

Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков

Н.В. Евдокимова¹, Л.Д. Шогирадзе², А.А. Похлебкина³, Ю.В. Петренко¹, Е.А. Михнина^{4,5}, В.П. Новикова¹, Р.И. Глушаков^{1,6}, Н.Д. Прохорова⁶, А.С. Бунтовская⁶, А.Е. Трандина⁶, В.Ф. Беженарь⁴

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская поликлиника №19», Санкт-Петербург, Россия;

³Многопрофильная клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия

Genetic determinants of obesity in adolescent girls

N.V. Evdokimova¹, L.D. Shogiradze², A.A. Pokhlebkina³, Yu.V. Petrenko¹, E.A. Mikhnina^{4,5}, V.P. Novikova¹, R.I. Glushakov^{1,6}, N.D. Prokhorova⁶, A.S. Buntovskaya⁶, A.E. Trandina⁶, V.F. Bezhener⁴

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Children's City Clinic No. 19, Saint Petersburg, Russia;

³Multidisciplinary clinic «Scandinavia», Saint Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

⁶Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Недостаточная эффективность существующих методов лечения ожирения и профилактических мероприятий, направленных на борьбу с ним, привели к значительному прогрессу в понимании генетического вклада в его высокую распространенность во всех возрастных группах.

Цель исследования. Оценка распространенности патологических однонуклеотидных полиморфизмов rs6265 гена нейротрофического фактора мозга *BDNF*; rs1137101 гена рецептора лептина *LEPR*; rs9939609 гена, ассоцииированного с жировой массой, *FTO*; rs4762 и rs699 гена ангиотензиногена *AGT*; rs1799883 гена переносчика жирных кислот *FABP2*; rs1801282 гена *PPARG2* у девочек подросткового возраста с ожирением.

Материалы и методы. Обследованы 72 девочки-подростка 12–17 лет. В 1-ю группу вошли 36 детей с ожирением с коэффициентом стандартного отклонения индекса массы тела $\geq 2,0$; во 2-ю группу — 36 детей без ожирения с коэффициентом стандартного отклонения индекса массы тела $< 1,0$. В работе использованы антропометрические, молекулярно-генетические и статистические методы. Результаты. У девочек-подростков с ожирением выявлена ассоциация только с одним геном — *PPARG2*, полиморфный локус (Pro/Pro). Распространенность C-аллели в 1-й группе составила 80%, во 2-й группе — 3% ($p < 0,05$). Не выявлено статистически значимых различий по частоте генотипов и аллелей остальных генов у детей с ожирением и нормальной массой тела.

Заключение. Необходимы дальнейшие крупные исследования, включающие биохимические и гормональные параметры, для установления влияния конкретных полиморфных локусов различных генов на развитие ожирения и метаболические процессы.

Ключевые слова: девочки-подростки, ожирение, полиморфизм генов.

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Шогирадзе Л.Д., Похлебкина А.А., Петренко Ю.В., Михнина Е.А., Новикова В.П., Глушаков Р.И., Прохорова Н.Д., Бунтовская А.С., Трандина А.Е., Беженарь В.Ф. Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков. Рассеянный перинатол и педиатр 2024; 69(2): 65–71. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-71

Significant progress in understanding the genetic contribution in obesity and its prevalence at all ages has been achieved since existing methods of treatment and preventive measures aimed at combating obesity are not effective enough.

Purpose. To study the prevalence of pathologic single nucleotide polymorphisms rs6265 of the brain neutrophic factor gene *BDNF*; rs1137101 of the leptin receptor gene *LEPR*; rs9939609 of the gene, associated with fat mass, *FTO*; rs4762 and rs699 of angiotensinogen *AGT* gene; rs1799883 of fatty acid transporter gene *FABP2*; rs1801282 of *PPARG2* gene in obese adolescent girls.

Material and methods. 72 teenage girls aged 12–17 years were examined. Group 1 consisted of 36 obese children (standard deviation coefficient SDS BMI $\geq 2,0$), group 2 — 36 non-obese children (SDS BMI $< 1,0$). Anthropometric, molecular genetic, and statistical methods were used.

