Показано, что компоненты сигнального пути mTOR посредством фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1) серином вы-

Таблица 1. Распределение частот предковых аллелей в обследованных группах

№	Полиморфный маркер	Ген	Предковый аллель	Больные ожирением (N = 303)	Контрольная выборка (N = 252)	Значение критерия χ^2	Уровень значимости
1	rs10938397	м/р	A	0.529	0.575	2.139	0.144
2	rs1121980	<i>FTO</i>	A	0.477	0.424	2.871	0.091
3	rs11847697	м/р	C	0.975	0.972	0.016	0.899
4	rs12446632	<i>LOC105371116</i>	G	0.864	0.844	0.748	0.388
5	rs12463617	м/р	A	0.163	0.196	1.839	0.176
6	rs1421085	<i>FTO</i>	T	0.538	0.580	1.806	0.179
7	rs1558902	<i>FTO</i>	T	0.533	0.520	0.137	0.711
8	rs17381664	<i>ZZZ3</i>	T	0.597	0.631	0.268	0.606
9	rs17782313	м/р	T	0.770	0.813	2.810	0.094
10	rs1800437	<i>GIPR</i>	G	0.818	0.783	1.902	0.168
11	rs2030323	<i>BDNF</i>	A	0.187	0.202	0.300	0.585
12	rs2033529	м/р	A	0.671	0.726	3.502	0.062
13	rs2112347	<i>LOC441087</i>	G	0.392	0.442	2.612	0.107
14	rs2206277	<i>TFAP2B</i>	C	0.722	0.736	0.196	0.659
15	rs2207139	м/р	A	0.733	0.740	0.044	0.834
16	rs2531995	<i>ADCY9</i>	C	0.395	0.408	0.133	0.716
17	rs2568958	<i>LOC105378797</i>	G	0.308	0.319	0.097	0.756
18	rs3101336	<i>LOC105378797</i>	T	0.310	0.320	0.093	0.761
19	rs7141420	<i>NRXN3</i>	T	0.623	0.590	1.136	0.287
20	rs7195386	<i>RBBP6</i>	C	0.490	0.520	0.865	0.353
21	rs7498665	<i>SH2B1</i>	G	0.427	0.416	0.104	0.747
22	rs7531118	<i>LOC105378797</i>	T	0.386	0.404	0.293	0.589
23	rs7647305	м/р	T	0.181	0.176	0.018	0.893
24	rs887912	м/р	C	0.776	0.757	0.476	0.491
25	rs9540493	м/р	A	0.418	0.379	1.599	0.207
26	rs9568867	м/р	G	0.902	0.901	0.003	0.954
27	rs9941349	<i>FTO</i>	C	0.557	0.590	1.068	0.302
28	rs10182181	м/р	G	0.462	0.418	1.924	0.166
29	rs1167827	<i>HIP1</i>	G	0.521	0.498	0.472	0.492
30	rs12429545	м/р	G	0.886	0.902	0.630	0.428
31	rs12940622	<i>RPTOR</i>	A	0.395	0.460	4.753	0.034
32	rs13021737	м/р	A	0.005	0.090	—	<0.000001
33	rs13107325	<i>SLC39A8</i>	C	0.942	0.940	0.012	0.91
34	rs13191362	<i>PRKN</i>	A	0.935	0.946	0.98	0.532
35	rs1514175	<i>LRRC53,</i> <i>FPGT-TNNI3K,</i> <i>TNNI3K</i>	A	0.417	0.356	3.938	0.051
36	rs1516725	<i>ETV5</i>	C	0.906	0.902	0.011	0.915
37	rs16851483	<i>RASA2</i>	G	0.895	0.916	1.168	0.280
38	rs17094222	м/р	T	0.772	0.797	0.821	0.365
39	rs3810291	<i>ZC3H4</i>	G	0.334	0.379	2.086	0.149
40	rs3817334	<i>MTCH2</i>	C	0.547	0.572	0.602	0.438
41	rs571312	м/р	C	0.770	0.817	3.366	0.067

