

Оригинальное исследование / Research article

Ассоциация носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с особенностями андрогенного статуса у мужчин

С.В. Янковская¹, К.И. Мосалев^{1,2}, И.Д. Иванов¹, Б.Б. Пинхасов¹, В.Г. Селятицкая¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Резюме

Цель исследования – изучить ассоциацию носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с особенностями андрогенного статуса у мужчин. **Материал и методы.** На базе клиники ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины в период с 2020 по 2021 г. выполнено обсервационное одномоментное обследование 139 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 69 лет, госпитализированных в терапевтический стационар в плановом порядке. У мужчин утром (8:00–8:30) натощак проводили антропометрическое обследование для определения физического развития, забирали кровь из кубитальной вены для оценки гормональных показателей андрогенного статуса и образцы буккального эпителия для молекулярно-генетического исследования. На основании носительства полиморфизма rs9939609 (T>A) гена *FTO* были выделены следующие группы пациентов: Г1 – гомозиготы по дикому типу (WT/WT), Г2 – гетерозиготы (WT/A), Г3 – гомозиготы по мутантному аллелю (A/A). **Результаты и их обсуждение.** При анализе клинко-антропометрических и гормональных показателей андрогенного статуса обследованных пациентов мужского пола обнаружены статистически значимые различия в уровне общего тестостерона между Г1 и Г3 (соответственно 11,6 и 14,5 нмоль/л, $p = 0,010$), а также свободного тестостерона в Г1 по сравнению с Г2 (соответственно 0,233 и 0,287 нмоль/л, $p = 0,012$) и Г3 (соответственно 0,233 и 0,321 нмоль/л, $p = 0,002$). При оценке ассоциации выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи носительства мутантного аллеля с уровнями общего ($r = 0,247$; $p = 0,013$) и свободного ($r = 0,296$; $p = 0,003$) тестостерона, и отрицательные – с частотой встречаемости андрогенного дефицита по критерию свободного тестостерона ($r = -0,240$; $p = 0,016$). **Заключение.** Носительство генотипа A/A полиморфизма rs9939609 гена *FTO* ассоциировано с увеличением уровней общего и свободного тестостерона, что указывает на его протективное действие в отношении развития андрогенного дефицита у мужчин. Полученные результаты позволяют предположить, что этот эффект обусловлен эпигенетическим влиянием белкового продукта гена *FTO* на экспрессию других генов, участвующих в синтезе андрогенов в гонадах, но не в коре надпочечников, поскольку ассоциации носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с уровнем дегидроэпиандростерон-сульфата не обнаружено.

Ключевые слова: мужчины, индекс массы тела, андрогенный статус, общий тестостерон, свободный тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, ген *FTO*, полиморфизм rs9939609.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Автор для переписки: Янковская С.В., e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Для цитирования: Янковская С.В., Мосалев К.И., Иванов И.Д., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Ассоциация носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с особенностями андрогенного статуса у мужчин. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(2):18–24. doi: 10.18699/SSMJ20220203

Association of rs9939609 polymorphism in the *FTO* gene with features of androgen status in men

S.V. Yankovskaya¹, K.I. Mosalev^{1,2}, I.D. Ivanov¹, B.B. Pinkhasov¹, V.G. Selyatitskaya¹

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

² Novosibirsk State University

630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

Abstract

The purpose of the study was to investigate the association of carriage of rs9939609 polymorphism in the *FTO* gene with features of androgen status in men. **Material and methods.** The observational one-stage examination of 139 male patients aged 22 to 69 years, admitted to a therapeutic hospital in a planned manner has been carried out in the Clinic of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine in the period 2020–2021. All fasting men in the morning (8:00–8:30) were carried out of an anthropometric examination to determine physical development, sampling of venous blood from the cubital vein to assess the hormonal parameters of androgen status, and taking a sample of the buccal epithelium for molecular genetic research. Based on the carriage of the rs9939609 (T>A) polymorphism of the *FTO* gene, the following groups (G) of patients were distinguished: G1 – wild-type homozygotes (WT/WT), G2 – heterozygotes (WT/A), G3 – homozygotes for the mutant allele (A/A). **Results and discussion.** The statistically significant differences were found in the levels of total testosterone between G1 and G3 (11.6 vs 14.5 nmol/L, $p = 0.010$), as well as free testosterone in G1 compared to G2 (0.233 vs 0.287 nmol/L, $p = 0.012$) and G3 (0.233 vs 0.321 nmol/L, $p = 0.002$) when analyzing the clinical-anthropometric and hormonal features of the androgen status of the examined male patients in the selected groups. Assessment of the association revealed statistically significant positive correlations between the carriage of the mutant allele and the levels of total ($r = 0.247$; $p = 0.013$) and free ($r = 0.296$; $p = 0.003$) testosterone, and negative - with the frequency of androgen deficiency according to the free testosterone criteria ($r = -0.240$; $p = 0.016$). **Conclusions.** It has been shown that the carriage of the A/A genotype of rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene is associated with an increase in the levels of total and free testosterone, that indicates a protective effect against the development of androgen deficiency in men. The obtained results suggest that this effect is due to the epigenetic effect of the *FTO* gene protein product on the expression of other genes involved in the synthesis of androgens in the gonads, but also in the adrenal cortex since no association of the carriage of the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene with the DHEA-C level was found.