Results. In obese adolescent girls, an association was detected with only one gene — *PPARG2*, a polymorphic locus (Pro/Pro). The prevalence rate of the C allele in group 1 was 80%, in group 2 — 3% ($p < 0,05$). No statistically significant differences in the frequencies of genotypes and alleles of other genes in children with obesity and normal body weight were established.

Conclusion. Further large-scale studies, including biochemical and hormonal parameters, are needed to establish the influence of specific polymorphic loci of various genes contributing in obesity and metabolic processes.

Key words: adolescent girls, obesity, genes.

For citation: Evdokimova N.V., Shogiradze L.D., Pokhlebkina A.A., Petrenko Yu.V., Mikhnina E.A., Novikova V.P., Glushakov R.I., Prokhorova N.D., Buntovskaya A.S., Trandina A.E., Bezhener V.F. Genetic determinants of obesity in adolescent girls. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2024; 69(2): 65–71 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-71

Ожирение представляет собой проблему мирового масштаба для здоровья людей как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [1, 2]. Кроме того, с каждым годом увеличивается распространенность ожирения среди детей [3, 4]. В Российской Федерации на долю мальчиков подросткового возраста с ожирением приходится 15–19%, а на долю девочек этого же возраста — до 24% [4]. В настоящее время особо сложная ситуация складывается у девочек-подростков, потому что патологическое увеличение объема жировой ткани выходит далеко за рамки эстетической проблемы и служит причиной заболеваний репродуктивной системы [5, 6]. Ожирение

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Евдокимова Нина Викторовна — к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9812–6899
e-mail: posohova.nina2014@yandex.ru

Петренко Юрий Валентинович — к.м.н., проректор по лечебной работе и национальным проектам, доц. кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета повышения квалификации и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–86234574

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии» Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000–0002–0992–1709

Глушаков Руслан Иванович — д.м.н., доц. кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, начальник отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ORCID: 0000–0002–0161–5977

194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Шогирадзе Лаура Джумберовна — врач-детский гинеколог Детской городской поликлиники №19, ORCID: 0000–0003–4470–773X

197046 Санкт-Петербург, ул. Куйбышева, д. 25

Похлебкина Алевтина Алексеевна — врач-педиатр многопрофильной клиники «Скандинавия», ORCID: 0000–0003–0767–6698

197732 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, д. 4, кор. 1

Михнина Елена Андреевна — д.м.н., врач акушер-гинеколог консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ORCID: 0000–0002–0460–9804

Беженарь Виталий Федорович — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ORCID: 0000–0002–7807–4929

197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Прохорова Наталья Дмитриевна — мл. науч. сотр. отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Бунтовская Александра Сергеевна — врач клинической лабораторной диагностики отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Трандина Александра Евгеньевна — врач клинической лабораторной диагностики отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

повышает риск патологического течения беременности, родов, послеродового периода у женщин и перинатальной заболеваемости и смертности у новорожденных [5].

Одна из главных причин развития ожирения — увеличение потребления высококалорийной пищи и малоподвижный образ жизни. Однако в последнее время все чаще появляются публикации, приводящие доказательства генетической предрасположенности к ожирению. Гены-кандидаты оказывают аддитивный эффект и, взаимодействуя с перечисленными факторами, могут приводить к увеличению массы тела [1, 3, 7].

Случаи детского ожирения могут быть классифицированы одним из двух способов: синдромные или несиндромные. Синдромное ожирение включает такие нарушения, как синдром Прадера–Вилли, синдром Барде–Бидля и синдром Альстрёма. Несиндромные случаи ожирения можно дополнительно разделить на более редкие случаи моногенного ожирения и гораздо более распространенные формы полигенного ожирения, молекулярные механизмы которого остаются неясными. Имеются данные, что от 25 до 70% случаев ожирения обусловлено генетическими детерминантами [8]. Однако эти исследования у подростков малочисленны, не систематизированы, разобщены.

