

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

DOI: 10.12737/article_59e85cb55584e4.51145791

УДК 61-616-092.6

Ивлева К.Д., Байрова Т.А., Рычкова Л.В., Шенеман Е.А., Храмова Е.Е., Колесникова Л.И.

МЕТАБОЛИЗМ И ОЖИРЕНИЕ: ВКЛАД ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Обоснование. Известно более 119 локусов генов человека, ответственных за развитие ожирения у взрослых. Одним из таких является полиморфизм Q223R гена рецептора лептина (LEPR), для которого установлена ассоциация с избыточной массой тела и ожирением у взрослых, однако остается спорным вопрос о его роли в развитии ожирения у подростков.

Цель: определить ассоциацию полиморфизма Q223R гена LEPR с некоторыми биохимическими и гормональными показателями крови у девочек-подростков с нормальным весом и с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы. 103 девочки подросткового возраста (14–17 лет) разделены на две группы: 1-я группа – 43 девочки с нормальным весом (SDS ИМТ $0,311 \pm 0,585$); 2-я группа – 65 девочек с избыточной массой тела и ожирением (SDS ИМТ $2,255 \pm 0,739$). Всем девочкам проведены антропометрические (рост, вес, ИМТ, SDS ИМТ), лабораторные (триглицериды, общий холестерин и его фракций, ТТГ, $T4_{св}$, лептин) и молекулярно-генетическое (на носительство вариантов полиморфизма Q223R гена LEPR) исследования. Статистический анализ результатов проводился на программном обеспечении Statistica 8.0 с использованием непараметрического метода Манна – Уитни.

Результаты. В контрольной группе выявлена ассоциация носительства RR-генотипа с SDS ИМТ ($p = 0,006$) со снижением уровня свободного тироксина ($p = 0,0124$) и увеличением ТТГ ($p = 0,006$). Ассоциации исследованных параметров с изучаемым полиморфизмом в группе с избыточной массой тела и ожирением не выявлено. *Заключение.* Показана ассоциация R-аллеля с увеличением SDS ИМТ, ТТГ, а также со снижением уровня $T4_{св}$ в группе контроля.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, подростки, LEPR Q223R

METABOLISM AND OBESITY: ROLE OF LEPTIN RECEPTOR GENE

Ievleva K.D., Bairova T.A., Rychkova L.V., Sheneman E.A., Khramova E.E., Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Background. Currently more than 119 obesity-related polymorphisms is known to participate in adult obesity. One of them is LEPR Q223R. Many researches shown association of this polymorphism with adult obesity. However, the role of LEPR Q223R in adolescent overweight and obesity is the matter of dispute.

Aim: to determine association of polymorphism Q223R of LEPR gene with some biochemical and hormonal measurements of blood in female adolescents with normal weight and with overweight and obesity.

Materials and methods. A total of 103 female adolescents (14–17 years of age) was examined. All girls were divided into 2 groups: 43 girls with normal weight (SDS BMI 0.311 ± 0.585), and 65 girls with overweight and obesity (SDS BMI 2.255 ± 0.739) ($p < 0.0001$). Height, weight, BMI, SDS BMI were measured. Laboratory tests included triglycerides, total cholesterol and its fraction, TTH, free thyroxin and leptin. All girls were genotyped on carrier of LEPR Q223R. Statistical analysis was provided by software Statistica 8.0 using nonparametric Mann – Whitney methods and Chi-square test with Yates correction.

Results. Significant association of carrying RR-genotype with increase of SDS BMI ($p = 0.006$), THS ($p = 0.006$) and decrease of free thyroxin was shown in control group.

Conclusion. Our results showed the association of R-allele with increase of SDS BMI, THS and decrease $T4_{св}$ free in control group.

Key words: obesity, overweight, adolescents, LEPR Q223R

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретённых заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Масштабы распространения ожирения и избыточной массы тела угрожающие – 39 % взрос-

лого населения в мире и более чем 55 % взрослого населения в России (ВОЗ, 2014).