Таблица 1. Окончание

№	Полиморфный маркер	Ген	Предковый аллель	Больные ожирением (N = 303)	Контрольная выборка (N = 252)	Значение критерия χ^2	Уровень значимости
42	rs633715	м/р	T	0.785	0.825	2.516	0.113
43	rs6567160	м/р	T	0.770	0.811	2.508	0.114
44	rs657452	<i>AGBL4</i>	A	0.363	0.377	0.055	0.815
45	rs6804842	<i>RARB</i>	A	0.329	0.382	3.078	0.080
46	rs6864049	<i>LOC105379158</i>	G	0.498	0.532	1.113	0.292
47	rs7138803	м/р	G	0.542	0.582	1.631	0.202
48	rs7164727	м/р	C	0.337	0.351	0.162	0.688
49	rs7903146	<i>TCF7L2</i>	T	0.216	0.223	0.046	0.832
50	rs8050136	<i>FTO</i>	A	0.455	0.416	1.537	0.216
51	rs9641123	<i>CALCR</i>	G	0.596	0.566	0.913	0.340
52	rs9816226	м/р	T	0.831	0.837	0.027	0.870
53	rs987237	<i>TFAP2B</i>	A	0.723	0.741	0.379	0.539

Примечание. м/р – межгенный регион. Для локуса rs13021737 приводится уровень значимости, полученный при сравнении с помощью точного теста Фишера. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Таблица 2. Распределение частот генотипов полиморфных маркеров, ассоциированных с ожирением в популяции русских

Полиморфный маркер	Генотипы/предковый аллель	Больные ожирением (N = 303)	Контрольная выборка (N = 252)	Значение критерия χ^2	Уровень значимости
rs1800437	GG	0.659	0.633	6.567	0.038
	GC	0.318	0.299		
	CC	0.023	0.068		
	G	0.818	0.783	1.902	0.168
rs12940622	AA	0.147	0.191	5.239	0.073
	AG	0.497	0.538		
	GG	0.357	0.271		
	A	0.395	0.460	4.753	0.034
rs13021737	AA	0.000	0.000	–	< 0.000001
	AG	0.011	0.179		
	GG	0.989	0.821		
	A	0.005	0.090	–	< 0.000001
rs3810291	GG	0.130	0.117	7.114	0.029
	AG	0.410	0.522		
	AA	0.461	0.360		
	G	0.334	0.379	2.086	0.149

Примечание. Для локуса rs13021737 приводится уровень значимости, полученный при сравнении с помощью точного теста Фишера. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

зывают инсулинорезистентность, способствующую прогрессированию ожирения [10].

В настоящей работе достоверное повышение частоты гомозиготы по производному аллелю в группе больных было зафиксировано также для локуса rs3810291 гена *ZC3H4* (значение критерия χ^2 составило 5.57, $p = 0.019$; OR = 1.52, CI:1.07–2.15), кодирующего член семейства белков, содержащих домен цинкового пальца CCCH, который связывается с нуклеиновыми кислотами. Известно, что протеины данной группы участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [11]. Кроме того, показано, что кольцевая РНК *ZC3H4* (circ*ZC3H4*) и белок *ZC3H4* участвуют в SiO₂-индуцированной активации макрофагов, которые стимулируют пролиферацию и миграцию фибробластов посредством сигнального пути circ*ZC3H4* RNA/*ZC3H4* [12].