Key words: men, body mass index, androgen status, total testosterone, and free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, *FTO* gene, rs9939609 polymorphism.

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

Acknowledgments. The work was carried out using the equipment of the Proteomic Analysis Center for Collective Use, supported by funding from the Ministry of Education and Science of Russia (agreement No. 075-15-2021-691).

Correspondence author: Yankovskaya S.V., e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com

Citation: Yankovskaya S.V., Mosalev K.I., Ivanov I.D., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G. Association of rs9939609 polymorphism in the *FTO* gene with features of androgen status in men. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):18–24. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220203

Введение

Образ жизни современного человека характеризуется гиподинамией, сочетающейся с нерациональным питанием, богатым калориями, а именно жирами животного происхождения и рафинированными углеводами, вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем), состоянием хронического психоэмоционального стресса. Данный стереотип поведения служит пусковым механизмом для развития и прогрессирования алиментарно-конституционального ожирения, которое в настоящее время относят к факторам риска большинства хронических неинфекционных заболеваний [1]. В частности, ожирение ассоциировано с нарушениями мужского репродуктивного здоровья, инфертильностью и андрогенным дефицитом (АнД) [2].

Известно, что АнД у мужчин вызывает нарушения функционирования различных органов и систем, которые клинически проявляются признаками преждевременного старения организма, репродуктивными и сексуальными расстройствами, астенодепрессивным синдромом, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, способствующих, в свою очередь, развитию ожирения [3]. Увеличение объема жировой ткани при ожирении обуславливает повышение активности ароматазы, что приводит к снижению концентрации тестостерона в крови, а образующийся избыток эстрогенов, в свою очередь, угнетает гипоталамо-гипофизарно-яичковую ось, усиливая негативные эффекты ожирения на уровень тестостерона в организме [4]. Дополнительное нежелательное действие на андрогенный статус может также оказывать генетическая предрасположенность к ожирению [5].

Для гена *FTO* (fat mass and obesity associated), принимающего участие в регуляции энергетического баланса и дифференцировке жировой ткани, обнаружено несколько десятков полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями липидного и углеводного обменов [6], одним из перспективных является rs9939609 (T>A). Установлено, что А-аллель данного полиморфизма связан с повышенным риском развития ожирения, дислипидемиями, нарушениями углеводного обмена и артериальной гипертензией. Носители генотипа А/А (распространенность среди европеоидов 17 %) в большей степени подвержены риску накопления жировой массы тела (МТ), чем носители генотипа Т/Т, при этом наличие хотя бы одного Т-аллеля существенно снижает риск накопления избыточной жировой МТ. Это явление, скорее всего, объясняется тем, что ген, содержащий в своем составе нуклеотид А, подвержен большей экспрессии, чем ген, в составе которого имеется нуклеотид Т, соответственно, высокий уровень белкового продукта гена *FTO* активирует центр голода и стимулирует увеличение потребления пищи, что и приводит к росту жировой МТ [7, 8]. На основании анализа литературных данных можно предположить, что мутации гена *FTO* способны выступать в качестве генетических факторов риска не только метаболических расстройств, но и нарушений андрогенного статуса у мужчин [7].

Целью исследования было изучить ассоциации носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с особенностями андрогенного статуса у мужчин.