Цель исследования: изучить распространенность патологических одноклеточных полиморфизмов rs6265 гена нейротрофического фактора мозга *BDNF*; rs1137101 гена рецептора лептина *LEPR*; rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой, *FTO*; rs4762 и rs699 гена ангиотензиногена *AGT*; rs1799883 гена переносчика жирных кислот *FABP2*; rs1801282 гена *PPARG2* у девочек подросткового возраста с ожирением.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено стандартное клинико-лабораторное обследование 72 девочек-подростков в возрасте 12–17 лет. В 1-ю группу включили 36 детей с ожирением (коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела $\geq 2,0$), во 2-ю группу — 36 детей без ожирения (коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела $< 1,0$). Все обследованные подростки не имели острых и тяжелых хронических заболеваний на момент включения в исследование.

В исследовании соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г., в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. №5487–1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.). Все участники исследования,

их родители были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в работе.

Образцы цельной крови забирали в вакуумную систему типа Vacuett с 6% ЭДТА (Greiner Bio-one, Австрия). Выделение нуклеиновых кислот выполняли комплектом реагентов ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь на основе лизирующего раствора («Литех», Россия). Выявление полиморфизма *BDNF* (val66met) rs6265 осуществляли набором реагентов для определения полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени — RT-PCR («Синтол», Россия), для гена *PPARG2* (Pro-12Ala) rs1801282 применяли диагностический набор для выявления полиморфизмов методом RT-PCR SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT («Литех», Россия). Реакционная смесь обеих тест-систем содержит праймеры и два аллель-специфичных гидролизных зонда, детекция флюoresцентного сигнала считывается с каналов HEX и FAM, дискриминация аллелей осуществляется за счет различной эффективности разрушения комплементарного зонда. Исследование полиморфных вариантов в 5 генах — *LEPR* (Arg223Gln) rs1137101, *FTO* (A2352T) rs9939609, *FABP2* (Ala54Thr) rs1799883, *AGT* (Thr174Met) rs4762, *AGT* (Met235Thr) rs699 выполняли наборами SNP-ЭКСПРЕСС методом RT-PCR («Литех», Россия), где амплифицируются параллельно две реакции с двумя аллель-специфичными праймерами, детектируется сигнал по каналу FAM. Генотипирование исследуемых образцов геномной ДНК проводили в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) ДТ-Прайм («ДНК-Технология», Россия), результаты анализа формировались в три заключения — аллель-1, гетерозигота, аллель-2. Генетическое исследование проводили на базе отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 26, MedCalc V.19. При $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми. В работе использован ROC-анализ. Графическое представление данных выполнено с помощью программы Jamarov [9].

Результаты и обсуждение

Девочки-подростки с ожирением (1-я группа) имели рост 164,5 [161; 171] см, массу тела 91,5 [80; 103] кг, коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела 2,8 [2,5; 4,5] кг/м², окружность талии 96 [82; 112] см. Из 36 обследованных детей 1-й группы у 10 имелось ожирение 1-й степени, у 5 — 2-й степени, у 5 — 3-й степени и у 16 пациенток — морбидные ожирение. Здоровые дети (2-я группа) имели следующие антопометрические параметры: рост 165 [159; 167] см, масса тела 55 [51; 64] кг, коэффициент стандартного отклоне-

ния индекса массы тела 0,45 [0,1; 0,8] кг/м², окружность талии 65 [59; 74] см. Половое развитие всех обследованных девочек соответствовало III—V стадии по Таннеру. Результаты генетического исследования распространенности изучаемых генов представлены в таблице.

В настоящее время идентифицировано более 1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с ожирением, которые осуществляют вклад в развитие ожирения через различные патофизиологические механизмы. Эти полиморфизмы широко распространены в популяции взрослых, но практически не изучены у детей [8]. В настоящем исследовании у девочек-подростков с ожирением выявлена ассоциация только с одним геном *PPARG2* (Pro/Pro), различий по частоте генотипов и аллелей остальных генов у детей с ожирением и с нормальной массой тела не выявлено.