Особую тревогу вызывает высокая распространённость избыточной массы тела среди детского населения развитых стран, составляющая 14–15 % (ВОЗ, 2009/2010). В Российской Федерации избыточ-

ная масса тела встречается у 13 % девочек 11-летнего возраста и у 21 % мальчиков этого же возраста [6]. Известно, в 30–50 % случаев избыточная масса тела и ожирение, дебютирующие в детском и подростковом возрасте, прогрессируют в последующие периоды жизни [5].

Среди факторов, способствующих ожирению, выделяют следующие: чрезмерное потребление высококалорийных продуктов, малоподвижный образ жизни, урбанизация и т. д. Коррекция этих факторов не всегда приводит к успеху. Достаточно доказательств указывающих, что генетические факторы вносят вклад в такой индикативный показатель, как индекс массы тела (ИМТ), – от 40 до 70 % [8].

Многочисленные генетические исследования выявили огромное количество независимых локусов, ассоциированных с ожирением и ИМТ. Особое место среди них занимают гены энергетического обмена: ген рецептора меланокортина 4 (*MCR4*); ген, ответственный за накопление жировой массы (*FTO*); ген лептина (*LEP*); ген рецептора лептина (*LEPR*) и др. [1, 12].

Известно более 9 тыс. полиморфных вариантов гена рецептора лептина. Одним из наиболее изученных является полиморфизм Q223R, для которого установлена ассоциация с избыточной массой тела и ожирением [10, 22]. Вместе с тем существуют работы, в которых не найдено ассоциации полиморфизма Q223R ни с ожирением, ни с изменениями биохимических и гормональных показателей у взрослых и подростков [9, 21]. Противоречивость результатов, недостаточное понимание патогенетических основ формирования избыточной массы тела и ожирения определяет актуальность поиска функциональной значимости описанного полиморфного локуса.

Целью нашего исследования явилось определение ассоциации полиморфизма Q223R гена *LEPR* с некоторыми биохимическими и гормональными показателями крови у девочек-подростков с нормальным весом и с избыточной массой тела и ожирением для выявления вклада данного локуса в развитие метаболических нарушений при ожирении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 103 девочки европеоидной расы (русские) подросткового возраста (14–17 лет), которые обратились в клинику ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» с февраля 2015 г. по октябрь 2016 г. с жалобами на нарушения менструального цикла: первичная (86 (83,49 %) девочек) и вторичная (22 (16,51 %) девочки) олигоменорея. Всем девочкам проведено комплексное обследование, подтвердившее отсутствие органических нарушений органов эндокринной и половой регуляции, а также наличие инфекционных и воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

По результатам антропометрического обследования девочки разделены на две группы с учётом роста, массы тела и возраста ребёнка: 43 (41,75 %) девочки с нормальным весом ($\pm 1,0$ SDS ИМТ) и 65 (58,25 %) девочек с избыточной массой тела и ожирением (> 1 SDS ИМТ). Известно, для инициирования полового созревания у девочек необходимо накопление «критической массы» жировой ткани. В связи с этим нами были исключены из исследования девочки, имеющие нарушения менструального цикла на фоне дефицита веса. В контрольной группе SDS ИМТ соответствовали критериям нормальной массы тела ($\pm 1,0$ SDS ИМТ) согласно «Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков» (2015).

Антропометрическое обследование проводили по общепринятым методикам. Рост и вес оценивались по перцентильным таблицам Cole et al. (2000) для данного пола и возраста с последующим расчётом индекса массы тела (ИМТ) как отношения массы тела в килограммах к квадрату роста человека, выраженному в метрах, и коэффициента стандартного отклонения ИМТ (SDS ИМТ) с помощью компьютерной программы Auxology 1.0 b17 (Pfizer, США).

Сформированные группы не отличались по частоте верифицированного диагноза, а также по возрасту и росту (табл. 1).

