УДК 575.224.22

DOI: 10.18522/2308-9709-2026-56-8

Полиморфизм генов длинных некодирующих РНК *H19*, *MALAT1* и *ANRIL* как фактор риска развития избыточной массы тела у детей

Оболенинова А. Р.[1], Машкина Е. В.[1]

[1] *Южный федеральный университет, Академия биологии и медицины им. Д.И. Ивановского, Россия*

344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1, oboleninova.nastya@mail.ru, lenmash@mail.ru

Аннотация. В работе представлены результаты анализа ассоциации однонуклеотидных замен rs217727 (*H19*), rs3200401 (*MALAT1*) и rs1333048 (*ANRIL*) с риском развития избыточной массы тела у детей. Обследовано 132 ребенка в возрасте 6-12 лет, разделенных на две группы: основная (n = 75, избыточная масса тела) и контрольная (n = 57, нормальный ИМТ). Генотипирование проводили методами ПЦР в реальном времени с TaqMan-зондами и ПЦР с двумя парами праймеров (PCR-CTTP). Не выявлено индивидуальной ассоциации замен rs217727, rs3200401 и rs1333048 с риском формирования избыточной массы тела. Однако показано, что комбинация генотипов *GG*(*H19*)×*CC*(*MALAT1*)×*AC*(*ANRIL*) ассоциирована с трехкратным повышением риска развития избыточной массы тела у детей (OR = 3,177; 95 % ДИ: 1,355-7,450; p = 0,0113). Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффекты SNP генов длинных некодирующих РНК в отношении предрасположенности к ожирению реализуются через сложные ген-генные взаимодействия

Ключевые слова: ожирение; ИМТ; lncRNA; SNP; MDR.

Polymorphism of long non-coding RNA genes *H19*, *MALAT1* and *ANRIL* as a risk factor for the development of overweight in children

Oboleninova A. R.[1], Mashkina E. V.[1]

[1] *Southern Federal University, D.I. Ivanovsky Academy of Biology and Medicine, Russia*

Оболенинова А. Р., Машкина Е. В., Полиморфизм генов длинных некодирующих РНК H19, MALAT1 и ANRIL как фактор риска развития избыточной массы тела у детей // «Живые и биокосные системы». – 2026. – № 56; URL: https://jbks.ru/archive/issue-56/article-8; DOI: 10.18522/2308-9709-2026-56-8

194/1 Stachki ave., Rostov-on-Don, 344090 oboleninova.nastya@mail.ru, lenmash@mail.ru

Abstract. *This study* presents the results of an association analysis of single nucleotide substitutions rs217727 (*H19*), rs3200401 (*MALAT1*), and rs1333048 (*ANRIL*) with the risk of developing overweight in children. A total of 132 children aged 6-12 years were examined, divided into two groups: the main group (n = 75, overweight) and the control group (n = 57, normal BMI). *Genotyping was* performed using real-time PCR with TaqMan probes and PCR with two pairs of primers (PCR-CTTP). No individual association of rs217727, rs3200401, and rs1333048 substitutions with the risk of developing overweight was revealed. However, it was shown that the combination of *GG*(*H19*)×*CC*(*MALAT1*)×*AC*(*ANRIL*) genotypes is associated with a three-fold increase in the risk of developing overweight in children (OR = 3.177; 95 % CI: 1.355-7.450; p = 0.0113). *The obtained* results indicate that the effects of SNPs of long non-coding RNA genes on predisposition to obesity are realized through complex gene-gene interactions.

Keywords: obesity, BMI; lncRNA; SNP, MDR.

Введение

Распространённость ожирения и избыточной массы тела в мире демонстрирует устойчивый рост. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2024 г., в 2022 г. избыточный вес отмечался у 43 % взрослого населения (в возрасте 18 лет и старше), что в абсолютных цифрах составило 2,5 млрд человек. В том же году ожирение диагностировано у 16 % взрослых (890 млн человек). В период 1990-2022 гг. частота ожирения среди взрослых выросла более чем в два раза, а среди возрастной группы 5-19 лет – в четыре раза. В 2022 г. избыточную массу тела имели 390 млн детей и подростков 5-19 лет, из них 160 млн – с ожирением. В 2024 г. избыточный вес зарегистрирован у 35 млн детей младше 5 лет (https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight).

