

*Кочетова О.В.<sup>1\*</sup>, Шангареева З.А.<sup>2</sup>, Ахметкиреева Т.Т.<sup>1</sup>,  
Викторова Т.В.<sup>2</sup>, Корытина Г.Ф.<sup>1</sup>*

## **ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС LEU72MET ГЕНА *GHRL* ПРИ РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ**

*<sup>1</sup>Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация;*

*<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет,  
г. Уфа, Российская Федерация.*

*\*e-mail: Olga\_mk78@mail.ru*

### **Введение**

Научный интерес к изучению детского ожирения обусловлен неуклонным ростом числа маленьких пациентов. Осложнения ожирения в детском возрасте включают ряд стандартных заболеваний: нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа, патологию органов дыхания (в том числе апноэ во сне) и опорно-двигательного аппарата, жировой гепатоз и холелитиаз [<http://who.int>]. Важно, что осложнения ожирения в детском возрасте являются обратимыми при условии своевременного начала терапии.

Грелин – это орексигенный пептид, который регулирует аппетит, а также перистальтику желудочно-кишечного тракта, секрецию желудочного сока и поджелудочной железы, увеличивает уровень глюкозы в крови. Входит в орексигенную систему регулирования приема пищи. Грелин активирует нейроны гипоталамуса и аркуатных ядер, что приводит к положительному энергетическому балансу благодаря стимуляции потребления пищи и снижению утилизации жира.

Роль полиморфизма *Leu72Met* интенсивно изучалась при фенотипах, связанных с ожирением, но полученные результаты были весьма противоречивыми. Известно, что данный локус ассоциирован с ожирением [1], с другой стороны, в *Heritage Family*-исследовании было показано, что вариабельный аллель T ассоциирован с более низким ИМТ, жировой массой и абдоминальным висцеральным жиром у лиц европеоидной расы [2]. В исследованиях *Zavarella* с соавт.

показано, что аллель Т локуса *rs696217* гена *GHRL* ассоциирован с высокими уровнями грелина в плазме крови [3].

В физиологических условиях грелин является системным гормоном голода и увеличивает потребление пищи. Показано, что в случаях нарушения пищевого поведения уровень грелина может быть выше нормы, как при синдроме Прадера-Вилли, нервной анорексии, тогда как у людей с ожирением грелин ниже нормы. Такое снижение грелина, возможно, является механизмом адаптации к длительно имеющемуся положительному энергетическому балансу из-за переедания, с одной стороны, но само по себе не приводит к уменьшению количества потребляемой пищи, с другой.

Дальнейшее изучение физиологической роли грелина позволит использовать его свойства в медицине в качестве профилактики расстройств, связанных с приемом пищи.

**Цель нашего исследования** – изучить ассоциацию полиморфного локуса *rs696217* гена грелина *GHRL* у детей с ожирением и недостаточной массой тела.

### **Материал и методы**

Использовали образцы ДНК 211 детей. Средний возраст испытуемых составил  $6.65 \pm 5.68$  лет. В группу исследования вошло 102 девочки и 109 мальчиков. Испытуемые были дифференцированы по группам: первую составили 50 детей с ожирением ( $+2,0$  SDS ИМТ), вторая группа была представлена детьми с недостаточной массой тела ( $-2,0$  SDS ИМТ) ( $N=60$ ), в третьей были дети с нормальной массой тела (ИМТ в пределах  $\pm 1,0$  SDS ИМТ) ( $N=110$ ). Данная классификация была сделана с учетом рекомендаций ВОЗ, для возрастной группы от 0 до 5-ти лет (<http://who.int/childgrowth/standards/ru/>) и для детей 5 лет и старше ([http://who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)). Выборка больных была сформирована с учетом комплексного клинико-инструментального исследования на базе многопрофильного стационара (ГКБ №17 г. Уфа).