В работе с подростками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г. в редакции

Таблица 1

Характеристика обследованных девочек-подростков

Table 1

Characteristics of female adolescent participants of the study

Показатель	Группа контроля (n = 43)	Группа с избыточной массой тела и ожирением (n = 65)	p
Первичная олигоменорея, чел.	34	52	0,901
Вторичная олигоменорея, чел.	9	13	0,901
Возраст, лет	15,96 ± 1,02	15,63 ± 1,17	0,2619
Рост, см	165,10 ± 6,20	163,58 ± 5,43	0,1747
Вес, кг	57,10 ± 6,55	77,04 ± 11,83	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	21,28 ± 1,64	28,86 ± 5,25	<0,0001
SDS ИМТ	0,311 ± 0,585	2,255 ± 0,739	<0,0001

2013 г.; изменения внесены на 64-й Генеральной ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и отражённые в 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 (опекуны) были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в дальнейшей совместной работе.

Лабораторные исследования включали в себя:

1. Биохимический анализ с определением уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), его фракций – на автоматическом биохимическом анализаторе «Mindray» (Китай) с использованием реактивов Shenzhen (Mindray, КНР). Расчёт ЛПНП, ЛПОНП проводился по формуле Фридвальда (Творогова М.В., 2006). Для каждого обследуемого проведён расчет коэффициента атерогенности (КА).

2. Иммуноферментный анализ с определением концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина ($T4_{св.}$) и лептина в сыворотке крови с использованием наборов реактивов ТТГ-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия), $T4$ свободный-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) и LEPTIN ELISA kit (DVC, Канада) с детекцией на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808 (Biotek, США). Норма лептина в сыворотке крови не определена международными стандартами, поэтому использованы референсные значения производителя – 3,7–11,1 нг/мл.

3. Молекулярно-генетическое тестирование на носительство полиморфизма *Q223R* гена *LEPR*. Кровь забирали в вакуэты объемом 4,0 с ЭДТА-консервантом (K_3EDTA). Хранение образцов крови проводили в морозильной камере при температуре -20° . Экстракцию ДНК проводили из цельной венозной крови коммерческими наборами «ДНК Сорб-Б» («АмплиПрайм», РФ). Амплификация полученных образцов осуществлялась методом ПДРФ-анализа на амплификаторе «Masretcycler Gradient» (Eppendorf, Германия) с использованием наборов реагентов для амплификации ДНК в молекулярно-генетических исследованиях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией («Литех», РФ), согласно инструкции производителя.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного обеспечения Statistica 8.0. Сравнительный анализ исследуемых групп по антропометрическим и биохимическим параметрам производился непараметрическим методом Манна – Уитни. Критический уровень значимости принимали за 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Регуляция массы тела – комплексный процесс нейрогуморальной регуляции с вовлечением различных нейротрансмиттеров, в том числе лептина. Лептин-пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен (снижает аппетит и потребление пищи, повышает расход энергии, изменяет метаболизм жиров и глюкозы), а также нейроэндокринную систему путём либо прямого влияния, либо

активации специфических структур в центральной нервной системе.

Для выполнения своей функции лептин связывается со специфическими рецепторами, количество и чувствительность которых генетически детерминированы. Описан ген рецептора лептина (*LEPR*), мутации и полиморфные варианты которого способны снижать эффекторное действие лептина. Одним из таких вариантов гена рецептора лептина (*LEPR*), приводящим к замещению аминокислоты глицина на аргинин во внеклеточной области рецептора, является замена гуанина на аденин в 223 кодоне, обозначенная как полиморфный вариант *Q223R* (*Gln223Arg*). Данная замена располагается в центре связывания рецептора с лептином. В результате, при носительстве данного полиморфизма наблюдается снижение сродства рецептора к лептину [10].

Ранее нами было проведено исследование распространённости генотипов и аллелей полиморфизма *Q223R* у девочек-подростков с нормальной массой тела и ожирением, в результате которого обнаружено отсутствие значимых различий в частоте генотипов и аллелей данного полиморфизма между изученными группами [2].

В настоящем исследовании проведён сравнительный анализ результатов биохимических и гормональных исследований у девочек-носителей разных генотипов полиморфного локуса *Q223R* в изучаемых группах (табл. 2).