В Российской Федерации тенденции аналогичны. По итогам выборочного наблюдения Росстата за 2023 г., доля взрослого населения (19 лет и старше) с избыточной массой тела, включая ожирение, составила 62,5 % (в 2018 г. – 61,7 %). Сократилась и доля лиц с нормальным весом: с 36,3 % до 35,7 %

(https://www.kommersant.ru/doc/6864713). По оценкам Федерального исследовательского центра питания и биотехнологии, избыточную массу тела имеют 43,9 % взрослых россиян, ожирение (индекс массы тела ≥30) – 18,6 % (16 % среди мужчин и 20,7 % среди женщин).

Среди несовершеннолетних ситуация также остаётся проблемной. Согласно эпидемиологическому исследованию ФИЦ питания и биотехнологии, оценивающему реальную распространённость ожирения, у детей до 18 лет избыточный вес выявлен у 18,8 %, а ожирение – у 9,2 % (https://78.ru/news/2024-07-27/ozhireniem-stradayut-pochti-19-vzroslogo-naseleniya-rossii). В то же время по данным официальной регистрации Минздрава РФ, которые отражают только уже поставленные диагнозы, в 2024 году зафиксировано 480 тыс. школьников с ожирением. Доля детей с ожирением увеличивается с возрастом: 1,67 % в группе 7-10 лет, 2,79 % – от 11 до 14 лет и 2,82 % – среди 15-17 лет. За период с 2018 по 2024 год общая заболеваемость ожирением среди детей до 15 лет выросла на 36,1%. В 2025 году впервые отмечено замедление темпов роста детского ожирения в России – с 4,2 % до 1,4 %, что может указывать на начало изменения негативной динамики (https://www.interfax.ru/russia/1030807).

Традиционно ожирение рассматривалось как результат дисбаланса между потреблением и расходом энергии, однако накопленные данные свидетельствуют, что в его основе лежит сложное взаимодействие генетических, эпигенетических и средовых факторов. Высокая наследуемость индекса массы тела (ИМТ) – от 40 до 70 % по данным близнецовых и семейных исследований – указывает на существенную генетическую компоненту, реализующуюся через множество вариантов с малым эффектом (Maes, Neale, Eaves, 1997).

Основное внимание в современной генетике сосредоточено на однонуклеотидных заменах (SNP), выявленных в ходе полногеномных исследований ассоциаций (GWAS). База данных GWAS содержит сотни локусов, ассоциированных с ИМТ и окружностью талии (https://www.ebi.ac.uk/gwas/). При этом всё больше данных указывает на то, что значительная часть регуляторных SNP локализована не в белок-кодирующих последовательностях, а в генах длинных некодирующих РНК (днРНК). Эти транскрипты длиной более 200 нуклеотидов не кодируют белки, но участвуют в регуляции экспрессии генов на эпигенетическом, транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. В частности, днРНК могут выступать в роли «молекулярных губок» для микроРНК (механизм ceRNA), модулировать активность транскрипционных факторов и влиять на структуру хроматина. Их

вовлечённость в адипогенез, липидный обмен и инсулиновую сигнализацию делает днРНК перспективными кандидатами для анализа генетической предрасположенности к ожирению. В контексте метаболических заболеваний особый интерес представляют гены *H19*, *MALAT1* и *ANRIL*.

MALAT1 является одной из первых днРНК, ассоциированных с адипогенезом, и участвует в пролиферации преадипоцитов и их дифференцировке (Amodio et al., 2018). Несмотря на то, что некоторые исследования на модельных животных демонстрируют, что делеция *MALAT1* улучшает гомеостаз глюкозы и чувствительность к инсулину (Yan, Chen, Chen, 2016), данные об экспрессии и функциональной роли *MALAT1* в жировой ткани человека остаются противоречивыми.

Длинная некодирующая РНК *ANRIL* (antisense non-coding RNA in the INK4 locus), транскрибируемая в антисмысловой ориентации в локусе *INK4*/*ARF*, первоначально была идентифицирована как ключевой регулятор клеточного цикла и старения через репрессию генов-супрессоров опухолей p15 и p16 (Kong et al., 2018). Наряду с классической ролью в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и онкопатологий, в последнее время накапливаются данные об участии *ANRIL* в адипогенезе и регуляции функции адипоцитов (Lillycrop et al., 2017).

