Роль генетических вариантов генов, регулирующих аппетит, в повышенной предрасположенности к ожирению

Аммар Манар Нур Алдин[1*]

[1] Академия биологии и биотехнологии имени Д.И. Ивановского, Южный федеральный университет, проспект Стачки, 194/1, Ростов-на-Дону 344090, Российская Федерация.

[*]Корреспондент: manarammarnour@gmail.com

DOI: 10.18522/2308-9709-2023-46-6

Аннотация

Введение: Гены, регулирующие аппетит, - гены грелина и лептина, и соответствующие им рецепторы - являются ключевыми факторами в процессах, лежащих в основе развития и прогрессирования ожирения. Генетические варианты в этих генах играют важную роль, влияя на вероятность повышения или снижения предрасположенности к этому заболеванию. **Цель исследования:** исследовать ассоциации между специфическими генетическими вариантами в генах грелина (rs4684677), рецептора секретагога гормона роста (rs572169), лептина (rs7799039) и рецептора лептина (rs1137101) и риском развития ожирения и инсулинорезистентности в популяции детей и подростков из Российской Федерации. **Материалы и методы:** в исследование было включено 100 участников с ожирением и 50 участников с нормальным весом. Генотипирование проводилось с помощью TaqMan ПЦР в реальном времени. **Результаты:** проведенный нами анализ выявил обратную ассоциацию между GHRL rs4684677 и z-score BMI, что указывает на потенциальный протективный эффект против развития детского ожирения в отсутствие инсулинорезистентности. Однако при наличии инсулинорезистентности этот генетический вариант был связан с риском развития инсулинорезистентности. Генетический вариант GHSR rs572169, с другой стороны, ассоциирован с повышенным риском детского ожирения, более высоким z-score ИМТ и инсулинорезистентностью. Генетический вариант LEPR rs1137101 был достоверно связан с риском развития инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением. **Заключение:** Наши результаты предоставляют важную информацию о возможных генетических факторах, регулирующих аппетит, влияющих на развитие детского ожирения и связанных с ним состояний. Дальнейшие исследования могут углубить понимание этих ассоциаций и помочь в разработке стратегий предотвращения и лечения.

Ключевые слова: ожирение; инсулинорезистентность; rs4684677; rs572169; rs7799039; rs1137101.

The role of Genetic Variants in Appetite Regulatory Genes in Obesity Susceptibility

Ammar Manar Noor Aldeen[1*]

[1] Academy of Biology and Biotechnology named after D I Ivanovsky, Southern Federal University, 194/1 Stachki Avenue, Rostov on Don 344090, Russian Federation.

[*] Correspondence: manarammarnour@gmail.com

DOI: 10.18522/2308-9709-2023-46-6

Abstract

Background: Appetite regulatory genes, ghrelin and leptin, as well as their corresponding receptors, are pivotal players in the intricate processes underlying the development and progression of obesity. The genetic variants within these genes assume significant roles, influencing the likelihood of increased or decreased susceptibility to the disease. **Objectives:** the current study aimed to explore the associations between specific genetic variants in the genes of ghrelin (rs4684677), growth hormone secretagogue receptor (rs572169), leptin (rs7799039), and leptin receptor (rs1137101), and the risk of obesity and insulin-resistance within a population of children and adolescents from the Russian Federation. **Materials and methods:** total of 100 obese participants and 50 normal weight control were enrolled. Genotyping was conducted using TaqMan real time PCR. **Results:** the association analysis revealed an inverse relationship between the *GHRL* rs4684677 and z-score BMI, indicating a potential protective effect against childhood obesity in the absence of insulin resistance. However, in the presence of insulin resistance the rs4684677 was found to be associated with the risk of developing insulin resistance. The genetic variant *GHSR* rs572169 was positively associated with an increased risk of childhood obesity, higher z-score BMI, and insulin resistance. *LEPR* rs1137101 was found to be significantly associated with the risk of insulin resistance in obese children and adolescents. **Conclusion:** Our results highlight the role of several genetic variants in appetite regulatory genes in developing obesity and insulin resistance. Further research with larger sample sizes and diverse populations is warranted to validate and expand upon these findings.

Key words: obesity; insulin-resistance; rs4684677; rs572169; rs7799039; rs1137101.

Введение

Ожирение представляет собой глобальную проблему, которой страдают как взрослые, так и дети: 4,4 миллиона детей в возрасте до пяти лет имеют избыточный вес или страдают ожирением, а каждый третий ребенок школьного возраста также попадает в эту категорию (“WHO European Regional Obesity Report 2022,” n.d.). Широкая распространенность ожирения и связанных с ним медицинских осложнений привела к росту интереса к пониманию его патогенетических механизмов (Голивец и др., 2023). Ожирение непосредственно обусловлено комбинацией пищевого поведения, выбора образа жизни и генетической предрасположенности (Safaei et al., 2021). Процессы регуляции аппетита и пищевого поведения включают в себя две основные нейроэндокринные системы у человека: грелиновую и лептиновую. Эти гормоны через свои рецепторы передают информацию о пищевом статусе организма в центральную нервную систему и играют важную роль в обеспечении энергетического гомеостаза и регуляции массы тела (Корнеева, 2014) (Müller et al., 2015), а также влияют на секрецию инсулина, метаболизм глюкозы и накопление жира (Reseland et al., 2001) (Caron et al., 2018) (Gray et al.,2019).