Другой полиморфный маркер rs13021737, продемонстрировавший высокодостоверную ассоциацию с ожирением в нашей работе (значение OR для генотипа *GG* составило 19.72, CI:6.03–64.47, для аллеля *G* – 17.88, CI:5.50–58.01, уровень значимости для точного теста Фишера $p < 0.00001$), также может быть вовлечен в молекулярные механизмы ожирения посредством процессов, связанных с регуляцией экспрессионной активности генов. Известно, что локус rs13021737 расположен в межгеномном регионе генома вблизи промоторной области гена *TMEM18*, ассоциированного с ожирением по результатам многочисленных исследований [13–16]. Известно, что ген *TMEM18* расположен приблизительно в 670 тпн от конца короткого плеча второй хромосомы (2p25) и кодирует трансмембранный белок 18, недостаточно охарактеризованный на сегодняшний день с точки зрения его функциональной активности. Предполагается, что белок *TMEM18*, физически взаимодействуя с ключевыми компонентами комплексов ядерных пор в центральной нервной системе, является наиболее вероятным медиатором, опосредующим вклад ряда генетических вариантов в развитие ожирения человека [17]. Так, показана значимая корреляция между экспрессией локуса *TMEM18* в префронтальной области коры и массой тела у крыс, свидетельствующая о потенциальной роли *TMEM18* в когнитивных особенностях, связанных с пищевым поведением [18]. Функциональные исследования, проведенные Juvansuu и Goldman [19], показали, что *TMEM18* локализуется в ядерной оболочке нервных стволовых клеток, участвует в миграции клеток и изолирует ДНК вдоль ядерной мембраны, одновременно подавляя транскрипцию. Интересными представляются результаты Wang и соавт. [20], демонстрирующие наличие общего генетического компонента в структуре наследственной предрасположенности к повышенному ИМТ и курению, реализуемого за счет эффекта плейотро-

пии 12 полиморфных маркеров (rs13021737 гена *TMEM18*, rs1528435 локуса *AC009478.1*, rs11583200 гена *ELAVL4*, rs3888190 гена *ATP2A1*, rs11165643 гена *PTBP2*, rs11030104 гена *BDNF*, rs6990042 гена *SGCZ*, rs7550711 гена *GPR61*, rs929641 локуса *LINC01122*, rs12016871 гена *MTIF3*, rs12220375 гена *NT5C2* и rs9275595, локализованный в межгеномном регионе генома) из 241 изученного.

Из четырех ассоциированных с ожирением SNP протективный эффект в отношении развития ожирения был показан нами только для полиморфного маркера rs1800437 гена *GIPR*: статистически значимое повышение частоты генотипа *CC* было обнаружено в контрольной группе по сравнению с больными (значение критерия χ^2 составило 6.55, $p = 0.011$; OR = 0.33, CI:0.13–0.80). Известно, что ген *GIPR* кодирует рецептор для глюкозозависимого инсулиотропного пептида (ГИП), связанный с G-белком. Высказано предположение, что ГИП, представляющий собой желудочно-кишечный гормон из 42 аминокислот, выделяемый эндокринными K-клетками из двенадцатиперстной кишки в ответ на прием пищи, может быть вовлечен в сахарный диабет типа 2 и ожирение. Основной механизм действия ГИП – стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина, являющейся избыточной при ожирении на фоне инсулинорезистентности [21]. Показано, что медиаторы, которые могут выступать в качестве антагонистов ГИП (например, *GIP(3–30)NH₂*), снижают ожирение и резистентность к инсулину, а пациенты с ожирением, подвергшиеся бариатрической хирургии (включает в себя обход части тонкой кишки и следовательно снижение секреции ГИП), продемонстрировали восстановление нормальной толерантности к глюкозе до потери веса [22].

Известно, что ГИП реализует свою функцию через взаимодействие со специфическим рецептором – *GIPR*. Инактивация *GIPR* приводит к нарушению передачи сигналов от *GIP*. Так, при нормальной диете у мышей, нокаутированных по локусу *GIPR* (*Gipr*–/–), не наблюдается изменений в массе тела, но они имеют меньшую жировую массу по сравнению с мышами дикого типа (WT) и нормальные уровни глюкозы и инсулина. В условиях диеты с высоким содержанием жиров мыши *Gipr*–/– имеют сниженный жировой запас и у них не развиваются ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и жировой гепатоз, по сравнению с мышами WT [21].