Материал и методы

На базе клиники ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины в период 2020–2021 гг. проведено наблюдательное одномоментное исследование 139 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 69 лет, госпитализированных в терапевтический стационар в плановом порядке. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 23 от 09.12.2021) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации и приказам Минздрава России. Все пациенты были ознакомлены с ходом исследования и подписали добровольное информированное согласие. Критерии исключения: наличие острой инфекционной патологии, хронических заболеваний в стадии декомпенсации или добровольный отказ от участия в исследовании.

У мужчин утром натощак (8:00–8:30) проводили антропометрическое обследование для определения физического развития, забирали кровь из кубитальной вены для оценки гормо-

нальных показателей андрогенного статуса и образцы буккального эпителия для молекулярно-генетического исследования. В процессе антропометрии измеряли рост, МТ, окружность груди (ОГ), талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчетным методом определяли индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела (кг) к росту (м) в квадрате (кг/м²). ИМТ < 25,0 кг/м² был расценен как нормальная МТ, 25,0 ≤ ИМТ < 30,0 кг/м² – как избыточная МТ, ИМТ ≥ 30 кг/м² – как ожирение [9]. Гормональные показатели андрогенного статуса определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом на микропланшетном иммуноферментном анализаторе «Immunochem-2100» (НТИ, США): содержание общего тестостерона (Т_{общ}, референсный интервал 12,1–38,3 нмоль/л), секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ, референсный интервал 12,4–78,4 нмоль/л), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С, референсный интервал 2,71–11,4 мкмоль/л), эстрадиола (Е2, референсный интервал 30,1–68,4 пг/мл), лютеинизирующего гормона (ЛГ, референсный интервал 0,8–8,4 мМЕ/мл). Концентрацию свободного тестостерона (Т_{св}, референсный интервал ≥ 0,243 нмоль/л) определяли расчетным методом с использованием калькулятора на сайте ISSAM (www.issam.ch). Частоту встречаемости АНД учитывали по критериям Т_{общ} ≤ 12,0 нмоль/л, Т_{св} < 0,243 нмоль/л и ДГЭА-С < 2,71 мкмоль/л, гиперэстрогении (ГЭ) – по критериям Е2 > 68,4 пг/мл [10].

Для оценки генетических особенностей пациентов проводили молекулярно-генетическое исследование с определением наличия полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. ДНК выделяли из клеток буккального эпителия с использованием коммерческого набора «РеалБест ДНК-экспресс» (Россия). Носительство полиморфизма rs9939609 гена *FTO* выявляли при помощи аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green. Структура олигонуклеотидов, использованных для проведения ПЦР:

F '5-CAA AAC TGG CTC TTG AAT GAA ATA GG-3';
R1 '5-GAG ACT ATCCA AGTGC ATCACTAT-3';
R1 '5-GAG ACT ATCCA AGTGC ATCACAAT-3'.

На основании носительства полиморфизма rs9939609 (Т > А) гена *FTO* были выделены следующие группы пациентов: Г1 – гомозиготы по дикому типу (WT/WT), Г2 – гетерозиготы (WT/А), Г3 – гомозиготы по мутантному аллелю (А/А).

При проведении статистического анализа все параметры проверены на нормальность распределения при помощи критерия Колмагорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные характеристики представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Ме [25 %; 75 %]),

Таблица 1. Клинико-антропометрическая и гормональная характеристика обследованных