Имеются данные о том, что генетические варианты этих генов связаны с дисрегуляцией пищевого поведения и повышенной предрасположенностью к развитию ожирения (Espinoza et al., 2021). Исследование нескольких однонуклеотидных полиморфных вариантов, включая rs4684677 в гене грелина (*GHRL*), rs572169 в рецепторе секретогена гормона роста (*GHSR*), rs7799039 в гене лептина (*LEP*) и rs1137101 в рецепторе лептина (*LEPR*), проводилось на предмет их потенциальной ассоциации с риском ожирения. Но в разных популяциях были получены противоречивые результаты относительно этих ассоциаций. (Gueorguiev et al., 2009) (Mora et al., 2015) (Hinney et al., 2002) (Steinle et al., 2005) (Martin et al., 2008) (Luperini et al., 2015) (Novais et al., 2022) (Menezes et al., 2022) (Suriyaprom et al., 2014) (Méndez-Hernández et al., 2017) (Mohamed et al., 2021) (Mahmoudi et al., 2016) (Ricci et al., 2021) (Menezes et al., 2022) (Suriyaprom et al., 2014) (Szentkereszty-Kovács et al., 2021) (Rojano-Rodriguez et al., 2016) (Almeida et al., 2018). В связи с этим нами было проведено данное исследование случай-контроль с целью изучения ассоциации между rs4684677 в *GHRL*, rs572169 в *GHSR*, rs7799039 в *LEP*, rs1137101 в *LEPR* и риском развития ожирения и инсулинорезистентности в исследуемой популяции детей и подростков из России. Понимание роли этих генетических вариантов в развитии ожирения и инсулинорезистентности может дать ценные сведения о механизмах, лежащих в основе этого заболевания, и поможет в разработке эффективных профилактических мер и терапевтических стратегий.

Материалы и методы

Данное исследование типа "случай-контроль" получило одобрение комитета по биоэтике Академии биологии и биотехнологии имени Д. И. Ивановского (протокол № 2 от 17 января 2018 г.), Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Протокол исследования соответствовал Хельсинкской декларации (“World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects,” 2013) и статьям 20, 22 и 23 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ в Российской Федерации (“Russian Federation - Federal Law No. 323-FZ of 21 November 2011 on Basics of Health Protection of the Citizens in the Russian Federation as amended to 29 December 2015.,” n.d.). Письменное информированное согласие было получено от родителей детей и подростков, которые были набраны в Детской городской поликлинике № 4 Ростова-на-Дону, Российская Федерация, в период с 2018 по 2019 год. У всех участников были взяты образцы цельной крови.

Ожирение оценивалось по критерию величины стандартного отклонения от индекса массы тела ребенка того же возраста и пола с нормальным весом (De Onis et al., 2007) (de Onis, Blössner, 2003). Состояние инсулинорезистентности определялось в соответствии с моделью гомеостаза для оценки инсулинорезистентности (HOMA-IR). Более подробная информация об исследуемой популяции представлена в нашем предыдущем исследовании (Shkurat et al., 2023).

Геномная ДНК была выделена из образцов цельной крови. Полиморфные варианты генов *GHRL* (rs4684677 T:A), *GHSR* (rs572169 C:T), *LEP* (rs7799039 G:A) и *LEPR* (rs1137101 A:G) были проанализированы с помощью метода флуоресцентного анализа аллельной дискриминации TaqMan (Applied Biosystems, Waltham, MA, USA). Реагенты для ПЦР со специфическими наборами праймеров/зондов для генетических локусов *GHRL* и *GHSR* были синтезированы и предоставлены компанией Синтол (Москва, Российская Федерация). Генотипирование локусов в генах *LEP* и *LEPR* проводили с использованием коммерческого набора (Two Step SNP-SHOT) от компании Литех (Москва, Российская Федерация). В качестве отрицательного контроля использовали образец без шаблона. 10% образцов были проанализированы дважды, и все результаты соответствовали исходным.

Полученные данные анализировали с помощью программы GraphPad Prism 8.0.1 (https://www.graphpad.com). Для сравнения распределения частот генотипов и аллелей изученных генетических вариантов использовали точный тест Фишера. Ассоциацию с риском ожирения оценивали путем расчета отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI). Значимым считалось значение $P < 0,05$.

Результаты

Распределения генотипов всех изученных генетических вариантов показали соответствие равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (данные предоставляются по запросу).

Наши результаты показали, что генетический локус rs4684677 в GHRL не ассоциирован с риском развития ожирения (p = 0,3118), как показано в таблице 1. Дальнейший анализ подгрупп с использованием трех генетических моделей выявил аргументированные результаты. У детей с ожирением, чувствительных к инсулину, rs4684677 оказался обратно ассоциирован с z-score ИМТ ($p = 0{,}0001$) и может выступать в качестве протективного фактора против набора веса. В то же время в группе инсулинорезистентных детей с ожирением rs4684677 сильно ассоциирован с повышенным риском развития инсулинорезистентности ($p < 0{,}0001$). Значимая ассоциация наблюдалась как в доминантной, так и в аллельной модели, но не в рецессивной, таблица 1.

Таблица 1 - Распределение частот генотипов и аллелей генетического варианта rs4684677 гена GHRL в исследуемых группах.