H19 – импринтированный ген, влияющий на чувствительность к инсулину и реактивирующийся при ожирении (Ghafouri-Fard et al., 2024). Экспрессия *H19* ассоциирована с риском развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа, причём на животных моделях показано, что гиперэкспрессия *H19* защищает от диет-индуцированного ожирения и улучшает чувствительность к инсулину (Schmidt et al., 2018). У людей уровень *H19* снижен в жировой ткани и скелетных мышцах при ожирении и диабете, что связано с формированием регуляторного контура *H19*/let-7, влияющего на сигнальный путь инсулина (Gao et al., 2022).

Целью исследования является анализ роли полиморфизма генов длинных некодирующих РНК *H19*, *MALAT1* и *ANRIL* в развитии ожирения в исследуемой детской группе.

Материал и методы исследования

Объектом исследования послужили образцы крови 132 детей в возрасте от 6 до 12 лет (70 % мальчиков, 30 % девочек). Исследуемая группа была

разделена на две подгруппы: контроль (нормальный вес) – 57 детей со средним индексом массы тела (ИМТ) 18,4 ± 1,05 и группа с избыточным весом – 75 детей со средним ИМТ 23,9 ± 2,94. Критерии отнесения к группам соответствовали возрастным нормативам ВОЗ.

Выделение ДНК из цельной крови проводили термокоагуляционным методом с использованием реагента «ДНК-экспресс» (Литех, Россия). Анализ полиморфизма rs1333048 гена *ANRIL* осуществляли методом ПЦР с двумя парами праймеров (PCR-CTTP) с последующим электрофорезом в 2,5 % агарозном геле. Механизм основан на наличии целевых последовательностей для двух пар праймеров (таблица 1), что даёт три возможных размера ампликонов: длинный (381 п.н., образуется при отжиге двух внешних праймеров и всегда присутствует, если есть ДНК-матрица), средний (252 п.н.) и короткий (184 п.н.), которые получаются при комбинации внешних и внутренних праймеров только в случае комплементарности внутреннему праймеру; если же отжигаются лишь внутренние праймеры, реакция не идёт, так как нет праймера, захватывающего всю целевую область (рисунок 1).

Таблица 1 – Последовательность праймеров для исследования генотипа на наличие полиморфизма rs1333048 в гене ANRIL

Наименование	5'-3" последовательность
FI (*A* allele)	TTCATGCTATTTTGAGGAGATGTCTA
RI (*C* allele)	TTTTATAAATATTTCAATAATTCGACACTG
FO	TGCTTGATAACCAATTTTATTTGTTAG
RO	TTCAACTGTTGATCATATGGTTAGTATG

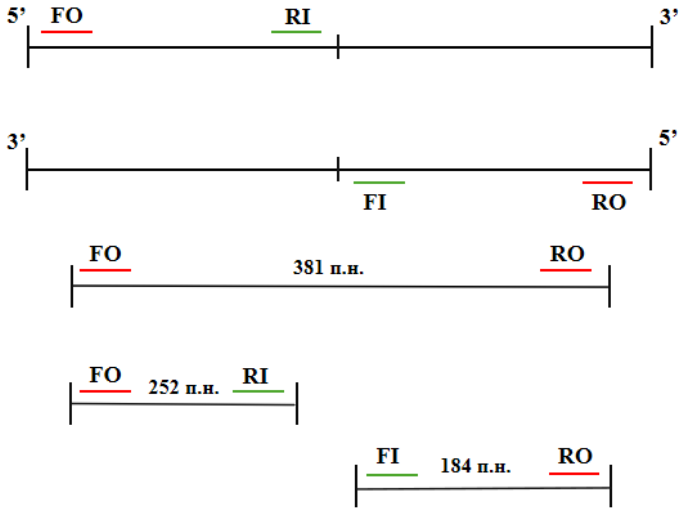

Рисунок 1 – Схема комбинации праймеров и получения продуктов амплификации разной длины при генотипировании образцов ДНК на наличие rs1333048 (A>C) в гене ANRIL

Анализ однонуклеотидных замен rs217727 гена *H19* и rs3200401 гена *MALAT1* выполняли методом ПЦР в реальном времени с использованием аллель-специфичных TaqMan-зондов (таблица 2) на приборе Rotor-Gene Q. Программы амплификации для всех трех полиморфизмов представлены в таблице 3.