Известно, что носители функционального варианта Glu354 (rs1800437) гена *GIPR* имеют более высокий уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема углеводов, что позволяет предположить, что вариант 354Gln снижает эффект ГИП и таким образом может способствовать уменьшению риска ожирения [23]. В контексте обсуждения

плейотропного действия генов при ожирении интересными представляются данные, демонстрирующие ассоциацию полиморфизма rs1800437 гена *GIPR* с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [24], сахарным диабетом второго типа [25], а также риском переломов и минеральной плотностью костной ткани [23].

Таким образом, впервые в популяции русских нами показана ассоциация с ожирением полиморфных маркеров rs3810291 гена *ZC3H4*, rs12940622 локуса *RPTOR*, rs1800437 гена *GIPR* и rs13021737, локализованного в межгенном регионе локуса 2p25.3. Возможные патогенетические механизмы реализации фенотипического эффекта данных SNP на развитие ожирения предположительно связаны с регуляцией транскрипционной активности генов и процессами, вовлеченными в формирование инсулинорезистентности. Однако данное предположение требует дальнейших исследований с привлечением методов функциональной геномики, транскриптомики и метабомики. Кроме того, перспективным в рамках изучения генетической архитектуры ожирения представляется анализ ген-генных и ген-средовых взаимодействий.

Исследование выполнено за счет гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-04-00758).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Commission on Ending Childhood Obesity. Report of the commission on ending childhood obesity. World Health Organization, 2016. 68 p.
2. GWAS catalog [Electronic resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>. Accessed 05.2020.
3. Трифонова Е.А., Попович А.А., Вагайцева К.В. и др. Метод мультиплексного генотипирования полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением и индексом массы тела // Генетика. 2019. Т. 55. № 10. С. 1218–1230. <https://doi.org/10.1134/S001667581910014X>
4. Mokry L.E., Ross S., Timpson N.J. et al. Obesity and multiple sclerosis: A mendelian randomization study // PLoS Med. 2016. V. 13. № 6. P. e1002053. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002053>
5. Ahmad S., Zhao W., Renström F. et al. Physical activity, smoking, and genetic predisposition to obesity in people from Pakistan: the PROMIS study // BMC Med. Genet. 2015. № 16. P. 114. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0259-x>
6. Nakayama K., Miyashita H., Iwamoto S. Seasonal effects of the UCP3 and the RPTOR gene polymorphisms on obesity traits in Japanese adults // J. Physiol. Anthropol. 2014. V. 33. № 1. P. 38. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-38>
7. González A., Hall M.N. Nutrient sensing and TOR signaling in yeast and mammals // EMBO J. 2017. V. 36. № 4. P. 397–408. <https://doi.org/10.15252/embj.201696010>
8. Hancock A.M., Witonsky D.B., Gordon A.S. et al. Adaptations to climate in candidate genes for common metabolic disorders // PLoS Genet. 2008. V. 4. № 2. P. e32. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0040032>
9. Sun C., Southard C., Witonsky D.B. et al. Allele-specific down-regulation of RPTOR expression induced by retinoids contributes to climate adaptations // PLoS Genet. 2010. V. 6. № 10. P. e1001178. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001178>
10. Rachdi L., Balcazar N., Osorio-Duque F. et al. Disruption of Tsc2 in pancreatic beta cells induces beta cell mass expansion and improved glucose tolerance in a TORC1-dependent manner // PNAS USA. 2008. V. 105. № 27. P. 9250–9255. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803047105>
11. “GeneCards” [Electronic resource]. URL: <https://www.genecards.org>. Accessed 05.2020.
12. Yang X., Wang J., Zhou Z. et al. Silica-induced initiation of circular ZC3H4 RNA/ZC3H4 pathway promotes the pulmonary macrophage activation // FASEB J. 2018. V. 32. № 6. P. 3264–3277. <https://doi.org/10.1096/fj.201701118R>
13. Rana S., Sultana A. Association of the variant rs7561317 downstream of the TMEM18 gene with overweight/obesity and related anthropometric traits in a sample of Pakistani population // Biochem. Genet. 2020. V. 58. № 2. P. 257–278. <https://doi.org/10.1007/s10528-019-09940-2>
14. Liu S., Wilson J.G., Jiang F. et al. Multi-variant study of obesity risk genes in African Americans: The Jackson Heart Study // Gene. 2016. V. 593. № 2. P. 315–321. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.08.041>
15. Felix J.F., Bradfield J.P., Monnereau C. et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index // Hum. Mol. Genet. 2016. V. 25. № 2. P. 389–403. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv472>
16. Ruiz-Narváez E.A., Haddad S.A., Rosenberg L. et al. Birth weight modifies the association between central nervous system gene variation and adult body mass index // J. Hum. Genet. 2016. V. 61. № 3. P. 193–198. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.139>
17. Larder R., Sim M.F.M., Gulati P. et al. Obesity-associated gene TMEM18 has a role in the central control of appetite and body weight regulation // PNAS USA. 2017. V. 114. № 35. P. 9421–9426. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707310114>
18. Rask-Andersen M., SällmanAlmén M., Jacobsson J.A. et al. Determination of obesity associated gene variants