с ожирением против контроля				
	с ожирением n (%)	Контроль n (%)	*p*	ОШ (95% ДИ)
генотип			0,3118	
TT	46 (46%)	27 (54%)	R[1]	
TA	43 (43%)	21 (42%)	0,7200	1,20 (0,59 - 2,51)
AA[2]	11 (11%)	2 (4%)	0,2209	2,97 (0,66 - 13,79)
TA+AA[3]	54	23	0,3895	1,38 (0,71 - 2,72)
аллели				
T	135 (67,5%)	75 (75%)	R	
A[4]	65 (32,5%)	25 (25%)	0,2289	1,44 (0,84 - 2,45)
инсулинчувствительные против контроля				
	инсулин- чувствительные n (%)	Контроль N (%)	*p*	ОШ (95% ДИ)
генотип			0,0001	
TT	45(90%)	27 (54%)	R	
TA	3(6%)	21 (42%)	<0,0001	0,086 (0,03 - 0,31)
AA[2]	2(4%)	2 (4%)	>0,9999	1,00 (0,15 - 6,58)
TA+AA[3]	5	23	0,0001	0,13 (0,05 - 0,36)

аллели				
Т	93(93%)	75 (75%)	R	
A[4]	7(7%)	25 (25%)	0,0008	0,23 (0,09 - 0,54)
инсулинорезистентные против инсулиночувствительных				
	инсулино-резистентные n (%)	Инсулино-чувствительные n (%)	*p*	ОШ (95% ДИ)
генотип			<0,0001	
TT	1(2%)	45(90%)	R	
TA	40(80%)	3(6%)	<0,0001	600,0 (61,32 - 61)
AA[2]	9(18%)	2(4%)	0,0511	5,27 (1,23 - 25,06)
TA+AA[3]	49	5	<0,0001	441,0 (57,25 - 4505)
аллели				
T	42(42%)	93(93%)	R	
A[4]	58(58%)	7(7%)	<0,0001	18,35 (7,71 - 45,65)

[1] референсный генотип / аллель
[2] рецессивная модель
[3] доминантная модель
[4] аллельная модель

Для генетических вариантов rs572169 в гене *GHSR* была продемонстрирована значимая ассоциация с предрасположенностью к развитию ожирения у детей и подростков ($p < 0{,}0001$). Эта положительная ассоциация была поддержана во всех трех генетических моделях. Анализ подгрупп показал ассоциацию с риском развития инсулинорезистентности ($p < 0{,}0001$) во всех трех генетических моделях, но не с z-score BMI ($p = 0{,}1462$). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение частот генотипов и аллелей генетического варианта rs572169 гена GHSR в исследуемых группах.

с ожирением против контроля				
	с ожирением n (%)	Контроль n (%)	*p*	ОШ (95% ДИ)
генотип			< 0,0001	
CC	41 (41%)	37 (74%)	R[1]	
CT	20 (20%)	10 (20%)	0,2019	1,80 (0,76 - 4,46)
TT[2]	39 (39%)	3 (6%)	< 0,0001	10,02 (3,00 - 32,13)
CT+TT[3]	59	13	0,0001	4,10 (1,95 - 8,44)
аллели				
C	102 (51%)	84 (84%)	R	
T[4]	98 (49%)	16 (16%)	< 0,0001	5,04 (2,79 - 9,17)

инсулинчувствительные против контроля				
	инсулин-чувствительные n (%)	Контроль n (%)	p	ОШ (95% ДИ)
генотип			0,1462	
CC	28 (56%)	37 (74%)	R	
CT	15 (30%)	10 (20%)	0,1658	1,98 (0,81 - 4,87)
TT[2]	7 (14%)	3 (6%)	0,3178	2,55 (0,63 - 9,44)
CT+TT[3]	22	13	0,0928	2,24 (1,00 - 4,99)
аллели				
C	71 (71%)	84 (84%)	R	
T[4]	29 (29%)	16 (16%)	0,0414	2,14 (1,06 - 4,16)
инсулинорезистентные против инсулиночувствительных				
	инсулино-резистентные n (%)	Инсулино-чувствительные n (%)	p	ОШ (95% ДИ)
генотип			< 0,0001	
CC	13 (26%)	28 (56%)	R	
CT	5 (10%)	15 (30%)	0,7667	0,72 (0,24 - 2,42)
TT[2]	32 (64%)	7 (14%)	< 0,0001	10,92 (4,05 - 26,64)
CT+TT[3]	37	22	0,0042	3,62 (1,511 - 7,94)
аллели				
C	31 (31%)	71 (71%)	R	
T[4]	69 (69%)	29 (29%)	< 0,0001	5,45 (3,01 - 9,94)
[1] референсный генотип / аллель [2] рецессивная модель [3] доминантная модель [4] аллельная модель				

Третий изученный генетический полиморфный локус, rs7799039 в гене *LEP*, не показал ассоциации с риском ожирения (p = 0,4540), z-score BMI (p = 0,4664) или инсулинорезистентностью (p = 0,8455), как показано в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение частот генотипов и аллелей генетического варианта rs7799039 гена LEP в исследуемых группах.