Таблица 2 – Последовательность праймеров и зондов для исследования генотипа на наличие полиморфизма H19 (rs217727) и MALAT1 (rs3200401)

Ген (SNP)	Праймеры (5' - 3')		Зонды (5' - 3')	
H19 rs217727	F	CAAAGAGACAGAAGGATGAAAAAGAA	Аллель *G*	FAM-TCAACCGTCCGCCG-BHQ-1
	R	CGGCGACTCCATCTTCATG	Аллель *A*	ROX-TCAACCGTCCACCGC-BHQ-2
MALAT1 rs3200401	F	ATTTGGAGGGATGGGAG	Аллель *C*	FAM-GACTTCAGGTCTGTCTG-BHQ-1
	R	TTCTAATAGCAGCGGGAT	Аллель *T*	ROX-GACTTCAGGTTTGTCTG-BHQ-2

Таблица 3 – Программы амплификации для ANRIL, H19, MALAT1

Этап амплификации	*ANRIL*	*H19*	*MALAT1*
Начальная денатурация	95 °C – 5 мин.	95 °C – 5 мин.	95 °C – 10 мин.
Денатурация	95 °C – 45 сек.	95 °C – 15 сек.	95 °C – 15 сек.
Отжиг	52 °C – 30 сек.	60 °C – 40 сек.	60 °C – 90 сек.
Элонгация	72 °C – 55 сек.		
Финальная элонгация	72 °C – 5 мин.	–	–
Примечание	2-4 этапы повторяются 35 раз	2-3 этапы повторяются 40 раз	2-3 этапы повторяются 40 раз

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 и метода многофакторного снижения размерности (MDR).

Результаты исследования и их обсуждение

Общая численность детей с избыточным весом составила 75 человек, из которых 32 (42,7 %) – девочки и 43 (57,3 %) – мальчики. В группе с нормальным весом насчитывалось 57 детей: 15 девочек (26,3 %) и 42 мальчика (73,7 %). Таким образом, распределение по полу в обеих группах можно считать сопоставимым ($p = 0,08$). При оценке влияния пола на индекс массы тела (ИМТ) статистически значимых различий между мальчиками и девочками не обнаружено ни в одной из групп ($p > 0,05$). Анализ возрастного состава также не выявил значимых различий между группами ($p > 0,05$). Средний возраст детей с избыточным весом составил 9,5 ± 1,87 года, а в группе с нормальным весом – 10,03 ± 1,56 года. В отличие от пола и возраста, анализ ИМТ ожидаемо показал высокозначимые различия: средний ИМТ в группе детей с избыточным весом значительно превышал таковой в контрольной группе ($t = 15,3$; $p < 0,0001$).

Данные о частоте аллелей по исследуемым однонуклеотидным заменам представлены в таблице 4. Для полиморфизма rs217727 в гене *H19* частоты аллелей в обеих группах практически одинаковы и близки к данным для европеоидов, полученным в проекте «1000 Genomes». Для полиморфизма rs3200401 в гене *MALAT1* наблюдается тенденция к более низкой частоте аллеля *T* в группе детей с избыточным весом, однако различия не достигают статистической значимости. Для полиморфизма rs1333048 в гене *ANRIL* также не обнаружено статистически значимых различий в частотах аллелей между группами детей.

Таблица 4 – Частоты аллелей по исследуемым SNP в группах детей с избыточным и нормальным весом

Ген	SNP	Аллель	Избыт.вес	Контроль	χ^2 (p)	MAF*
H19	rs217727 (*A>G*)	*A*	13,3 %	14,9 %	0,13 (0,71)	18 %
		G	86,7 %	85,1 %		-
MALAT1	rs3200401 (*C>T*)	*T*	16,0 %	25,4 %	3,6 (0,06)	20 %
		C	84,0 %	74,6 %		-
ANRIL	rs1333048 (*A>C*)	*A*	42,0 %	46,5 %	0,53 (0,47)	51 %
		C	58,0 %	53,5 %		-

Примечание: MAF – частота минорной аллели для европеоидов по данным «1000 Genomes Project»