В контрольной группе нами обнаружена ассоциация носительства *R*-аллели со значениями SDS ИМТ ($p = 0,006$), а также ТТГ ($p = 0,006$) и $T4_{св.}$ ($p = 0,012$). При этом все указанные показатели находились в пределах референсных значений. Как в контрольной группе, так и в группе с избыточной массой и ожирением не найдено значимой ассоциации носительства изучаемого полиморфизма с показателями липидного профиля (ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП), а также с уровнем лептина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лептин представляет собой пептид группы цитокинов, вырабатываемый в жировой ткани. Основное действие данный пептид оказывает в ядрах гипоталамуса посредством связывания со своими рецепторами, расположенными в нейронах аркуатного, паравентрикулярных ядер, а также в вентромедиальной зоне гипоталамуса. Благодаря высокой степени экспрессии рецепторов к лептину на поверхности данных нейронов, лептин оказывает своё влияние на процессы потребления и расхода энергии, метаболизм жиров и углеводов, выработку гормонов гипоталамуса и гипофиза. Однако экспрессия рецептора осуществляется также в Т-лимфоцитах, эндотелиальных клетках сосудистой стенки и меньше – в периферических тканях, включая лёгкие, почки, печень, поджелудочную железу, надпочечники, яичники, ствольные клетки гемопоэза и скелетные мышцы [4]. Столь широкая распространённость лептина в организме определяет плейотропный эффект лептина.

Принято считать, что снижение уровня лептина ведёт к накоплению жировой массы и развитию ожи-

Таблица 2

Биохимические и гормональные параметры крови у подростков-носителей разных генотипов полиморфного локуса *LEPR Q223R* в исследуемых группах

Table 2

Biochemical and hormonal indices of blood in adolescent carriers of various genotypes of polymorphic locus of *LEPR Q223R* in the samples