с ожирением против контроля				
	с ожирением n (%)	Контроль n (%)	p	ОШ (95% ДИ)
генотип			0,4540	
GG	26 (26%)	9 (18%)	R[1]	
GA	52 (52%)	31 (62%)	0,2883	0,58 (0,25 - 1,33)
AA[2]	22 (22%)	10 (20%)	0,8354	1,13 (0,48 - 2,60)
GA+AA[3]	74	41	0,3119	0,62 (0,25 - 1,46)

аллели				
G	104 (52%)	49 (49%)	R	
A[4]	96 (48%)	51 (51%)	0,6268	0,89 (0,55 - 1,43)
инсулинчувствительные против контроля				
	инсулин-чувствительные n (%)	Контроль N (%)	*p*	ОШ (95% ДИ)
генотип			0,4664	
GG	14 (28%)	9 (18%)	R	
GA	26 (52%)	31 (62%)	0,3232	0,54 (0,201 - 1,44)
AA[2]	10 (20%)	10 (20%)	>0,9999	1,00 (0,40 - 2,52)
GA+AA[3]	36	41	0,3421	0,56 (0,23 - 1,40)
аллели				
G	54 (54%)	49 (49%)	R	
A[4]	46 (46%)	51 (51%)	0,5715	0,82 (0,46 - 1,43)
insulin-resistant vs. insulin-sensitive				
	Insulin-resistant n (%)	Insulin-sensitive n (%)	*p*	OR (95% CI)
genotype			0,8455	
GG	12 (24%)	14 (28%)	R	
GA	26 (52%)	26 (52%)	0,8128	1,17 (0,46 - 3,05)
AA[2]	12 (24%)	10 (20%)	0,8097	1,26 (0,49 - 3,19)
GA+AA[3]	38	36	0,8200	1,23 (0,52 - 2,94)
alleles				
G	50 (50%)	54 (54%)	R	
A[4]	50 (50%)	46 (46%)	0,6712	1,17 (0,67 - 2,07)

[1] reference genotype / allele
[2] the recessive model
[3] the dominant model
[4] the allelic model

В полиморфном локусе rs1137101 гена *LEPR* не было выявлено ассоциации ни с риском ожирения ($p = 0,9736$), ни с z-score BMI ($p = 0,3051$). Однако отмечена положительная ассоциация с инсулинорезистентностью ($p = 0,0083$). Гетерозиготный генотип AG показал значительные различия в распределении по сравнению с гомозиготой по основному аллелю AA ($p = 0,0138$). Генетический вариант rs1137101 повышает риск развития инсулинорезистентности по доминантной ($p = 0,005$) и аллельной (p = 0,007) модели, но не по рецессивной (p = 0,1531), подробная информация представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение частот генотипов и аллелей генетического варианта rs1137101 гена LEPR в исследуемых группах.

с ожирением против контроля				
	с ожирением n (%)	Контроль n (%)	p	ОШ (95% ДИ)
генотип			0,9736	
AA	25 (25%)	12 (24%)	R[1]	
AG	52 (52%)	27 (54%)	> 0,9999	0,92 (0,41 - 2,19)
GG[2]	23 (23%)	11 (22%)	> 0,9999	1,06 (0,47 - 2,27)
AG+GG[3]	75	38	> 0,9999	0,95 (0,42 - 2,05)
аллели				
A	102 (51%)	51 (51%)	R	
G[4]	98 (49%)	49 (49%)	> 0,9999	1,00 (0,62 - 1,62)
инсулинчувствительные против контроля				
	инсулин-чувствительные n (%)	Контроль N (%)	p	ОШ (95% ДИ)
генотип			0,3051	
AA	19 (38%)	12 (24%)	R	
AG	23 (46%)	27 (54%)	0,2529	0,54 (0,21 - 1,39)
GG[2]	8 (16%)	11 (22%)	0,6111	0,67 (0,24 - 1,95)
AG+GG[3]	31	38	0,1941	0,51 (0,23 - 1,20)
аллели				
A	61 (61%)	51 (51%)	R	
G[4]	39 (39%)	49 (49%)	0,1997	0,66 (0,39 - 1,18)
инсулинорезистентные против инсулиночувствительных				
	инсулино-резистентные n (%)	Инсулино-чувствительные n (%)	p	ОШ (95% ДИ)
генотип			0,0083	
AA	6 (12%)	19 (38%)	R	
AG	29 (58%)	23 (46%)	0,0138	3,99 (1,39 - 11,91)
GG[2]	15 (30%)	8 (16%)	0,1531	2,25 (0,89 - 5,98)
AG+GG[3]	44	31	0,0050	4,49 (1,71 - 12,50)
аллели				
A	41 (41%)	61 (61%)	R	
G[4]	59 (59%)	39 (39%)	0,0070	2,25 (1,27 - 3,92)
[1] референсный генотип / аллель [2] рецессивная модель [3] доминантная модель				

[4] аллельная модель

Обсуждение

Рассматривая эпидемию ожирения с генетической точки зрения, очень важно определить совокупность генетических вариантов, которые ассоциируются с повышенным риском развития ожирения. Следовательно, нами было проведено данное исследование случай-контроль с целью изучения ассоциации генетических вариантов rs4684677 *GHRL*, rs572169 *GHSR*, rs7799039 *LEP* и rs1137101 *LEPR* с предрасположенностью к развитию ожирения и инсулинорезистентности в исследуемой популяции.