- related to TMEM18 through ultra-deep targeted re-sequencing in a case-control cohort for pediatric obesity // *Genet. Res. (Camb)*. 2015. № 97. P. e16.
<https://doi.org/10.1017/S0016672315000117>
19. *Jurvansuu J.M., Goldman A.* Obesity risk gene TMEM18 encodes a sequence-specific DNA-binding protein // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 9. P. e25317.
 20. *Wang T., Moon J.Y., Wu Y. et al.* Pleiotropy of genetic variants on obesity and smoking phenotypes: Results from the Oncoarray Project of The International Lung Cancer Consortium // *PLoS One*. 2017. V. 12. № 9. P. e0185660.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185660>
 21. *Vogel C.I., Scherag A., Brönner G. et al.* Gastric inhibitory polypeptide receptor: Association analyses for obesity of several polymorphisms in large study groups // *BMC Med. Genet*. 2009. № 10. P. 19.
<https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-19>
 22. *Gasbjerg L.S., Gabe M.B.N., Hartmann B. et al.* Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor antagonists as anti-diabetic agents // *Peptides*. 2018. № 100. P. 173–181.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.021>
 23. *Torekov S.S., Harsløf T., Rejnmark L. et al.* A functional amino acid substitution in the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) gene is associated with lower bone mineral density and increased fracture risk // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014. V. 99. № 4. P. E729–E733.
<https://doi.org/10.1210/jc.2013-3766>
 24. *Nitz I., Fisher E., Weikert C. et al.* Association analyses of GIP and GIPR polymorphisms with traits of the metabolic syndrome // *Mol. Nutr. Food Res*. 2007. V. 51. № 8. P. 1046–1052.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.200700048>
 25. *Shalaby S.M., Zidan H.E., Shokry A. et al.* Association of incretin receptors genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Egyptian patients // *J. Gene Med*. 2017. № 19. P. 9–10.
<https://doi.org/10.1002/jgm.2973>

Replicative Association Analysis of Genetic Markers of Obesity in the Russian Population

**E. A. Trifonova^{a,*}, A. A. Popovich^a, O. A. Makeeva^{a,b}, L. I. Minaycheva^{a,b},
 A. V. Bocharova^a, K. V. Vagaitseva^a, and V. A. Stepanov^a**

^a*Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center,
 Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia*

^b*Nebbiolo Center for Clinical Trials, Tomsk, 634009 Russia*

^{*}*e-mail: ekaterina.trifonova@medgenetics.ru*

A replicative analysis of associations with obesity of 53 polymorphic markers associated with the results of genome-wide studies with variability of the body mass index and/or obesity was performed. For the first time in the Russian population, an association with obesity of polymorphic markers rs3810291 of the *ZC3H4* gene, rs12940622 of the *RPTOR* locus, rs1800437 of the *GIPR* gene and rs13021737 located in the intergenic region of the genome is shown. Possible molecular mechanisms for the involvement of the studied genes in the pathogenesis of the disease are discussed.

Keywords: single nucleotide polymorphisms, obesity, multiplex genotyping, body mass index.