Анализ ассоциации изученных однонуклеотидных замен со значениями ИМТ показал, что внутри групп не наблюдается статистически значимых различий в среднем ИМТ между носителями альтернативных генотипов ($p > 0,05$ для всех парных сравнений по каждому из трёх SNP) (таблица 5). Это свидетельствует об отсутствии самостоятельного значимого влияния генотипов по rs217727 (*H19*), rs3200401 (*MALAT1*) и rs1333048 (*ANRIL*) на вариабельность ИМТ в пределах сформированных по весу групп детей. Как и следовало ожидать, сравнение одноимённых генотипов между детьми с избыточным и нормальным весом выявило значимые различия в ИМТ ($p < 0,001$ для всех генотипов трёх локусов), что обусловлено самим принципом разделения выборок по ИМТ.

Таблица 5 – Ассоциация ИМТ с генотипом по исследованным SNP

Ген / SNP	Группа	Генотип / ИМТ			p*
H19 rs217727	Избыточный вес	*AA*	*AG*	*GG*	>0,05
		23,75	23,77	23,67	
	Контроль	18,01	18,24	18,26	>0,05
MALAT1 rs3200401	Избыточный вес	*CC*	*CT*	*TT*	>0,05
		23,66	23,73	23,79	
	Контроль	18,26	18,21	18,25	>0,05
ANRIL rs1333048	Избыточный вес	*AA*	*AC*	*CC*	>0,05
		24,11	23,78	23,60	
	Контроль	18,30	18,33	18,47	>0,05

Примечание: * - сравнение ИМТ для разных генотипов внутри одной группы детей

Отсутствие значимых ассоциаций для отдельных SNP согласуется с результатами других исследований на российских и европейских популяциях (Шкурат и др., 2023; Hannou et al., 2015). Подобная картина, когда отдельные однонуклеотидные замены не демонстрируют связи с индексом массы тела, а их совместный эффект оказывается значимым, ранее описана для эпистатических взаимодействий при ожирении (Dong et al., 2019) и диктует необходимость целенаправленного анализа межгенных комбинаций в изучаемой выборке.

Для выявления межгенных взаимодействий был применён метод многофакторного снижения размерности (MDR) (Ritchie et al., 2001; Gola et al., 2015). Наилучшую предсказательную способность показала трёхлокусная модель, включающая *H19*, *MALAT1* и *ANRIL*, с согласованностью при перекрёстной проверке 10/10 (CVC). Статистические характеристики модели представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика предсказательной способности трёхлокусной модели (H19, MALAT1, ANRIL)

Параметр	Значение параметра
Сбалансированная точность (Balanced Accuracy)	0,658
Чувствительность (Sensitivity)	0,720
Специфичность (Specificity)	0,596
Отношение шансов (Odds Ratio)	3,80 (1,83-7,89)
χ^2(p-level)	13,35 (p = 0,0003)

На основе анализа эпистатических взаимодействий (рисунок 2) выявлено, что вклад локусов *MALAT1* и *H19* в изменение риска формирования избыточной массы тела у детей практически одинаков. Между локусами *MALAT1* и *ANRIL* выявлен эффект синергизма.

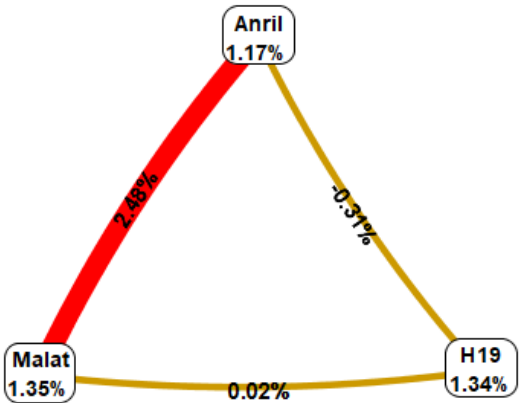

Рисунок 2 – Круговая диаграмма межгенных взаимодействий H19, MALAT1 и ANRIL при формировании избыточного веса у детей

Исходя из имеющихся данных литературы, предложен следующий молекулярный механизм синергизма. Все три днРНК имеют общие сайты связывания с микроРНК, в частности miR-675 (продуцируется *H19*) и miR-217 (мишень *MALAT1*). Согласно гипотезе конкурирующих эндогенных РНК (ceRNA), при определённом сочетании генотипов по исследуемым генам нарушается равновесие конкуренции за микроРНК. В результате микроРНК

перестают подавлять свои целевые мРНК – ключевые транскрипционные факторы адипогенеза: PPAR-γ, C/EBPα и SREBP-1c. Это приводит к активации пролиферации преадипоцитов, их дифференцировке в зрелые адипоциты и накоплению липидов, что клинически проявляется как избыточная масса тела.