Генетический локус rs4684677 в гене *GHRL*, который локализуется в части гена обестатина и вызывает изменение аминокислоты с Gln на Leu в положении 90 (Zhang et al., 2005), rs4684677 одновременно локализуется и в гене противоположной нити гена грелина или *GHRLOS*, который кодирует молекулу длинной некодирующей РНК (Ren et al., 2021) (Seim et al., 2010), при этом влияние rs4684677 на GHRLOS еще не определено. В ходе анализа нами была обнаружена интригующая картина ассоциаций. Генетические локус rs4684677 в доминантной и аллельной модели был обратно связан с увеличением z-score ИМТ и может рассматриваться как протективный фактор против увеличения веса в группе инсулиночувствительных лиц с ожирением. В то время как в тех же генетических моделях rs4684677 был достоверно связан с риском развития инсулинорезистентности у детей с ожирением, резистентных к инсулину. Эти результаты свидетельствуют о том, что влияние rs4684677 на признаки, связанные с ожирением, зависит от чувствительности к инсулину. Обестатин имеет неопределенные функции, связанные с массой тела и действием инсулина, на него также могут влиять другие генетические варианты, уровень грелина или многочисленные биологические факторы (Villarreal et al., 2022) (Hassouna et al., 2010). Ассоциация между rs4684677 и содержанием жира в организме была обнаружена Мартином и др. в канадской популяции (Martin et al., 2008). Кроме того, сообщалось, что частота аллеля A rs4684677 была значительно выше у детей и подростков с ожирением из Германии (Hinney et al., 2002). Другое исследование, проведенное среди немецких детей, не выявило ассоциации rs4684677 с ожирением (Gueorguiev et al., 2009). В отличие от наших данных, не было обнаружено ассоциации rs4684677 с инсулином в группе амишей (Steinle et al., 2005), а также с индексом массы тела у пожилых испанцев. (Mora et al., 2015).

Перейдя к локусу rs572169 гена GHSR, наше исследование выявило значимую ассоциацию с предрасположенностью к развитию ожирения. Это наблюдение было согласовано во всех трех генетических моделях, что указывает на устойчивый и последовательный эффект этого варианта. Более того, анализ подгрупп показал, что rs572169 также ассоциирован с повышенным риском инсулинорезистентности, но не с z-score ИМТ, за исключением минорного аллеля T rs572169, который был значительно связан с общим ожирением, z-score ИМТ и инсулинорезистентностью, что позволяет предположить, что аллель T rs572169 является фактором риска для нескольких признаков, связанных с ожирением. Аналогичные результаты были получены в исследовании Den Hoed et al., которые предположили наличие корреляции между аллелем T rs572169 и ИМТ (Den Hoed et al., 2008). В другом исследовании сообщалось об ассоциации rs572169 с активностью инсулина, липопротеинами низкой и очень низкой плотности (Vartiainen et al., 2004). Вместе с тем, исследование, проведенное в Бразилии, показало, что rs572169 не является основным фактором, влияющим на развитие ожирения (Luperini et al., 2015).

Генетический вариант rs7799039 гена LEP, локализованный на 5' конце в промоторной области вблизи сайта связывания транскрипционных факторов (Simonds et al., 2014) (Katsiki et al., 2018), не показал значимой ассоциации с изучаемыми параметрами. Аналогичным образом отсутствие ассоциации было отмечено у бразильских женщин с морбидным ожирением (Luperini et al., 2015), и у египетских детей (Mohamed et al., 2021). Однако, в отличие от наших данных, у детей из северо-восточного региона Бразилии rs7799039 был связан с повышенным риском развития ожирения (Menezes et al., 2022), а также у мексиканских женщин (Méndez-Hernández et al., 2017), и у южноиндийского населения (Dasgupta et al., 2014). Такое расхождение между результатами можно объяснить этническими различиями и различными факторами окружающей среды у исследуемых народов.

Генетический вариант rs1137101 гена *LEPR* не показал значительной ассоциации с риском ожирения или z-score ИМТ. Более того, доминантная и аллельная модели выявили значимые ассоциации с инсулинорезистентностью, а рецессивная модель - нет. Наши результаты могут дать первоначальное объяснение связи между rs1137101 и риском развития диабета 2ого типа (Yang et al., 2016) (Bains et al., 2020). Аналогичным образом вариант rs1137101 был связан с ожирением у пациентов с неконтролируемым диабета 2ого типа (Kasim et al., 2016), insulin, and HOMA-IR (Daghestani et al., 2019). В итальянской популяции rs1137101 был вовлечен в повышение риска ожирения (Ricci et al., 2021). Нами не было выявлено ассоциации с z-score ИМТ, как и у Алмейды с соавторами (Almeida et al., 2018), но у жителей Шри-Ланки rs1137101 был связан с увеличением ИМТ и окружности талии (Illangasekera et al., 2020). С другой стороны, в ряде исследований сообщалось об отсутствии связи с ожирением в различных популяциях, включая кавказцев (Luperini et al., 2015) и мексиканцев (Rojano-Rodriguez et al., 2016).

Действительно, ассоциация между rs4684677, rs572169, rs7799039 и rs1137101 и ожирением была широко изучена, но полученные результаты не совпадают, что может быть объяснено различиями в генетическом составе популяций разных этносов, обусловленными различиями в происхождении, характере миграции и факторах окружающей среды. Другой источник расхождений может быть связан с дизайном исследования, таким как размер выборки, возрастной диапазон, распределение по полу, критерии исключения/включения, методы генотипирования и анализ данных.