Ген *PPARG2* участвует в обмене липидов и кодирует белок PPARG2, который в большом количестве содержится в жировых клетках и играет ключевую роль в их формировании. Именно ген *PPARG2* определяет жировой метаболизм. Модификации гена определяют тип белка, которыйрабатывается в организме, и ассоциируются с риском развития у носителя формы Pro сахарного диабета 2-го типа, а количество потребляемых жиров у таких людей имеет прямую связь с индексом массы тела [10]. Однако данные о влиянии мутации гена на развитие ожирения противоречивы. Так, аллель G полиморфизма Pro/Pro, ассоциированный с ожирением в популяции молодых людей в Италии, в исследовании китайской популяции продемонстрировал протективный эффект [11, 12]. Следовательно, одноклеточный полиморфизм rs1801282 гена *PPARG2* может быть потенциальным кандидатом, способным модулировать положительный ответ у пациентов с ожирением на диетотерапию и фармакотерапию при ранних нарушениях углеводного обмена [13].

Ген нейротрофического фактора мозга *BDNF* служит основным регулятором деятельности для нескольких типов нейронов, включая сенсорные нейроны, ганглиозные клетки сетчатки, спинномозговые двигательные нейроны, некоторые холинергические и дофаминергические нейроны. Мутация гена *BDNF* может привести к неправильному сворачиванию белка и снижению связывания зрелого *BDNF* с его рецептором, вызывая нарушения функции гиппокампа. Ген *BDNF* широко экспрессируется в центральной нервной системе, его экспрессия снижается при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, таких как шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз [14].

Ген, ассоциированный с жировой массой, *FTO* кодирует белок FTO, вовлеченный в энергети-

Таблица. Распределение частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов у девочек-подростков с ожирением и нормальной массой тела

Table. Distribution of genotype and allele frequencies of the studied gene polymorphisms in adolescent girls with obesity and normal body weight

| Ген/полиморфизм | Аллель, связанная с риском | Генотип | Распространенность, % | |
|--------------------------|----------------------------------|---------|---------------------------|--------------|
| | | | при нормальной массе тела | при ожирении |
| <i>BDNF</i> rs6265 | A | G/G | 66 | 58 |
| | | G/A | 28 | 28 |
| | | A/A | 20 | 14 |
| <i>LEPR</i> rs1137101 | G | A/A | 15 | 11 |
| | | G/A | 71 | 61 |
| | | G/G | 14 | 28 |
| <i>FTO</i> rs9939609 | A | T/T | 72 | 14 |
| | | T/A | 14 | 55,5 |
| | | A/A | 14 | 30,5 |
| <i>AGT</i> rs4762 | T | C/C | 5 | 25 |
| | | C/T | 81 | 64 |
| | | T/T | 14 | 11 |
| <i>AGT</i> rs699 | C | T/T | 23 | 37 |
| | | C/T | 69 | 55 |
| | | C/C | 8 | 8 |
| <i>FABP2</i> rs1799883 | G | G/G | 88 | 15 |
| | | G/A | 15 | 77 |
| | | A/A | 3 | 8 |
| <i>PPARG2*</i> rs1801282 | G | C/C | 92 | 5 |
| | | C/G | 5 | 15 |
| | | G/G | 3 | 80 |

ческий обмен и влияющий на метаболизм в целом. Экспрессия гена происходит в основном в клетках гипоталамуса и регулируется посредством процессов, ответственных за чувства насыщения и голода. Исследования показывают, что у носителей аллеля А наблюдаются повышение массы тела и увеличение окружности талии (накопление висцерального жира), нарушения углеводного и липидного обмена, повышение артериального давления. Результаты исследований также показывают, что действенным способом снижения риска накопления жира являются регулярные физические нагрузки [14].

Полиморфные варианты, как например, p.Gln223Arg, гена-рецептора *LEPR* снижают эффекторное действие лептина. При носительстве данного полиморфизма наблюдается изменение энергетического обмена (повышается аппетит и потребление пищи, нарушается метаболизм жиров, преимущественно за счет гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, и глюкозы) и, как следствие, — повышается индекс массы тела [15]. По данным А.В. Морозовой и соавт. (2014) [16], мутация

гена-рецептора *LEPR* ассоциирована с неалкогольной жировой болезнью печени у лиц женского пола.

Ген ангиотензиногена *AGT* кодируют белок ангиотензиноген — сывороточный глобулин, вырабатываемый клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I. Ангиотензин I преобразуется в активный октапептид ангиотензин II под действием ангиотензинпревращающего фермента. Наличие в генотипе аллеля Т существенно повышает риск развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, гестоза и преэклампсии у женщин во время беременности [17]. По данным казахских ученых А. Shakhanova и соавт. [18], у лиц с артериальной гипертонией выявлено увеличение частоты генотипа C/T примерно в 5 раз по сравнению с контрольной группой, не имеющей в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Ген переносчика жирных кислот *FABP2* отвечает за связывание жирных кислот в клетках кишечника. Многочисленные клинические исследования показали, что у носителей мутантного гомозиготного генотипа AA лучше усваиваются жиры, имеется склонность к увеличению массы тела, при этом жир накаплива-

ется в области живота (абдоминальный жир), а также имеется высокий уровень лептина — гормона, который отвечает за регуляцию потребления и затрат энергии, в том числе за аппетит и метаболизм [19]. Кроме того, в ходе экспериментов специалисты по питанию установили, что у лиц с гетерозиготной модификацией гена (Thr/Ala) более эффективно снижается масса тела при уменьшении содержания жиров в рационе [20].

Для определения влияния полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* (генотип GG) на зависимые переменные — «масса тела» («вес») и «индекс массы тела» — выполнен одновариантный ROC-анализ. Разделяющую величину количественного содержания в точке отсечения (cut-off) определяли по наивысшему значению индекса Юдена, по величине которого можно судить о наличии взаимосвязи мутации гена и выбранных параметров. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи патологического генотипа GG гена *PPARG2* с массой тела (весом), составила 0,997 (95% доверительный интервал — ДИ 0,941–1,000), что оценивается как статистически значимое, т.е. полученная модель была статистически значимой ($p<0,0001$). Порог отсечения составил ≤ 66 . Индекс Юдена ≤ 66 связан с индексом массы тела. Чувствительность модели составила 95%, специфичность — 100%.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи патологического генотипа GG гена *PPARG2* и индекса массы тела, составила 0,640 (95% ДИ 0,516–0,752), что оценивается как статистически значимое, т.е. полученная модель была статистически значимой ($p=0,0159$). Порог отсечения был ≤ 66 . Индекс Юдена ≤ 66 связан с индексом массы тела. Чувствительность модели составила 100%, специфичность — 100%.

Результаты нашей работы показали, что у 80% девочек-подростков ожирение ассоциировано с носительством аллели Pro гена *PPARG2*. Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного группой ученых из Китая [12]. Они обнаружили зависимость между носительством аллеля Pro гена *PPARG2* и риском развития ожирения: у носителей риск был выше, чем у неносителей (носительный риск — ОР 0,64; 95% ДИ 0,42–0,96; $p=0,030$). В ретроспективном исследовании, проведенном на базе дневного стационара Городского детского кардиологического центра МАУ «Городская детская клиническая больница №11» Екатеринбурга, впервые выявлена статистически значимая связь полиморфизма гена *PPARG* (р. Pro12Ala) с избыточной массой тела у детей первых 2 лет жизни [10]. К.Д. Иевлевы и соавт. [15] показали, что частота аллеля G полиморфизма *PPARG2* Pro12Ala в группе подростков-европеоидов с ожирением и избыточной массой тела составила 0,21, что выше данных о распространенности указанного полиморфного локуса в группе подростков (10–17 лет) с нормальной массой тела

(0,14) [15]. Исследование с участием 2102 детей в Греции продемонстрировало убедительную связь полиморфизма гена *PPARG* с развитием ожирения в возрасте 3–4 лет, в зависимости от пола и возраста [10].

Полиморфизмы генов *BDNF*, *LEPR*, *FTO*, *AGT*, *FABP2* в проведенном нами исследовании не проявили статистически значимой ассоциации с ожирением у девочек подросткового возраста. Влияние мутаций этих генов на развитие ожирения у детей до сих пор мало изучено. В зарубежной литературе известна научная работа, цель которой — изучить влияние мутации гена нейротрофического фактора мозга *BDNF* на развитие ожирения у детей. Исследование включало обследование 554 подростков с тяжелым ожирением и 565 взрослых пациентов с нормальной массой тела. Авторы сделали вывод, что мутация этого гена редко встречалась у больных с ожирением [8]. Известно, что у взрослых людей при наличии полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* повышен риск развития нейродегенеративных расстройств [13, 14].

Мутация гена рецептора лептина *LEPR* встречалась в 2 раза чаще у девочек при ожирении, что не подтвердились результатами статистической обработки ($p=0,08$). Однако в исследовании К.Д. Иевлевы и соавт. [10] было установлено, что наличие полиморфных локусов гена рецептора лептина *LEPR* (*LEPR* rs1137100 + *LEPR* rs1137101 и *LEPR* rs1137100) ассоциировано с жировой массой и риском метаболических нарушений. При генотипе G/G повышается риск накопления висцерального жира, нарушений углеводного и липидного обмена, повышения артериального давления, неалкогольной жировой болезни печени в будущем [16].

Полиморфизм гена *FTO* с гомозиготным носительством аллеля A также в 2 раза чаще встречался у девочек с ожирением по сравнению со здоровыми (у 30 и 14% обследованных соответственно; $p=0,18$). Ген *FTO* наиболее изучен в отношении риска развития ожирения. В исследовании S.H. Littleton и соавт. [3] доказана ассоциация гомозиготного генотипа AA гена *FTO* с увеличением индекса массы тела, жировой массы, отсутствием чувства насыщения и склонностью к ожирению (отношение шансов — ОШ 1,5–2). У 16% населения, имеющего генотип AA, в среднем масса тела на 3 кг больше, чем у носителей генотипа TT. Эта ассоциация выявлена у людей старше 7 лет и отражает характерное увеличение жировой массы [14]. В исследовании случай–контроль в медицинском центре «Наука» (Ростов-на-Дону, Россия) совместно с кафедрой генетики Южного федерального университета выявлена связь полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с ожирением в детской и подростковой популяции, установлены достоверные различия между детьми с ожирением и здоровыми по частоте генотипа AA ($p=0,0079$) и аллеля A ($p=0,005$; ОШ 0,67; 95% ДИ 0,51–0,88) полиморфизма rs9939609 гена [14, 16]. К.Д. Иевлева

и соавт. [10] при обследовании детей подросткового возраста установили ассоциацию ожирения и полиморфных локусов гена *FTO* (rs9939609+rs8050136).

По результатам нашей работы, в группе детей с ожирением и с нормальной массой тела гомозиготное носительство аллелей Т и С гена *AGT* не различалось (см. таблицу). Мутация гена *FABP2* (Thr/Thr) встречалась с одинаковой частотой у девочек с ожирением и здоровых подростков. Эти данные не согласуются с результатами исследования Р.С. Телепневой и соавт. [21], в котором индекс массы тела у подростков с генотипом GG был достоверно выше ($26,34 \pm 1,06$ кг/м²), чем у подростков с генотипом G/A ($22,87 \pm 1,23$ кг/м²; $p < 0,05$). Однако частота гетерозиготных генотипов GA (Ala/Thr) в обоих случаях была в 3,5–4 раза выше среди детей, страдающих ожирением [21]. Носительство аллеля А увеличивает риск развития избыточной массы тела, поэтому пациентам необходимо ограничивать калорийность рациона за счет жиров и поддерживать физическую активность для профилактики коморбидных состояний [8].

Необходимо продолжать исследования в области генетики детского ожирения. В будущем результаты крупных и углубленных генетических исследований в области персонализированной геномики откроют новые пути диетологического лечения и профилактики этого заболевания у детей [13].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Мильнер Е.Б., Евдокимова Н.В., Новикова В.П., Хавкин А.И. Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения. Вопросы практической педиатрии 2022; 17(5): 83–89. [Milner E.B., Evdokimova N.V., Novikova V.P., Khavkin A.I. Cardiovascular risks of adolescent obesity. Voprosy prakticheskoy pediatrii 2022; 20(1): 32–41. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727–5784–2022–1–32–41
- Хавкин А.И., Новикова В.П., Евдокимова Н.В. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микрофлоры. Вопросы детской диетологии 2022; 20(1): 32–41. [Khavkin A.I., Novikova V.P., Evdokimova N.V. Nutrition as a way to control chronic low-intensity inflammation through correction of intestinal microbiota. Voprosy detskoj dietologii 2022; 20(1): 32–41. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727–5784–2022–1–32–41
- Littleton S.H., Berkowitz R.I., Grant S.F.A. Genetic Determinants of Childhood Obesity. Mol Diagn Ther 2020; 24(6): 653–663. DOI: 10.1007/s40291–020–00496–1
- Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии 2022; 17(2): 126–135. [Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Toward the epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of scientific publications over a 15-year period). Voprosy prakticheskoy pediatrii 2022; 17(2): 126–135. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2022–2–126–135
- Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций. Российский вестник акушера-гинеколога 2014; 2: 43–51. [Koval'eva Y.V. Role of obesity in the development of menstrual and reproductive disorders. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa 2014; 2: 43–51. (in Russ.)]
- Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Дронова Е.Г., Райгородский Ю.М., Посохова Н.В. Немедикаментозная коррекция нейроэндокринных нарушений у девочек пубертатного возраста с ожирением. Акушерство и гинекология 2012; 7: 92–97. [Bolotova N.V., Averyanov A.P., Dronova E.G., Raigorodsky Yu.M., Posokhova N.V. Nonmedicamentous correction of neuroendocrine disorders in pubertal girls with obesity. Akusherstvo i ginekologiya 2012; 7: 92–97. (in Russ.)]
- Panera N., Mandato C., Crudele A., Bertrando S., Vajro P., Alisi A. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 1006008. DOI: 10.3389/fendo.2022.1006008
- Choquet H., Meyre D. Genetics of Obesity: What have we Learned? Curr Genomics 2011; 12(3): 169–79. DOI: 10.2174/138920211795677895
- Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT: методические рекомендации. Под ред. С.С. Алексанина. СПб.: Полиграфический центр Санкт-Петербургского университета Государственной противопожарной службы МЧС России, 2012; 178. [Statistical analysis of medical and biological data using statistical software packages Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT: methodical recommendations. Edited by S.S. Alexanin. SPb.: poligraficheskiy tsentr Sankt-Peterburgskogo universiteta Gosudarstvennoy protivopozharnoy sluzhby MChS Rossii, 2012; 178. (in Russ.)]

Выводы

1. Для девочек-подростков с ожирением характерны следующие особенности генотипов и аллелей изучаемых генов: 80% детей имеют гомозиготный генотип Pro/Pro гена *PPARG2*, являясь носителем патологической аллели Pro. Они имеют более высокий индекс массы тела и риск развития сахарного диабета 2-го типа. Для эффективного снижения массы тела этим детям необходимо соблюдать низкожировую диету. При сохранении ожирения во взрослом состоянии необходим мониторинг состояния углеводного обмена.

2. Не выявлено достоверных различий между частотой патологических генотипов и аллелей генов нейротрофического фактора мозга *BDNF*, гена рецептора лептина *LEPR*, гена, ассоциированного с жировой массой *FTO*, гена ангиотензиногена I, ангиотензиногена II, гена переносчика жирных кислот *FABP2*.

3. Дальнейшие исследования полиморфизмов генов, связанных с риском ожирения, помогут не только улучшить знания о патофизиологических механизмах его развития, но и обеспечить индивидуальный подход к клиническому ведению этих пациентов. Кроме того, важным будет исследование для определения наличия межгеновых взаимодействий, которые также могут влиять на развитие обсуждаемой патологии и связанных с ней заболеваний.