Анализ комбинаций трехлокусных генотипов (рисунок 3) показал, что только одно сочетание статистически значимо ассоциировано с избыточным весом: *GG*(*H19*)×*CC*(*MALAT1*)×*AC*(*ANRIL*). Для носителей этой комбинации OR составил 3,2 (95 % ДИ: 1,35 - 7,45; p = 0,0113). Общее число носителей данного генотипа среди детей с избыточным весом составило 28 человек (37,3 %), а в контрольной группе – 9 человек (15,8 %). Разница в частоте регистрации данного генотипа между двумя исследуемыми группами детей статистически значима (p = 0,011).

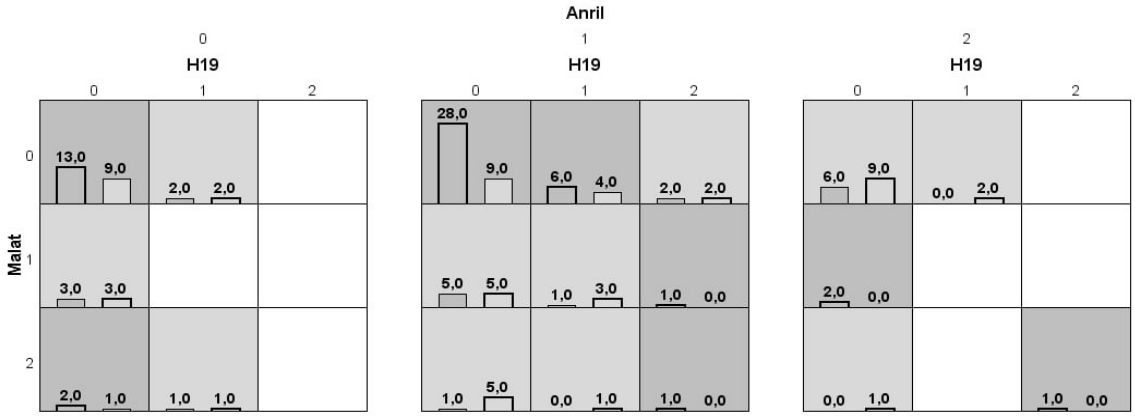

Рисунок 3 – Распределение трёхлокусных генотипов по исследуемым полиморфным локусам в двух группах детей (Тёмно-серым цветом обозначены комбинации, соответствующие повышенной степени риска; светло-серым – варианты с пониженным риском; белые участки указывают на отсутствие тех или иных сочетаний генотипов. Левые столбцы: количество детей, имеющих избыточную массу тела, правые: число детей из контрольной группы)

Совместное носительство генотипов *GG* (rs217727 гена *H19*), *CC* (rs3200401 гена *MALAT1*) и *AC* (rs1333048 гена *ANRIL*) ведёт к повышенному накоплению соответствующих транскриптов и создаёт основу для их функционального синергизма. Показано, что при гомозиготном варианте *GG* локуса *H19* уровень зрелой РНК *H19* в цитоплазме значимо возрастает, а вслед за этим увеличивается и продукция закодированной в её первом экзоне микроРНК miR-675 (Verhaegh et al., 2008; Lv et al., 2017). Одновременно генотип *CC* полиморфизма rs3200401 обеспечивает конформацию транскрипта

MALAT1, устойчивую к процессингу рибонуклеазой P, благодаря чему концентрация этой ядерной РНК в клетке возрастает (Xu et al., 2018). В свою очередь, гетерозиготный генотип *AC* энхансерного варианта rs1333048 способствует дозозависимому дерепрессированию *ANRIL* путём снижения связывания с белками Polycomb, что также приводит к накоплению транскрипта (Holdt et al., 2010; Congrains et al., 2012). Указанные количественные изменения трёх длинных некодирующих РНК формируют основу для их перекрёстного взаимодействия через общий пул регуляторных микроРНК.