Группа	Контроль (n = 46)			Избыточная масса тела и ожирение (n = 68)		
	QQ(1) (n = 12)	QR(2) (n = 15)	RR(3) (n = 19)	QQ (1) (n = 22)	QR(2) (n = 33)	RR(3) (n = 13)
Вес, кг	54,482 ± 8,000	60,450 ± 6,784	58,000 ± 4,330	76,038 ± 11,092	76,559 ± 11,258	80,450 ± 15,208
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,044, p_{1-3} = 0,520, p_{2-3} = 0,220$			$p_{1-2} = 0,837, p_{1-3} = 0,370, p_{2-3} = 0,555$		
ИМТ, кг/м ²	20,372 ± 1,924	21,709 ± 1,675	21,494 ± 1,191	28,431 ± 3,736	28,917 ± 4,521	29,589 ± 4,807
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,075, p_{1-3} = 0,112, p_{2-3} = 0,694$			$p_{1-2} = 0,837, p_{1-3} = 0,519, p_{2-3} = 0,853$		
SDS ИМТ	-0,101 ± 0,652	0,361 ± 0,596	0,557 ± 0,353	2,271 ± 0,826	2,222 ± 0,698	2,312 ± 0,730
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,107, p_{1-3} = 0,006, p_{2-3} = 0,544$			$p_{1-2} = 0,934, p_{1-3} = 0,755, p_{2-3} = 0,880$		
Общий холестерин, ммоль/л	4,469 ± 1,296	4,453 ± 1,555	4,360 ± 1,114	4,507 ± 0,850	4,504 ± 0,754	4,652 ± 0,612
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,727, p_{1-3} = 0,982, p_{2-3} = 0,750$			$p_{1-2} = 0,742, p_{1-3} = 0,289, p_{2-3} = 0,408$		
Триглицериды, ммоль/л	0,766 ± 0,353	1,010 ± 0,836	0,901 ± 0,257	1,096 ± 0,444	1,083 ± 0,446	1,304 ± 0,564
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,403, p_{1-3} = 0,146, p_{2-3} = 0,613$			$p_{1-2} = 0,757, p_{1-3} = 0,222, p_{2-3} = 0,293$		
ЛПВП, ммоль/л	1,561 ± 0,381	1,524 ± 0,361	1,514 ± 0,270	1,465 ± 0,386	1,363 ± 0,372	1,387 ± 0,379
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,809, p_{1-3} = 0,982, p_{2-3} = 0,613$			$p_{1-2} = 0,550, p_{1-3} = 0,558, p_{2-3} = 0,924$		
ЛПОНП, ммоль/л	0,147 ± 0,071	0,246 ± 0,308	0,154 ± 0,060	0,2224 ± 0,165	0,199 ± 0,082	0,231 ± 0,096
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,647, p_{1-3} = 0,550, p_{2-3} = 0,866$			$p_{1-2} = 0,902, p_{1-3} = 0,289, p_{2-3} = 0,251$		
ЛПНП, ммоль/л	2,658 ± 1,248	2,014 ± 0,387	2,208 ± 0,624	2,787 ± 0,748	2,760 ± 0,865	2,887 ± 0,671
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,202, p_{1-3} = 0,238, p_{2-3} = 0,398$			$p_{1-2} = 0,918, p_{1-3} = 0,410, p_{2-3} = 0,339$		
КА	1,869 ± 0,684	1,943 ± 1,386	1,896 ± 0,815	2,225 ± 1,076	2,578 ± 1,846	2,555 ± 1,101
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,403, p_{1-3} = 0,740, p_{2-3} = 0,955$			$p_{1-2} = 0,650, p_{1-3} = 0,367, p_{2-3} = 0,612$		
ТТГ, мкЕД/мл	1,457 ± 0,788	1,236 ± 0,455	2,364 ± 1,905	1,665 ± 0,941	1,991 ± 1,047	2,119 ± 1,036
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,571, p_{1-3} = 0,099, p_{2-3} = 0,006$			$p_{1-2} = 0,397, p_{1-3} = 0,155, p_{2-3} = 0,201$		
Т4св, пМ/л	14,227 ± 1,626	13,170 ± 1,842	12,044 ± 3,022	13,191 ± 1,866	12,948 ± 3,134	13,746 ± 4,967
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,222, p_{1-3} = 0,0124, p_{2-3} = 0,193$			$p_{1-2} = 0,853, p_{1-3} = 0,785, p_{2-3} = 0,874$		
Лептин, нг/мл	23,020 ± 15,597	19,869 ± 6,214	25,306 ± 14,820	45,005 ± 20,677	43,604 ± 23,590	55,545 ± 29,701
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,648, p_{1-3} = 0,749, p_{2-3} = 0,783$			$p_{1-2} = 0,812, p_{1-3} = 0,403, p_{2-3} = 0,261$		

рения. Однако это наблюдается только у пациентов с врождённым недостатком синтеза лептина [3]. В большинстве случаев ожирение ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации лептина: у лиц, страдающих ожирением, уровень лептина повышен (9,6 нг/мл против 40,3 нг/мл), что объясняется развитием лептинорезистентности [7].

Согласно данным последних исследований, существует несколько механизмов развития лептинорезистентности. Так, лептин, связываясь в крови с короткими изоформами своего рецептора, способен проходить через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает поддержание его концентрации в тканях мозга и спинномозговой жидкости. При этом повышение концентрации лептина в сыворотке крови более 25–30 нг/мл не сопровождается параллельным увеличением его концентрации в тканях нервной системы. То есть резистентность к лептину может возникать на уровне гематоэнцефалического барьера [4, 16].

Резистентность к лептину может быть обусловлена наличием мутации и/или полиморфной вариативности в гене его рецептора. Одним из наиболее изученных и клинически значимых полиморфных вариантов гена рецептора лептина (*LEPR*) является замена глутаминовой аминокислоты на аргинин в положении 223 (*Q223R*), что приводит к снижению чувствительности рецептора к лептину.