Table 1. Clinical and anthropometric and hormonal characteristics of patients

Параметр	Г1 (WT/WT) n = 38	Г2 (WT/A) n = 56	Г3 (A/A) n = 45	p		
				Г1-Г2	Г1-Г3	Г2-Г3
Возраст, лет	53,5 [45,0; 61,0]	52,0 [40,5; 59,0]	56,0 [44,0; 60,0]	0,262	0,826	0,468
Рост, см	176,3 [173,5; 181,0]	175,0 [172,3; 181,8]	175,0 [170,5; 184,5]	0,683	0,891	0,995
МТ, кг	94,4 [81,2; 100,5]	91,2 [80,4; 102,3]	90,0 [81,7; 102,7]	0,945	0,920	0,913
ОГ, см	111,0 [102,0; 115,0]	109,8 [102,5; 115,0]	109,5 [104,8; 118,3]	0,532	0,745	0,314
ОТ, см	102,0 [93,0; 110,0]	102,3 [95,0; 107,8]	102,5 [96,0; 111,3]	0,726	0,379	0,430
ОБ, см	106,0 [102,5; 112,5]	106,5 [101,0; 113,3]	107,0 [103,3; 113,0]	0,848	0,704	0,862
ИМТ, кг/м ²	29,4 [26,8; 31,8]	29,4 [26,2; 32,4]	29,0 [26,2; 32,4]	0,948	0,816	0,851
Содержание Т _{общ} , нмоль/л	11,6 [7,0; 14,9]	12,3 [10,8; 18,8]	14,5 [11,7; 18,6]	0,060	0,010	0,380
Содержание СССГ, нмоль/л	28,8 [21,5; 40,8]	30,7 [22,4; 41,0]	32,5 [23,3; 48,4]	0,511	0,327	0,635
Содержание Т _{св} , нмоль/л	0,233 [0,181; 0,302]	0,287 [0,227; 0,363]	0,321 [0,253; 0,378]	0,012	0,002	0,423
Содержание ДГЭА-С, мкмоль/л	3,39 [2,59; 6,30]	3,92 [2,99; 5,69]	4,87 [2,59; 6,49]	0,463	0,328	0,599
Содержание Е2, пг/мл	53,2 [43,1; 58,1]	54,6 [43,1; 68,2]	55,6 [42,5; 78,0]	0,686	0,336	0,504
Активность ЛГ, мМЕ/мл	5,3 [4,1; 6,6]	5,0 [4,1; 7,2]	6,1 [4,7; 7,8]	0,773	0,151	0,196

качественные – в виде относительного числа случаев (%). Сравнение независимых групп проведено при помощи метода χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для качественных показателей, критерия Манна – Уитни – для количественных. Учитывая наличие трех групп сравнения, введена поправка Бонферрони. Силу ассоциации носительства определенных аллельных вариантов с фенотипическими проявлениями оценивали при помощи корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмена. За критический уровень значимости было принято $p < 0,05$.

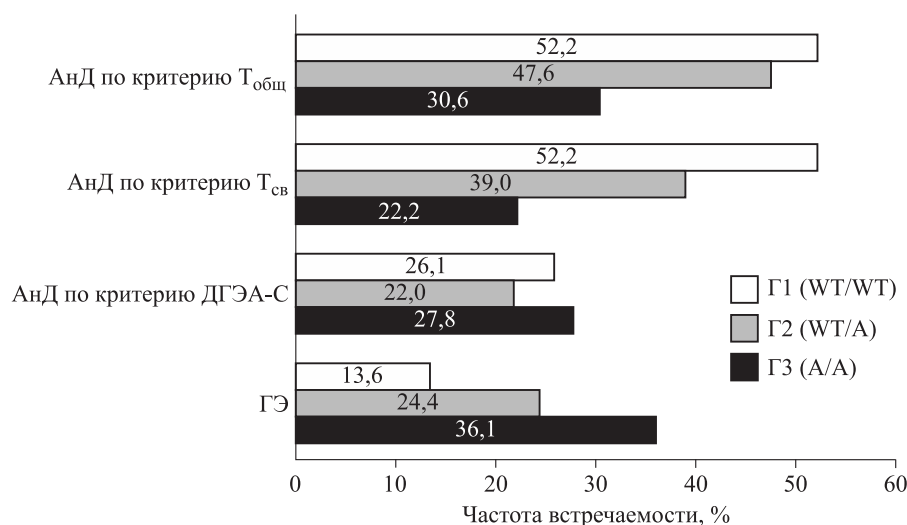
Результаты

Возраст обследованных равнялся 54,0 [44,0; 60,0] года. Доля пациентов с избыточной МТ и ожирением в общей выборке составила 48,2 и 41,0 % соответственно, АнД по критериям Т_{общ} ≤ 12,0 нмоль/л, Т_{св} < 0,243 нмоль/л и ДГЭА-С < 2,71 мкмоль/л – 42,6, 36,0 и 25,0 % соответственно, ГЭ – 26,3 %.

По возрастным и антропометрическим показателям группы пациентов не различались. В то

же время при анализе гормональных характеристик андрогенного статуса отмечено, что пациенты из Г1 имеют статистически значимо более низкий уровень как общего (по сравнению с Г3), так и свободного (по сравнению с Г2 и Г3) тестостерона (табл. 1). Группы не различались по частоте отклонений от референсных значений гормональных параметров андрогенного статуса, однако стоит отметить выраженную тенденцию к снижению частоты встречаемости АнД по критериям Т_{общ} и Т_{св}, а также к нарастанию ГЭ от Г1 к Г3 (рисунок). При этом изменений в частоте отклонений от референсных значений между группами для ДГЭА-С не прослеживалось.