Ключевым звеном предполагаемого механизма выступает конкуренция за miR-675 и miR-217, чьи сайты связывания обнаружены во всех трёх транскриптах. Накопление *H19* ведёт к росту внутриклеточного содержания miR-675, тогда как повышение *MALAT1* и *ANRIL* создаёт избыток высокоаффинных сайтов-«губок» для miR-675 и miR-217 (Amodio et al., 2018; Ghafouri-Fard et al., 2024). В условиях гиперэкспрессии *MALAT1* (*CC*) и *ANRIL* (*AC*) значительная доля свободных молекул этих микроРНК депонируются на длинных некодирующих РНК, а их эффективная концентрация, доступная для связывания с каноническими мРНК-мишенями, резко падает. Тем самым нарушается эндогенное равновесие, постулированное гипотезой конкурирующих эндогенных РНК (ceRNA), и ослабевает посттранскрипционная репрессия, опосредованная miR-675 и miR-217 (Salmena et al., 2011).

Следствием такого связывания и депонирования становится дерепрессия мРНК ключевых транскрипционных факторов адипогенеза – PPAR-γ, C/EBPα и SREBP-1c, что подтверждается данными о прямом нацеливании miR-217 и miR-675 на транскрипты этих регуляторов (Ghafouri-Fard et al., 2024). Увеличенная трансляция PPAR-γ и C/EBPα запускает дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты, а повышение уровня SREBP-1c активирует липогенную программу, что суммарно проявляется усиленным накоплением липидов в жировой ткани (Congrains et al., 2013). Комбинация генотипов *GG* (*H19*), *CC* (*MALAT1*) и *AC* (*ANRIL*) через согласованное повышение экспрессии трёх длинных некодирующих РНК и перераспределение пула miR-675/miR-217 формирует проадипогенный каскад, который, согласно клинико-генетическим наблюдениям, ассоциирован с избыточной массой тела.

Заключение

В ходе проведённого исследования установлено, что rs217727 гена *H19*, rs3200401 гена *MALAT1* и rs1333048 гена *ANRIL* по отдельности не ассоциированы с риском развития избыточной массы тела у детей. Вместе с тем, методом многофакторного анализа (MDR) выявлено статистически значимое межгенное взаимодействие. Комбинация генотипов *GG*(*H19*)×*CC*(*MALAT1*)×*AC*(*ANRIL*) ассоциирована с трёхкратным повышением риска развития избыточной массы тела у детей. Полученная трёхлокусная комбинация может рассматриваться в качестве потенциального маркера риска развития избыточной массы тела у детей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2026-0030.

Литература / References

Шкурат Т. П., Бойко Д. В., Гребенникова Т. А., Азарова Ю. Э., Воронина Е. Н., Кутихин А. Г., Воронина И. А., Тимофеев Ю. С. Ассоциация полиморфных вариантов генов FTO, MC4R и ANRIL с развитием экзогенно-конституционального ожирения у детей // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2023. – V. 102. – № 4. – P. 92-99.

Maes H. H. M., Neale M. C., Eaves L. J. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity // Behavior Genetics. – 1997. – V. 27. – № 4. – P. 325-351.

Amodio N., Raimondi L., Juli G., Stamato M. A., Caracciolo D., Tagliaferri P., Tassone P. MALAT1: a druggable long non-coding RNA for targeted anti-cancer approaches // Journal of Hematology & Oncology. – 2018. – V. 11. – № 1. – P. 63.

Yan C., Chen J., Chen N. Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP-1c protein stability // Scientific Reports. – 2016. – V. 6. – P. 22640.

Kong Y., Hsieh C. H., Alonso L. C. ANRIL: A lncRNA at the CDKN2A/B Locus With Roles in Cancer and Metabolic Disease // Frontiers in Endocrinology. – 2018. – V. 9. – P. 405.

Lillycrop K. A., Murray R. J. S., Cheong C. Y., Teh A. L., Clarke-Harris R., Barton S., Costello P., Garratt E., Cook E., Titcombe P., Shunmuganathan B., Liew

S. J., Chong Y. S., Gluckman P. D., Meaney M. J., Godfrey K. M. ANRIL Promoter DNA Methylation: A Perinatal Marker for Later Adiposity // EBioMedicine. – 2017. – V. 19. – P. 60-72.

