АССОЦИАЦИЯ ГЕНОВ LPL (SER447TER), CMA1 (1903A > G), FTO (RS9939609) С ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ

Бочарова Ольга Владимировна [1,2], Теплякова Елена Дмитриевна [2], Алаа Хашим Абд Али [3], Карантыш Галина Владимировна [3]

[1]. Детская городская поликлиника №4 г.Ростова-на-Дону, 344065, Ростов-на-Дону, пер.Днепровский 122/1

[2]. Ростовский медицинский государственный университет, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29

[3]. Южный федеральный университет, 344006. Адрес: Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42.

E-mail bocharova.olga.vl@gmail.com

Ключевые слова: ожирение; LPL (Ser447Ter); CMA1 (1903A > G); FTO (rs9939609); дети и подростки

Введение. Ожирение представляет собой серьезную медицинскую и экономическую проблему, так как увеличивает риск развития гипертонии, сахарного диабета и ряда других заболеваний [1]. Генетическая предрасположенность к ожирению в сочетании с другими негативными факторами (стрессы, переедание, низкий уровень физических нагрузок и др.) [2] определяют развитие патологических процессов в организме, которые могут уже в детском возрасте приводить к кардиометаболическим нарушениям [3]. Наиболее распространенными генетическими рисками ожирения является полигенные варианты данного нарушения. Выявлен ряд полиморфизмов генов, связанных с риском ожирения. Среди них наиболее изучен ген *FTO* [4]. С повышенным риском ожирения и кардиометаболическими нарушениями связаны также ген липопротеинлипазы (*LPL*) [5] и Ген химазы 1 (*CMA1*) [6].

Цель исследования. — изучение ассоциации полиморфизмов *Ser447ter* гена *LPL,* гена *CMA1–1903A > G* и *rs9939609* гена *FTO* с ожирением в детской и подростковой популяции Ростовской области (Россия).

Материалы и методы. В исследовании случай-контроль с участием 500 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет изучили взаимосвязь между полиморфизмами *Ser447ter* гена *LPL,* гена *CMA1–1903A > G* и *rs9939609* гена *FTO* с ожирением. Основную группу составили 300 детей и подростков с ожирением, контрольную — 200 детей и подростков без ожирения. Индекс массы тела (ИМТ) использовали в качестве основного критерия отбора для исследования: дети и подростки с ИМТ > 30 составили группу с ожирением (основная группа), контрольную группу составили дети и подростки без ожирения (ИМТ ≥ 20).

При проведении молекулярно-генетических исследований использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование полиморфизмов проводили с использованием ПЦР-амплифицированных фрагментов. Полиморфизмы генов в образцах ДНК типировали с помощью коммерческих тест-систем NPF Liteh (Россия) с электрофоретической детекцией. Для выявления однонуклеотидной замены полиморфного варианта *–1903A > G* гена CMA*1* использовали метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, ампликон инкубировали вместе с эндонуклеазой рестрикции BstXI.

Для оценки отношений ген-ген использовали метод MDR (Multifactor Dimensionality Reduction). Мультилокусные генотипы объединяли в группы высокого и низкого риска. После получения набора моделей для определения наилучшей общей модели использовались индексы сбалансированной точности тестирования (TBA) и перекрестной проверки (CVC). Для определения риска ожирения, связанного с аллелями риска, связь между генотипом и аллелем ожирения была рассчитана с использованием отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (CI), где непараметрические данные были выражены с помощью компьютерной программы WinPepi версии 11.655. с использованием критерия χ2 и критерия Фишера [7].

Результаты. Выявлены различия (p < 0,05) между основной и контрольной группами по частоте встречаемости генотипа *AA* (p = 0,008; OR 0,60; 95% CI (0,41–0,87)) и аллеля *A* (P = 0,025; OR 1,35; 95% CI (1,05–1,75)) полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*. Частоты генотипов полиморфизма *SerSer* гена *LPL* не различались в основной и контрольной группах (P = 0,291; OR 1,30; 95%, ДИ (0,82–2,04)), как и распределение частот генотипов *CMA1–1903A > G*. Установлены достоверные различия (p < 0,05) распределения аллелей гена *CMA1–1903A > G*, частота генотипа *AA* составила 23% в группе с ожирением, при этом распределение генотипа *AA* (p = 0,021; OR 1,76 95% CI (1,09–2,83)) достоверно различалось между группами.

С использованием метода MDA выявлена модель межгенных взаимодействий, которая демонстрирует взаимосвязь между межгенными взаимоотношениями полиморфизмов *Ser447ter* гена *LPL,* гена *CMA1–1903A > G* и *rs9939609* гена *FTO* с развитием ожирения (p = 0,0001). Точность прогнозирования модели при тестировании сбалансированной точности (TBA) составила 53%, индекс согласованности модели (CVC) 10/10 (воспроизводимость 100%). При взаимодействии генов, включенных в эту модель, риск ожирения увеличивается (OR 2,070; 95% ДИ (1,43–2,97)).

При анализе взаимодействия полиморфных локусов гена *FTO* и гена *LPL*, ассоциированных с ожирением, установлено сочетание полиморфных вариантных генотипов. Взаимодействие полиморфных вариантов двух

локусов генов у детей и подростков показало значимое взаимодействие комбинаций генов. Носители генотипов *TT, AT (rs9939609, FTO)* и *CC, CG (Ser447Ter, LPL),* а также *AA (rs9939609, FTO), GG (Ser447Ter, LPL)* находятся в группе риска.

Выводы. В результате проведенного исследования выявлены генотипы повышенного риска ожирения в детской и подростковой популяции. Это исследование продемонстрировало значимую связь между развитием ожирения в данной популяции с полиморфизмом *rs9939609* гена *FTO* и локусом *Ser447Ter* гена *LPL*. Также установлено значительное влияние генотипа *AA* гена *CMA1–1903A > G* на риск ожирения в Ростовской популяции детей и подростков.

Литература:

1. Velazquez A., Apovian C. M. Updates on obesity pharmacotherapy. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2018;1411(1):106–119.
2. Gillman M.W., Ludwig D.S. How Early Should Obesity Prevention Start? New England Journal of Medicine. 2013;369(23):2173–2175.
3. Li Y., Zou Zh., Luo J. et al. The predictive value of anthropometric indices for cardiometabolic risk factors in Chinese children and adolescents: A national multicenter school-based study. PLoS One. 2020;15(1):e0227954.
4. Ehrlich A.C., Friedenberg F.K. Genetic associations of obesity: The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene. Clin. Transl. Gastroenterol. 2016;7(1):e140.
5. Humphries S.E., Nicaud V., Margalef J. et al. Lipoprotein lipase gene variation is associated with a paternal history of premature coronary artery disease and fasting and postprandial plasma triglycerides: the European Atherosclerosis Research Study (EARS). Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1998;18(4):526–534.
6. Tashiro K. Chymase inhibitor prevents the nonalcoholic steatohepatitis in hamsters fed a methionine-and choline-deficient diet. Hepatol. Res. 2010;40(5):514–523.
7. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. Epidemiol. Perspect. Innov. 2011;8(1):e1.