Заключение

Наше исследование подтверждает наличие ассоциации между генетическими вариантами генов *GHRL*, *GHSR*, *LEP* и *LEPR* и признаками, связанными с ожирением. Более глубокое понимание сложной генетической основы развития ожирения будет способствовать разработке целенаправленных мероприятий по профилактике и лечению ожирения.

Финансовая поддержка: данное исследование было профинансировано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, грант № FENW-2023-0018.

Благодарности: автор выражает искреннюю благодарность профессору Татьяне Павловне за помощь в разработке дизайна исследования и финансирование проекта. Также выражается благодарность Ольге Бочаровой, Елене Тепляковой и Анжеле Аслановне за неоценимую помощь в наборе исследуемой популяции и проведении биохимического анализа для данного исследования случай-контроль, что имело решающее значение для успешного проведения бинвентаризации.

Список Литература

Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Ликризон С.В. 2023. ожирение и ассоциированные с ним заболевания - проблемные вопросы патогенеза и современные стратегии диагностики и лечения. Актуальные проблемы медицины. Т. 46, № 2 (123–143). DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-2-123-143

Корнеева Е.В., 2014. Роль грелина и лептина в регуляции массы тела у пациентов с метаболическим синдромом. вестник новых медицинских технологий. 21, 36–38. https://doi.org/10.12737/3309

Almeida, S.M., Furtado, J.M., Mascarenhas, P., Ferraz, M.E., Ferreira, J.C., Monteiro, M.P., Vilanova, M., Ferraz, F.P., 2018. Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. Endocrine 60, 466–478. https://doi.org/10.1007/S12020-018-1587-3

Bains, V., Kaur, H., Badaruddoza, B., 2020. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. Gene 754. https://doi.org/10.1016/J.GENE.2020.144846

Caron, A., Lemko, H.M.D., Castorena, C.M., Fujikawa, T., Lee, S., Lord, C.C., Ahmed, N., Lee, C.E., Holland, W.L., Liu, C., Elmquist, J.K., 2018. POMC neurons expressing leptin receptors coordinate metabolic responses to fasting via suppression of leptin levels. Elife 7. https://doi.org/10.7554/ELIFE.33710

Daghestani, Maha H., Daghestani, Mazin H., Daghistani, M.H., Bjørklund, G., Chirumbolo, S., Warsy, A., 2019. The influence of the rs1137101 genotypes of leptin receptor gene on the demographic and metabolic profile of normal Saudi females and those suffering from polycystic ovarian syndrome. BMC Womens. Health 19. https://doi.org/10.1186/S12905-018-0706-X

Dasgupta, S., Salman, M., Siddalingaiah, L.B., Lakshmi, G.L., Xaviour, D., Sreenath, J., 2014. Genetic variants in leptin: Determinants of obesity and leptin levels in South Indian population. Adipocyte 4, 135–140. https://doi.org/10.4161/21623945.2014.975538

de Onis, M., Blössner, M., 2003. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and applications. Int. J. Epidemiol. 32, 518–526. https://doi.org/10.1093/IJE/DYG099

De Onis, M., Onyango, A.W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., Siekmann, J., 2007. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull. World Health Organ. 85, 660–667. https://doi.org/10.2471/BLT.07.043497

Den Hoed, M., Smeets, A.J.P.G., Veldhorst, M.A.B., Nieuwenhuizen, A.G., Bouwman, F.G., Heidema, A.G., Mariman, E.C.M., Westerterp-Plantenga, M.S., Westerterp, K.R., 2008. SNP analyses of postprandial responses in (an)orexigenic hormones and feelings of hunger reveal long-term physiological adaptations to facilitate homeostasis. Int. J. Obes. (Lond). 32, 1790–1798. https://doi.org/10.1038/IJO.2008.195

Espinoza García, A.S., Martínez Moreno, A.G., Reyes Castillo, Z., 2021. The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. Endocrinol. Diabetes y Nutr. (English ed.) 68, 654–663. https://doi.org/10.1016/J.ENDIEN.2020.10.009

Gray, S.M., Page, L.C., Tong, J., 2019. Ghrelin regulation of glucose metabolism. J. Neuroendocrinol. 31, e12705. https://doi.org/10.1111/JNE.12705

Gueorguiev, M., Lecoeur, C., Meyre, D., Benzinou, M., Mein, C.A., Hinney, A., Vatin, V., Weill, J., Heude, B., Hebebrand, J., Grossman, A.B., Korbonits, M., Froguel, P., 2009. Association Studies on Ghrelin and Ghrelin Receptor Gene Polymorphisms With Obesity. Obesity 17, 745–754. https://doi.org/10.1038/OBY.2008.589

Hassouna, R., Zizzari, P., Tolle, V., 2010. The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion, body composition and food intake. J. Neuroendocrinol. 22, 793–804. https://doi.org/10.1111/J.1365-2826.2010.02019.X

Hinney, A., Hoch, A., Geller, F., Schäfer, H., Siegfried, W., Goldschmidt, H., Remschmidt, H., Hebebrand, J., 2002. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. J. Clin. Endocrinol. Metab. 87, 2716–2716. https://doi.org/10.1210/JCEM.87.6.8672