10. Ievleva K.D., Bairova T.A., Sheneman E.A., Ayurova Z.G., Balzhieva V.V., Novikova E.A. et al. The effect of polymorphisms of energy metabolism genes on metabolic disorders in overweight adolescents of two ethnicities. Bull Exper Biol Med 2022; 172(4): 430–434. DOI: 10.1007/s10517-022-05408-3
11. Bordoni L., Marchegiani F., Piangerelli M., Napolioni V., Gabbianelli R. Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population. IUBMB Life 2017; 69(2): 108–115. DOI: 10.1002/iub.1596
12. Wang X., Liu J., Ouyang Y., Fang M., Gao H., Liu L. The association between the Pro12Ala variant in the PPAR γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. PLoS One 2013; 8(8): e71985. DOI: 10.1371/journal.pone.0071985
13. Razquin C. Evidences on three relevant obesogenes: mC4R, FTO and PPARgamma. Approaches for personalized nutrition. Mol Nutr Food Res 2011; 55: 136–149. DOI: 10.1002/mnfr.201000445
14. Насибулина Э.С., Шагимарданова Р.Р., Борисова А.В., Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена FTO с избыточной массой тела в российской популяции. Казанский медицинский журнал 2012; 93(5): 823–826. [Nasibulina E.S., Shagimardanova R.R., Borisova A.V., Akhmetov I.I. Association of FTO gene polymorphism with excess body weight in the Russian population. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal 2012; 93(5): 823–826. (in Russ.)]
15. Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Рычкова Л.В., Шенеман Е.А., Храмова Е.Е., Колесникова Л.И. Метаболизм и ожирение: вклад гена рецептора лептина. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal) 2017; 2(5): 56–62. [Ievleva K.D., Bairova T.A., Rychkova L.V., Sheneman E.A., Khramova E.E., Kolesnikova L.I. Metabolism and obesity: contribution of the leptin receptor gene. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal) 2017; 2(5): 56–62. (in Russ.)] DOI: 10.12737/article_59e85cb55584e4.51145791
16. Морозова А.В., Мальцева Н.В., Горбатовский Я.А., Лыкова О.Ф., Архипова С.В. Исследование ассоциации полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2014; XXIV(3): 49–57. [Morozova A.V., Maltseva N.V., Gorbatovsky Yu.A., Lykova O.F., Arkhipova S.V. Study of association of Gln223Arg polymorphism of leptin receptor gene with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii 2014; XXIV(3): 49–57. (in Russ.)]
17. Kox H.B., Слепухина А.А., Лишшиц Г.И. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. Фармакогенетика и фармакогеномика 2015; (2): 4–8. [Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial hypertension: molecular-genetic and pharmacogenetic approaches. Farmakogenetika i farmakogenomika 2015; (2): 4–8. (in Russ.)]
18. Shakhanova A., Aukanov N., Nurtagina A., Massabayeva M., Babenko D., Adiyeva M., Shaimardonov N. Association of polymorphism genes LPL, ADRB2, AGT and AGTR1 with risk of hyperinsulinism and insulin resistance in the Kazakh population. Biomed Rep 2020; 13(5): 35. DOI: 10.3892/br.2020.1342
19. Han T.K., So W.Y. Effects of FABP2 Ala54Thr gene polymorphism on obesity and metabolic syndrome in middle-aged Korean women with abdominal obesity. Cent Eur J Public Health 2019; 27(1): 37–43. DOI: 0.21101/cejph.a5077
20. Leońska-Duniec A., Świdła K., Ahmetow I.I., Pickering C., Massidda M., Buryta M., Mastalerz A. et al. FABP2 (Ala54Thr) Polymorphism and Post-Training Changes of Body Composition and Biochemical Parameters in Caucasian Women. Genes (Basel) 2022; 12(7): 954. DOI: 10.3390/genes12070954
21. Телепнева Р.С., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедко О.А. Полиморфизм Ala54Thr гена FABP2 у детей с различной массой тела. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(4): 330. [Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Lebedko O.A. Ala54Thr polymorphism of the FABP2 gene in children with different body weight. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2021; 66(4): 330. (in Russ.)]

Поступила: 20.12.23

Received on: 2023.12.20

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.