После открытия механизма действия лептина было предпринято немало попыток установить связь между ожирением, инсулинорезистентностью и полиморфными локусами генов лептина и его рецептора, в том числе полиморфизма *Q223R* гена *LEPR* (rs 1137101). Существует ряд работ, показывающих взаимосвязь носительства данного полиморфного локуса с повышением уровня сывороточного лептина, в том числе у детей и подростков [14, 18, 22]. Однако некоторые исследователи отвергают ассоциацию полиморфизма *Q223R* с уровнем лептина у лиц подросткового возраста [9, 21], что соотносится с резуль-

татами собственного исследования: носительство *R*-аллели не влияет на концентрацию лептина как в контрольной группе, так и у девочек с избыточной массой тела и ожирением.

Неоднозначными оказались результаты исследований по поиску взаимосвязи изучаемого полиморфного локуса с избыточной массой тела/ожирением в различных возрастных и этнических группах. Так, в исследованиях европеоидных выборок взрослых обнаружена ассоциация *R*-аллеля с риском развития ожирения и метаболического синдрома [14, 20]. Подобные результаты подтверждены в исследованиях французских [17] и финских учёных [19], также установивших ассоциацию *R*-аллеля с риском развития сахарного диабета.

Однако M. Neo et al. (2002) в метаанализе 18 исследований показывают отсутствие взаимосвязи между данным полиморфизмом и индексом массы тела и объёмом талии в популяциях мира [14]. Более поздние исследования детей и подростков европеоидной расы также показали отсутствие взаимосвязи полиморфизма *Q223R* с риском развития ожирения и избыточной массы тела [2, 9].

В нашем исследовании сравнительный анализ ряда биохимических и гормональных параметров у девочек основной группы и группы контроля, являющихся носителями разных генотипов изучаемого полиморфного локуса, выявил, что в группе контроля носители *RR*-генотипа имели большие показатели SDS ИМТ, чем носители *QQ*-генотипа ($p = 0,006$). Носители гетерозиготного генотипа имели промежуточные показатели. Более того, у носителей *RR*-генотипа группы контроля содержание T_4 ниже, чем у носителей *QQ*-генотипа ($p = 0,006$), а содержание ТТГ, соответственно, выше ($p = 0,099$).

Стоит отметить, что механизмы взаимоотношения лептина и тиреоидных гормонов недостаточно ясны [15]. Щитовидная железа является самой крупной эндокринной железой, в регуляции её функции ведущая роль отводится гипоталамо-гипофизарной системе. Синтез ТТГ происходит исключительно в переднем отделе гипофиза вследствие стимуляции рилизинг-гормоном гипоталамуса тиреолиберинном. Вместе с тем лептин стимулирует конвертазы 1 и 2, обеспечивая переход проТТГ в его активную форму. Обнаружено, что лептиновые рецепторы экспрессируются непосредственно в клетках щитовидной железы, что объясняет прямое действие лептина на увеличение концентрации T_4 [15]. I.S. Fagoogi (2002) показал, что снижение потребления калорий приводит к снижению уровня ТТГ, а затем и гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4) [11]. По данным C.S. Mantzoros et al. (2001), у респондентов с недостаточностью лептина наблюдаются нарушения суточной выработки ТТГ, что позволило авторам сделать вывод о регулирующем эффекте лептина на циркадианные колебания уровня тиреотропного гормона. Полагаем, что выявленная взаимосвязь носительства полиморфного локуса *Q223R* с ТТГ и T_4 не случайна и отражает плейотропный эффект лептина. Однако представленная закономерность выявлена только для девочек группы контроля, а

для девочек с избыточной массой тела и ожирением данной закономерности не выявлено, как не выявлено и различий в показателях липидного обмена у носителей разных генотипов полиморфного локуса *Q223R* в обеих исследуемых группах.