### **Генотипирование**

Выделение ДНК из венозной крови проводилось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Полиморфный локус *rs696217* гена *GHRL* исследовали при помощи ПЦР с последу-

ющим расщеплением продукта рестриктазой BseNI согласно рекомендациям, приведенным в работе [4].

### **Статистическая обработка результатов**

Определяли частоты редкого аллеля (minor allele frequency, MAF), соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга, анализ ассоциации с использованием базового аллельного теста и расчета показателя отношения шансов OR для редкого аллеля. Вклад генотипов изучаемых локусов в вариабельность количественных признаков определен с помощью критерия Крускала-Уоллиса (в случае трех групп) или Манна-Уитни (в случае двух групп). Расчеты были проведены с использованием пакетов программ Statistica v. 6.0 program (StatSoftInc., USA), PLINK v.1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/contact.shtml#cite>).

### **Результаты**

Распределение генотипов и аллелей во всех изученных группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

При этом анализ распределения частот генотипов показал отсутствие ассоциации при сравнении детей с ожирением и нормальной массой тела. В группе контроля частота генотипа ТТ составила 3,9% против 8,3% у детей с ожирением. Статистически значимых различий в этом случае получено не было ( $P=0,17$ ). Частота генотипа ТТ у детей с низкой массой тела достигала 15,4% по сравнению с 3,9% в группе нормального контроля ( $P=0,04$ ).

Сравнительный анализ количественных характеристик ожирения у детей показал тенденцию к более высокому показателю перцентили у детей-носителей генотипа АА. У детей с генотипом АА уровень перцентили достигал значения 72,03 (7,95), тогда как у носителей генотипов СС и АС 54,37 (2,52) ( $P=0,1$ ).

Анализ распределения генотипов и аллелей в группах детей с недостаточной массой тела показал статистически значимую ассоциацию с уровнем перцентили: среди детей-носителей генотипов АА и АС уровень был снижен и достигал значений 28,94 (3,06), тогда как у носителей генотипа СС этот уровень составил 40,44 (3,06), ( $P=0,008$ ). Анализ такого показателя, как вес выявил статистически

значимое снижение уровня массы тела у детей-носителей генотипов AC и AA ( $P=0,006$ ). Также было установлено небольшое снижение роста среди носителей генотипов AC и AA ( $P=0,016$ ).

### Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что полиморфный локус *rs696217* гена *GHRL* ассоциирован с изменением массы тела у детей. В группе детей с повышенной массой тела наблюдалась тенденция к увеличению числа носителей генотипа TT, также как и в группе детей с недостаточной массой тела. Следовательно, аллели этого полиморфного локуса ассоциированы с массой тела, возможно, вследствие их участия в формировании аддиктивного пищевого поведения ребенка.

*Исследование частично финансировалось Российским фондом фундаментальных исследований (№20-013-00261) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации НИР № АААА-А16-116020350031-4.*

### Список литературы

1. Vivenza D, Rapa A, Castellino N, et al. Ghrelin gene polymorphisms and ghrelin, insulin, IGF-I, leptin and anthropometric data in children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2004 Jul;151(1):127-33. doi: 10.1530/eje.0.1510127. PMID: 15248833.
2. Ukkola O, Pöykkö S. Ghrelin, growth and obesity. *Ann Med.* 2002;34(2):102-8. doi: 10.1080/07853890252953491. PMID: 12108573.
3. Zavarella S, Petrone A, Zampetti S, et al. A new variation in the promoter region, the -604 C>T, and the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene are associated with protection to insulin resistance. *Int J Obes (Lond).* 2008 Apr;32(4):663-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0803766. Epub 2007 Dec 11. PMID: 18071345.
4. Mahmoudi T, Majidzadeh-A K, Karimi K, et al. Gly972Arg variant of insulin receptor substrate 1 gene and colorectal cancer risk in overweight/obese subjects. *The International Journal of Biological Markers.* 2016;31(1):68-72.