При оценке ассоциации носительства полиморфизма rs9939609 гена FTO с антропометрическими и гормональными особенностями андрогенного статуса обследованных мужчин выявлена зависимость между носительством мутантного аллеля А и уровнем общего и свободного тестостерона (положительная), частотой встречаемости АнД по критериям Т_{св} (отрицательная). Достоверных корреляционных связей с другими изученными параметрами не обнаружено (табл. 2).



Гормональные особенности андрогенного статуса обследованных пациентов мужского пола в выделенных группах

Hormonal characteristics of the androgen status of the examined male patients in the selected groups

Таблица 2. Величины коэффициентов корреляции Спирмена между носительством мутантного аллеля A полиморфизма rs9939609 гена FTO и изученными параметрами андрогенного статуса

Table 2. Values of Spearman's correlation coefficients between the carriage of the mutant allele A of the FTO gene rs9939609 polymorphism and the studied parameters of androgen status

Параметр	r	p
Рост, см	-0,020	0,819
МТ, кг	0,003	0,967
ОГ, см	0,036	0,676
ОТ, см	0,085	0,329
ОБ, см	0,032	0,715
ИМТ, кг/м ²	-0,021	0,808
Содержание T _{общ} , нмоль/л	0,247	0,013
Содержание СССГ, нмоль/л	0,100	0,321
Содержание T _{св} , нмоль/л	0,296	0,003
Содержание ДГЭА-С, мкМоль/л	0,105	0,298
Содержание E2, пг/мл	0,102	0,316
Активность ЛГ, мМЕ/мл	0,155	0,122
АнД по критерию T _{общ}	-0,177	0,077
АнД по критерию T _{св}	-0,240	0,016
АнД по критерию ДГЭА-С	0,105	0,298
ГЭ	0,021	0,836

Обсуждение

Установлено, что частота встречаемости избыточной МТ сопоставима (48,2 % против 40,4 %), а ожирения – превышает в 2 раза (41,0 % против 20,7 %) эпидемиологические показатели г. Новосибирска [11]. Данная закономерность может быть обусловлена возрастными особенностями выборки пациентов, так как известно, что у мужчин с увеличением возраста происходит накопление жировой МТ и доли лиц с ожирением [12]. АнД в зависимости от выбранного критерия был отмечен у 30–40 % обследованных пациентов, а ГЭ – примерно у 26 %, что хорошо соотносится с результатами предыдущих исследований и данными других авторов [13–15].

Быстрый рост распространения ожирения может быть обусловлен как внешними факторами (низкая физическая активность, несбалансированное питание и т.д.), так и генетическими нарушениями. Имеются сведения, что средовые факторы риска, связанные с изменением характера питания и физической активности, могут реализоваться только на фоне генетических факторов. В связи с этим большой интерес представляет идентификация генов-кандидатов ожирения. Одним из наиболее изученных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с ожирением, является полиморфизм гена FTO (T/A, rs9939609). Показана выраженная ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с увеличением ИМТ, жировой массы, отсутствием чувства насыщения пищей и повышением (в 1,5–2 раза) риска развития ожирения [16, 17].

В нашем исследовании выявлены различия только в уровнях T_{общ} и T_{св}, при этом величины

данных параметров нарастают от группы 1 к группе 3, т. е. от дикого типа к мутантной гомозиготе полиморфизма rs9939609 гена *FTO* (WT/WT < WT/A < A/A, см. табл. 1). Корреляционный анализ подтвердил наличие выявленных ассоциаций (см. табл. 2). Полученные результаты позволяют предполагать потенциальную значимость носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в определении гормональных особенностей андрогенного статуса мужчин вне зависимости от ИМТ. Следует отметить, что не обнаружено ассоциаций изучаемого полиморфизма гена *FTO* с величинами антропометрических параметров, характеризующих особенности ожирения у обследованных нами мужчин.

К настоящему времени конкретного механизма влияния продукта гена *FTO* на углеводный обмен и тем более на андрогенный статус не установлено. Известно, что он кодирует N6-метиладенозиндеметилазу – фермент, катализирующий деметилирование нуклеиновых кислот. Накоплены данные о влиянии полиморфных вариантов этого гена на течение таких патологических процессов, как ожирение, нарушение толерантности к углеводам, злокачественные новообразования [18]. Одним из наиболее важных и интенсивно изучаемых полиморфизмов гена *FTO* является rs9939609. Установлено, что ген *FTO*, содержащий в своем составе нуклеотид А полиморфизма rs9939609, подвержен большей экспрессии, чем ген, в составе которого имеется нуклеотид Т. Соответственно, у носителей полиморфного аллеля А количество белка *FTO* выше, чем у носителей аллеля Т [19]. Косвенным подтверждением возможности влияния продукта гена *FTO* на андрогенный статус у мужчин могут служить данные о более тяжелом течении рака простаты у носителей фенотипа А/А [20] и об ассоциации рака простаты с повышенным уровнем андрогенов в сыворотке крови [21].

Заключение

Носительство генотипа А/А полиморфизма rs9939609 гена *FTO* ассоциировано с увеличением уровня общего и свободного тестостерона, что указывает на его протективное действие в отношении развития андрогенного дефицита у мужчин. Полученные результаты позволяют предположить, что этот эффект обусловлен эпигенетическим влиянием белкового продукта гена *FTO* на экспрессию других генов, участвующих в синтезе андрогенов в гонадах, но не в коре надпочечников, поскольку ассоциации носительства полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с содержанием ДГЭА-С не обнаружено.

Список литературы / References

- Balwan W.K., Kour S. Lifestyle diseases: the link between modern lifestyle and threat to public health. *Saudi J. Med. Pharm. Sci.* 2021;7(4):179–184. doi: 10.36348/sjumps.2021.v07i04.00X
- Li F.P., Wang C.-Z., Huang J.M., Yang W.T., Lan B.Y., Ding C.Z., Huang C.L., Lao G.J., Sun K., Li L.L., Li N., Xiao H.S., Yan L. Obesity-associated secondary hypogonadism in young and middle-aged men in Guangzhou: A single-entre cross-sectional study. *Int. J. Clin. Pract.* 2020;74(8):e13513. doi: 10.1111/ijcp.13513
- Al-Sharefi A., Quinton R. Current national and international guidelines for the management of male hypogonadism: helping clinicians to navigate variation in diagnostic criteria and treatment recommendations. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2020;35(3):526–540. doi: 10.3803/EnM.2020.760
- Fernandez C.J., Chacko E.C., Pappachan J.M. Male obesity-related secondary hypogonadism—pathophysiology, clinical implications and management. *Eur. J. Endocrinol.* 2019;15(2):83–90. doi: 10.17925/EE.2019.15.2.83
- Younes S., Ibrahim A., Al-Jurf R., Zayed H. Genetic polymorphisms associated with obesity in the Arab world: a systematic review. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2021;45(9):1899–1913. doi: 10.1038/s41366-021-00867-6
- Huong P.T., Nguyen C.T.T., Nhung V.T. The association between *FTO* polymorphisms: with type 2 diabetes in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*. 2021; (30):100958. doi: 10.1016/j.mgene.2021.100958
- Кучер А.Н. Ген *FTO* и болезни: значимость генетического полиморфизма, эпигенетических модификаций и средовых факторов. *Генетика*. 2020;56(9):985–1005. doi: 10.31857/S0016675820090131
- Kucher A.N. The *FTO* gene and diseases: the role of genetic polymorphism, epigenetic modifications, and environmental factors. *Russ. J. Genet.* 2020;56(9):1025–1043. doi: 10.1134/S1022795420090136
- Lan N., Lu Y., Zhang Y., Shuangshuang P., Xi H., Nie X., Liu J., Yuan W. *FTO*-a common genetic basis for obesity and cancer. *Front. Genet.* 2020;(11):559138. doi: 10.3389/fgene.2020.559138
- Corona G., Goulis D.G., Huhtaniemi I., Zitzmann M., Toppari J., Forti G., Vanderschueren D., Wu F.C. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Androl.* 2020;8(5):970–987. doi: 10.1111/andr.12770
- Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M., Sharma A.M., Biertho L., Campbell-Scherer D., Adamo K., Alberga A., Bell R., Boulé N., ... Wicklum S. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj*. 2020;192(31):E875–E891. doi: 10.1503/cmaj.191707

11. Мустафина С.В., Малютин С.К., Рымар О.Д., Щербак Л.В., Бобак М., Воевода М.И. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена по данным проспективного исследования в Сибири. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(4):24–28. doi: 10.14341/OMET2015424-28
- Mustafina S.V., Malyutina S.K., Ryamar O.D., Shcherbakova L.V., Bobak M., Voevoda M.I. The epidemiology of obesity and the development of disorders of glucose metabolism according to a prospective study in Siberia. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2015;12(4):24–28. [In Russian]. doi: 10.14341/OMET2015424-28
12. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
- Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Imayeva A.E., Kontsevaya A.V., Muromtseva G.A., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Drapkina O.M. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
13. Selyatitskaya V.G., Epanchintseva E.A., Novikova E.G., Shilina N.I., Pinkhasov B.B. Hormonal characteristics of androgen status in males of different age groups. *Adv. Gerontol.* 2020;10(3):210–214. doi: 10.1134/S2079057020030169
14. Salama N., Blgozah S. Serum estradiol levels in infertile men with non-obstructive azoospermia. *Ther. Adv. Reprod. Health*. 2020;14:2633494120928342. doi: 10.1177/2633494120928342
15. van Hemelrijck M., Sollie S., Nelson W.G., Yager J.D., Kanarek N.F., Dobs A., Platz E.A., Rohrmann S. Selenium and sex steroid hormones in a US nationally representative sample of men: A role for the link between selenium and estradiol in prostate carcinogenesis? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2019;28(3):578–583. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0520
16. Mitchell J., Church T., Rankinen T., Earnest C.P., Sui X., Blair S.N. FTO genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:641–643. doi: 10.1038/oby.2009.311
17. Zimmermann E., Skogstrand K., Hougaard D.M., Astrup A., Hansen T., Pedersen O., Sorensen T.I.A., Jess T. Influences of the common FTO rs9939609 variant on inflammatory markers throughout a broad range of body mass index. *PLoS One*. 2011;6(1):e15958. doi: 10.1371/journal.pone.0015958
18. Mizuno T.M. Fat mass and obesity associated (FTO) gene and hepatic glucose and lipid metabolism. *Nutrients*. 2018;10(11):1600. doi: 10.3390/nu10111600
19. Todendi P.F., Martínez J.A., Reuter C.P., Klinger E.I., Fiegenbaum M., de Moura Valim A.R. Influence of FTO (fat mass and obesity) gene and parental obesity on Brazilian children and adolescents adiposity. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020;33(8):975–982. doi: 10.1515/jpem-2019-0594
20. Salgado-Montilla J.L., Rodríguez-Cabán J.L., Sánchez-García J., Sánchez-Ortiz R., Irizarry-Ramírez M. Impact of FTO SNPs rs9930506 and rs9939609 in prostate cancer severity in a cohort of Puerto Rican men. *Arch. Cancer Res.* 2017;5(3):148. doi:10.21767/2254-6081.1000148
21. Formaggio N., Rubin M.A., Theurillat J.P. Loss and revival of androgen receptor signaling in advanced prostate cancer. *Oncogene*. 2021;40(7):1205–1216. doi: 10.1038/s41388-020-01598-0

Сведения об авторах:

Светлана Валерьевна Янковская, ORCID: 0000-0001-8486-3185, e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com
Кирилл Игоревич Мосалев, ORCID: 0000-0001-8968-3968, e-mail: mosalevkir@mail.ru
Игорь Диадорович Иванов, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4942-1987, e-mail: diadoryh@mail.ru
Борис Борисович Пинхасов, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin@centercem.ru
Вера Георгиевна Селятицкая, д.б.н., проф., ORCID 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Yankovskaya, ORCID: 0000-0001-8486-3185, e-mail: svetlanaiankovskaia@gmail.com
Kirill I. Mosalev, ORCID: 0000-0001-8968-3968, e-mail: mosalevkir@mail.ru
Igor D. Ivanov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4942-1987, e-mail: diadoryh@mail.ru
Boris B. Pinkhasov, doctor of medical sciences, ORCID 0000-0002-4579-425X, e-mail: pin@centercem.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID 0000-0003-4534-7289,
e-mail: ccem@centercem.ru

Поступила в редакцию 10.12.2021
После доработки 18.01.2022
Принята к публикации 30.01.2022

Received 10.12.2021
Revision received 18.01.2022
Accepted 30.01.2022