Лептин играет важную роль в регуляции жирового обмена, активизируя процессы липолиза, тем самым обеспечивая снижение уровня липемии в тканях, а также объёма запасаемых жиров. Обнаружено, что полиморфный локус *Q223R* ассоциирован с гипертриглицеридемией у европеоидных женщин, а также в семьях с наследственной гиперлипидемией [13, 20]. В исследовании респондентов молодого возраста из Бразилии установлено, что носительство *R*-аллели связано с риском повышения уровня общего холестерина – более 200 мг/дл [8]. Однако при обследовании детей и подростков не выявлено ассоциации носительства полиморфного локуса *Q223R* с уровнем холестерина и триглицеридов [7, 9], что соотносится с результатами нашего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в группе контроля, показали наличие ассоциации *R*-аллели полиморфизма *Q223R* с увеличением SDS ИМТ, ТТГ, а также со снижением уровня T_4 . В группе девочек-подростков с избыточной массой тела и ожирением не найдены связи носительства изученного полиморфного локуса с антропометрическими и гормональными параметрами.

Отсутствуют различия показателей липидного обмена у девочек-носителей разных генотипов полиморфного локуса *Q223R* как группе контроля, так и в группе с избыточной массой тела и ожирением.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках госбюджетной темы «Кардиометаболические нарушения у детей и подростков как патогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска» (0542-2014-0002).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Загоруйко М.В., Бардымова Т.П., Рычкова Л.В. Ожирение у детей и подростков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 16–19.
2. Zagoruiko MV, Bardymova TP, Rychkova LV. (2010). Obesity in children and adolescents [Ozhirenie u detey i podrostkov]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 97 (6), 16-19.
3. Иевлева К.Д., Рычкова Л.В., Шенеман Е.А., Баирова Т.А. Полиморфный локус *Q223R* гена *LEPR* и ожирение // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 5 (111). – С. 170–174.
4. Ievleva KD, Rychkova LV, Sheneman EA, Bairova TA. (2016). Obesity and *Q223R* polymorphism of the *LEPR* [Polimorfnyy lokus *Q223R* gena *LEPR* i ozhirenie]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, 1 (5), 170-174.