Schmidt E., Dhaouadi I., Gasper I., Kleinridders A., Spranger J., Roden M. LincRNA H19 protects from dietary obesity by constraining expression of monoallelic genes in brown fat // Nature Communications. – 2018. – V. 9. – № 1. – P. 3622.

Gao Y., Yang H., Chi Y., Liu X., Wang G., Sun L., Yin R. Exosome-transported lncRNA H19 regulates insulin-like growth factor-1 via the H19/let-7a/insulin-like growth factor-1 receptor axis in ischemic stroke // Neural Regeneration Research. – 2022. – V. 17. – № 10. – P. 2245-2253.

Ghafouri-Fard S., Dadyar M., Azizi S., Eslami S., Hussen B. M., Taheri M., Samadian M. Association Between rs217727 and rs2839698 H19 Polymorphisms and Obesity // Frontiers in Genetics. – 2024. – V. 15. – P. 1327518.

Verhaegh G. W., Verhage B. A., Smit F. P., van Houwelingen K. P., Witjes J. A., Kiemeney L. A. Polymorphisms in the H19 gene and the risk of bladder cancer // European Urology. – 2008. – V. 54. – № 5. – P. 1118-1126.

Xu S., Wang P., Zhang J., Wu H., Li S., Wang Y., Li D. Association analyses of genetic variants in long non-coding RNA MALAT1 with breast cancer susceptibility and mRNA expression of MALAT1 in Chinese Han population // Gene. – 2018. – V. 642. – P. 241-246.

Holdt L. M., Beutner F., Scholz M., Gielen S., Gäbel G., Bergert H., Schuler G., Thiery J., Teupser D. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21 // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2010. – V. 30. – № 3. – P. 620-627.

Congrains A., Kamide K., Katsuya T., Yasuda O., Oguro R., Yamamoto K., Ohishi M., Rakugi H. CVD-associated non-coding RNA, ANRIL, modulates expression of atherogenic pathways in VSMC // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2012. – V. 419. – № 4. – P. 612-616.

Dong S. S., Yao S., Chen Y. X., Guo Y., Zhang Y. J., Niu H. M., Hao R. H., Shen H., Tian Q., Deng H. W., Yang T. L. Detecting epistasis within chromatin regulatory circuitry reveals CAND2 as a novel susceptibility gene for obesity // International Journal of Obesity. – 2019. – V. 43. – № 3. – P. 446-456.

Ritchie M. D., Hahn L. W., Roodi N., Bailey L. R., Dupont W. D., Parl F. F., Moore J. H. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions

among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer // American Journal of Human Genetics. – 2001. – V. 69. – № 1. – P. 138-147.

Gola D., Mahachie John J. M., van Steen K., König I. R. A roadmap to multifactor dimensionality reduction methods // Briefings in Bioinformatics. – 2015. – V. 16. – № 5. – P. 791-802.

Salmena L., Poliseno L., Tay Y., Kats L., Pandolfi P. P. A ceRNA Hypothesis: The Rosetta Stone of a Hidden RNA Language? // Cell. – 2011. – V. 146. – № 3. – P. 353-358.

Congrains A., Kamide K., Ohishi M., Rakugi H. ANRIL: Molecular Mechanisms and Implications in Human Health // International Journal of Molecular Sciences. – 2013. – V. 14. – № 1. – P. 1278-1292.

URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (дата обращения: 01.06.2026)

URL: https://www.kommersant.ru/doc/6864713 (дата обращения: 01.06.2026)

URL: https://78.ru/news/2024-07-27/ozhireniem-stradayut-pochti-19-vzroslogo-naseleniya-rossii (дата обращения: 02.06.2026)

URL: https://www.interfax.ru/russia/1030807 (дата обращения: 04.06.2026)

URL: https://www.ebi.ac.uk/gwas/ (дата обращения: 04.06.2026)

Статья поступила в редакцию 10 июня 2026 г.
Поступила после доработки 24 июня 2026 г.
Принята к печати 28 июня 2026 г.
Received 10, June, 2026
Revised 24, June, 2026
Accepted 28, June, 2026