Illangasekera, Y.A., Kumarasiri, P.V.R., Fernando, D.J., Dalton, C.F., 2020. Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. BMC Res. Notes 13. https://doi.org/10.1186/S13104-020-4898-4

Kasim, N.B., Huri, H.Z., Vethakkan, S.R., Ibrahim, L., Abdullah, B.M., 2016. Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus. Biomark. Med. 10, 403–415. https://doi.org/10.2217/BMM-2015-0037

Katsiki, N., Mikhailidis, D.P., Banach, M., 2018. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. Acta Pharmacol. Sin. 39, 1176–1188. https://doi.org/10.1038/APS.2018.40

Luperini, B.C.O., Almeida, D.C., Porto, M.P., Marcondes, J.P.C., Prado, R.P., Rasera, I., Oliveira, M.R.M., Salvadori, D.M.F., 2015. Gene polymorphisms and increased DNA damage in morbidly obese women. Mutat. Res. 776, 111–117. https://doi.org/10.1016/J.MRFMMM.2015.01.004

Mahmoudi, T., Farahani, H., Nobakht, H., Dabiri, R., Zali, M.R., 2016. Genetic Variations in Lep tin and Lep tin Receptor and Susceptibility to Colorectal Cancer and Obesity. Iran. J. cancer Prev. 9, 1–6. https://doi.org/10.17795/IJCP-7013

Martin, G.R., Loredo, J.C., Sun, G., 2008. Lack of association of ghrelin precursor gene variants and percentage body fat or serum lipid profiles. Obesity (Silver Spring). 16, 908–912. https://doi.org/10.1038/OBY.2007.125

Méndez-Hernández, A., Gallegos-Arreola, M.P., Moreno-Macías, H., Espinosa Fematt, J., Pérez-Morales, R., 2017. LEP rs7799039, LEPR rs1137101, and ADIPOQ rs2241766 and 1501299 Polymorphisms Are Associated With Obesity and Chemotherapy Response in Mexican Women With Breast Cancer. Clin. Breast Cancer 17, 453–462. https://doi.org/10.1016/J.CLBC.2017.03.010

Menezes, C.A., Alves-Junior, E.R., de Oliveira Costa, G.N., Dombroski, T.C.D., de Mattos, R.T., de Assis Silva Gomes, J., Rios-Santos, F., 2022. Genetic polymorphisms and plasma concentrations of leptin (rs7799039) and adiponectin (rs17300539) are associated with obesity in children and adolescents. Rev. Paul. Pediatr. 40. https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2021030IN

Mohamed, A.A., Ahmed, H.H., ElSadek, S.M., Mohamed, R.S., El-Amir, R.Y., Salah, W., Sultan, E., El-Hassib, D.M.A., Fouad, H.M., 2021. A study of leptin and its gene 2548 G/A Rs7799039 single-nucleotide polymorphisms in Egyptian children: A single-center experience. Clin. Res. Hepatol.

Gastroenterol. 45. https://doi.org/10.1016/J.CLINRE.2021.101724

Mora, M., Adam, V., Palomera, E., Blesa, S., Díaz, G., Buquet, X., Serra-Prat, M., Martín-Escudero, J.C., Palanca, A., Chaves, J.F., Puig-Domingo, M., 2015. Ghrelin Gene Variants Influence on Metabolic Syndrome Components in Aged Spanish Population. PLoS One 10. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0136931

Müller, T.D., Nogueiras, R., Andermann, M.L., Andrews, Z.B., Anker, S.D., Argente, J., Batterham, R.L., Benoit, S.C., Bowers, C.Y., Broglio, F., Casanueva, F.F., D'Alessio, D., Depoortere, I., Geliebter, A., Ghigo, E., Cole, P.A., Cowley, M., Cummings, D.E., Dagher, A., Diano, S., Dickson, S.L., Diéguez, C., Granata, R., Grill, H.J., Grove, K., Habegger, K.M., Heppner, K., Heiman, M.L., Holsen, L., Holst, B., Inui, A., Jansson, J.O., Kirchner, H., Korbonits, M., Laferrère, B., LeRoux, C.W., Lopez, M., Morin, S., Nakazato, M., Nass, R., Perez-Tilve, D., Pfluger, P.T., Schwartz, T.W., Seeley, R.J., Sleeman, M., Sun, Y., Sussel, L., Tong, J., Thorner, M.O., van der Lely, A.J., van der Ploeg, L.H.T., Zigman, J.M., Kojima, M., Kangawa, K., Smith, R.G., Horvath, T., Tschöp, M.H., 2015. Ghrelin. Mol. Metab. 4, 437–460. https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2015.03.005

Novais, P.F.S., Crisp, A.H., Leandro-Merhi, V.A., Cintra, R.M.G., Rasera, I., Oliveira, M.R.M. de, 2022. Genetic polymorphisms are not associated with energy intake 1 year after Roux-en-Y gastric bypass in women. J. Hum. Nutr. Diet. 35, 739–747. https://doi.org/10.1111/JHN.12984

Ren, K., Sun, J., Liu, L., Yang, Y., Li, H., Wang, Z., Deng, J., Hou, M., Qiu, J., Zhao, W., 2021. TP53-Activated lncRNA GHRLOS Regulates Cell Proliferation, Invasion, and Apoptosis of Non-Small Cell Lung Cancer by Modulating the miR-346/APC Axis. Front. Oncol. 11. https://doi.org/10.3389/FONC.2021.676202/FULL

Reseland, J.E., Haugen, F., Hollung, K., Solvoll, K., Halvorsen, B., Brude, I.R., Nenseter, M.S., Christiansen, E.N., Drevon, C.A., 2001. Reduction of leptin gene expression by dietary polyunsaturated fatty acids. J. Lipid Res. 42, 743–750. https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)31636-9

Ricci, C., Marzocchi, C., Riolo, G., Ciuoli, C., Benenati, N., Bufano, A., Tirone, A., Voglino, C., Vuolo, G., Castagna, M.G., Cantara, S., 2021. The impact of CPT1B rs470117, LEPR rs1137101 and BDNF rs6265 polymorphisms on the risk of developing obesity in an Italian population. Obes. Res. Clin. Pract. 15, 327–333. https://doi.org/10.1016/J.ORCP.2021.06.008

Rojano-Rodriguez, M.E., Beristain-Hernandez, J.L., Zavaleta-Villa, B., Maravilla, P., Romero-Valdovinos, M., Olivo-Diaz, A., 2016. Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients. Hereditas 153. https://doi.org/10.1186/S41065-016-0006-0

Russian Federation - Federal Law No. 323-FZ of 21 November 2011 on Basics of Health Protection of the Citizens in the Russian Federation as amended to 29 December 2015. [WWW Document], n.d. URL https://www.ilo.org/dyn/natlex/natlex4.detail?p_lang=en&p_isn=102297 (accessed 5.3.23).

Safaei, M., Sundararajan, E.A., Driss, M., Boulila, W., Shapi'i, A., 2021. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. Comput. Biol. Med. 136. https://doi.org/10.1016/J.COMPBIOMED.2021.104754

Seim, I., Amorim, L., Walpole, C., Carter, S., Chopin, L.K., Herington, A.C., 2010. Ghrelin gene-related peptides: multifunctional endocrine / autocrine modulators in health and disease. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 37, 125–131. https://doi.org/10.1111/J.1440-1681.2009.05241.X

Shkurat, T.P., Ammar, M., Bocharova, O., Teplyakova, E., Aleksandrova, A., Ali, R., Lipovich, L., 2023. The Role of Genetic Variants in the Long Non-Coding RNA Genes MALAT1 and H19 in the Pathogenesis of Childhood Obesity. Non-Coding RNA 2023, Vol. 9, Page 22 9, 22. https://doi.org/10.3390/NCRNA9020022

Simonds, S.E., Pryor, J.T., Ravussin, E., Greenway, F.L., Dileone, R., Allen, A.M., Bassi, J., Elmquist, J.K., Keogh, J.M., Henning, E., Myers, M.G., Licinio, J., Brown, R.D., Enriori, P.J., O'Rahilly, S., Sternson, S.M., Grove, K.L., Spanswick, D.C., Farooqi, I.S., Cowley, M.A., 2014. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. Cell 159, 1404–1416. https://doi.org/10.1016/J.CELL.2014.10.058

Steinle, N.I., Pollin, T.I., O'Connell, J.R., Mitchell, B.D., Shuldiner, A.R., 2005. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the Old Order Amish. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 6672–6677. https://doi.org/10.1210/JC.2005-0549

Suriyaprom, K., Tungtrongchitr, R., Thawnasom, K., 2014. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome. Diabetol. Metab. Syndr. 6. https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-6

Szentkereszty-Kovács, Z., Fiatal, S., Janka, E.A., Kovács, D., Szegedi, A., Remenyik, É., Törőcsik, D., 2021. Leptin Receptor (rs1137101) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (rs925946) Gene Variants Are Associated with Obesity in the Early- but Not in the Late-Onset Population of Hungarian Psoriatic Patients. Life (Basel, Switzerland) 11. https://doi.org/10.3390/LIFE11101086

Vartiainen, J., Pöykkö, S.M., Räisänen, T., Kesäniemi, Y.A., Ukkola, O., 2004. Sequencing analysis of the ghrelin receptor (growth hormone secretagogue receptor type 1a) gene. Eur. J. Endocrinol. 150, 457–463. https://doi.org/10.1530/EJE.0.1500457

Villarreal, D., Pradhan, G., Zhou, Y., Xue, B., Sun, Y., 2022. Diverse and Complementary Effects of Ghrelin and Obestatin. Biomolecules 12. https://doi.org/10.3390/BIOM12040517

WHO European Regional Obesity Report 2022 [WWW Document], n.d. URL https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747?search-result=true&query=WHO+EUROPEAN+REGIONAL+OBESITY+REPORT+2022&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc (accessed 3.14.23).

World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, 2013. . JAMA 310, 2191–2194. https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.281053

Yang, M.M., Wang, J., Fan, J.J., Ng, T.K., Sun, D.J., Guo, X., Teng, Y., Li, Y.B., 2016. Variations in the Obesity Gene "LEPR" Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. J. Diabetes Res. 2016. https://doi.org/10.1155/2016/5412084

Zhang, J. V., Ren, P.G., Avsian-Kretchmer, O., Luo, C.W., Rauch, R., Klein, C., Hsueh, A.J.W., 2005. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. Science 310, 996–999. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1117255