3. Коваренко М.А., Руюткина Л.А., Петрищева М.С., Бодавели О.В. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия // Вестник НГУ. Серия Биология, клиническая медицина. – 2003. – Т. 1, Вып. 1. – С. 59–74.
- Kovarenko MA, Ruyatkina LA, Petrishcheva MS, Bodaveli OV. (2003). Leptin: physiological and pathological aspects [Leptin: fiziologicheskie i patologicheskie aspekty deystviya] *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 1 (1), 59-74.
4. Панкрушина А.Н., Толстых К.Ю. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения // Вестник ТвГУ. Серия Биология и экология. – 2008. – Т. 10. – С. 27–34.
- Pankrushina AN, Tolstykh KY. (2008). Leptin: new perspectives and approaches to obesity correction [Leptin: novye perspektivy i podkhody k korrektsii ozhireniya]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Biologiya i ekologiya*, 10, 27-34.
5. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 17–23.
- Peterkova VA, Remizov OV. (2004). Obesity in childhood [Ozhirenie v detskom vozraste]. *Ozhirenie i metabolism*, (1), 17-23.
6. Щербак М.Ю., Порядина Г.И. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 122–130.
- Shcherbakova MY, Poryadina GI. (2012). Modern approach to the problem of obesity in children and adolescents [Sovremennyy vzglyad na problemu ozhireniya u detey i podrostkov]. *Pediatriya*, 91 (3), 122-130.
7. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK. (1996). Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 20, 348 (9021), 159-161.
8. Choquet H, Meyre D. (2011). Genetics of obesity: what have we learned. *Curr Genomics*, 12 (3), 169-179.
9. Chiu KC, Chu A, Chuang LM, Saad MF. (2004). Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*, 150 (5), 725-729.
10. Dominguez-Reyes T, Astudillo-Lopez CC, Salgado-Goytia L, Munoz-Valle JF, Salgado-Bernabe AB, Guzman-Guzman IP, Castro-Alarcón N, Moreno-Godínez ME, Parra-Rojas I. (2015). Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects. *Lipids Health Dis*, 14, 106.
11. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. (2002). Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*, 110 (8), 1093-1103. doi: 10.1172/JCI15693.
12. Gahagan S. (2016). Overweight and obesity. *Nelson's Textbook of Pediatrics*, 1, 307-316.
13. Gottlieb MG, Bodanese LC, Leite LE, Schwanke CH, Piccoli JC, da Rocha MI, da Cruz IB. (2009). Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly. *Metab Syndr Relat Disord*, 7, 341-348.
14. Heo M, Leibel RL, Fontaine KR, Boyer BB, Chung WK, Koulu M, Karvonen MK, Pesonen U, Rissanen A, Laakso M, Uusitupa MI, Chagnon Y, Bouchard C, Donohoue PA, Burns TL, Shuldiner AR, Silver K, Andersen RE, Pedersen O, Echwald S, Sørensen TI, Behn P, Permutt MA, Jacobs KB, Elston RC, Hoffman DJ, Gropp E, Allison DB. (2002). A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference. *Int J Obes*, 26, 640-646. doi: 10.1038/sj.ijo.0801990.
15. Luvizotto RA, Conde SJ, Oliveira M, Sibio MD, Nagamati K Jr, Nagamati C. (2012). Obesity and weight loss: the influence of thyroid hormone on adipokines. *Thyroid Hormone*, 396. doi: 10.5772/46179.
16. Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, Suchard MA, Ziotopoulou M, Caglayan S, Elashoff RM, Cogswell RJ, Negro P, Liberty V, Wong ML, Veldhuis J, Ozdemir IC, Gold PW, Flier JS, Licinio J. (2001). Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 3284-3291. doi: 10.1210/jcem.86.7.7644.
17. Marginean CO, Marginean C, Voidăzan S, Melit L, Crauciuc A, Duicu C, Banescu C. (2016). Correlations between leptin gene polymorphisms 223 A/G, 1019 G/A, 492 G/C, 976 C/A, and anthropometrical and biochemical parameters in children with obesity. *Medicine*, 95 (12), e3115. doi: 10.1097/MD.0000000000003115.
18. Pyrzak B, Wisniewska A, Kucharska A, Wasik M, Demkow U. (2009). No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbances in children. *Eur J Med Res*, 14, 201-204.
19. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. (1999). Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 670-676.
20. Van der Vleuten GM, Kluijtmans LA, Hijmans A, Blom HJ, Stalenhoef AF, de Graaf J. (2006). The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia. *Int J Obes*, 30, 892-898.
21. Van Rossum CT, Hoebee B, van Baak MA, Mars M, Saris WH, Seidell JC. (2003). Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young Dutch adults. *Obes Res*, 11, 377-386.
22. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. (2001). The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4434-4439.

Сведения об авторах
Information about the authors

Иевлева Ксения Дмитриевна – аспирант лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 20-76-36; e-mail: asiy91@mail.ru)
Ievleva Kseniia Dmitrievna – Postgraduate at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 20-76-36; e-mail: asiy91@mail.ru)

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: tbairova38@mail.ru)

Bairova Tatyana Ananyevna – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Science, Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: tbairova38@mail.ru)

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Rychkova Lubov Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Шенеман Екатерина Алексеевна – аспирант лаборатории педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: sheneman@bk.ru)

Sheneman Ekaterina Alekseevna – Postgraduate at the Laboratory of Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: sheneman@bk.ru)

Храмова Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением подростковой гинекологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; врач акушер-гинеколог, главный специалист по детской и подростковой гинекологии, Министерство здравоохранения Иркутской области (664046, г. Иркутск, ул. Дальневосточная, 67А; тел. (3952) 24-60-00; e-mail: aelita-82@mail.ru)

Khramova Elena Evgenyevna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Adolescent Gynecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Obstetrician-Gynecologist, Chief Specialist in Pediatric and Adolescent Gynecology, Ministry for Public Health of the Irkutsk Region (664046, ul. Dalnevostochnaya, 67A, tel. (3952) 24-60-00; e-mail: aelita-82@mail.ru)

Колесникова Любовь Ильинична – академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Kolesnikova Lyubov Ilinichna – Academician of RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems