

ПОЛИМОРФИЗМ Pro12Ala ГЕНА PPARG 2, У ДЕТЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ПРОЯВЛЕНИЕМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**М. Р. Рустамов¹, Л. М. Гарифуллина¹, Ш. Х. Зиядуллаев²**¹Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,
²Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан**Ключевые слова:** дети, абдоминальное ожирение, метаболический синдром, ген PPARG 2, инсулинорезистентность, липидный обмен.**Таянч сўзлар:** болалар, абдоминал семизлик метаболик синдром, PPARG 2 гени, инсулинорезистентлик, липид алмашинуви.**Key words:** children, abdominal obesity, metabolic syndrome, PPARG 2 gene, insulin resistance, lipid metabolism.

Обследовано 70 детей с абдоминальным типом ожирения и 40 детей с нормальной массой тела. Определена частота распределения полиморфизма гена PPARG 2 (rs1801282). Выявлено, что преобладающим генотипом у детей с абдоминальным типом ожирения и проявлениями МС являлся генотип Pro12 Pro (84,2%), а у детей с абдоминальным типом ожирения без метаболических нарушений частота минорного аллеля 12Ala была статистически выше (21,9%) по сравнению с детьми с проявлениями МС, что позволяет отнести данный аллель к протективным по развитию метаболических нарушений. Выявлено достоверное повышение уровня инсулина крови и индекса инсулинорезистентности у детей с абдоминальным типом ожирения как с проявлениями МС, так и без проявлений МС, а также достоверный патологический уровень триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности у детей с генотипом Pro12 Pro.

АБДОМИНАЛ СЕМИЗЛИГИ ВА МЕТАБОЛИК СИНДРОМ БЕЛГИЛАРИ БЎЛГАН БОЛАЛАРДА PPARG 2 ГЕНИ Pro12Ala ПОЛИМОРФИЗМИ**М. Р. Рустамов¹, Л. М. Гарифуллина¹, Ш. Х. Зиядуллаев²**¹Самарканд давлат тиббиёт университети, Самарканд,
²Иммунология ва инсон геномикаси институти, Ўзбекистон Республикаси фанлар Академияси, Тошкент, Ўзбекистон

70 нафар абдоминал семизлиги бўлган ва 40 нафар тана массаси нормал бўлган болалар текширилди. PPARG 2 (rs1801282) гени полиморфизмини тақсимланиш частотаси аниқланди. Абдоминал семизлиги ва МС белгилари бўлган болаларда Pro12 Pro (84,2%) генотипини устунлик қилиши, метаболик синдром белгиларисиз абдоминал семизлиги бўлган болаларда эса 12Ala минор аллелларини частотаси МС белгилари бўлган болаларга нисбатан статистик жиҳатдан юқори (21,9%) эканлиги аниқланди, бу ушбу аллелни метаболик бузилишлар ривожланиши бўйича протективга қиритишга имкон беради. Абдоминал семизлиги бўлган МС белгилари бор болаларда ҳам, МС белгилари бўлмаган болаларда ҳам, қондаги инсулин миқдорини ва инсулинорезистентлик индексини ишончли даражада ошиши, ҳамда, Pro12 Pro генотипли болаларда триглицеридлар ва юқори зичликдаги липопротеид холестерини ишончли патологик даражада эканлигини аниқланди.

Pro12Ala POLYMORPHISM OF PPARG 2 GENE IN CHILDREN WITH ABDOMINAL OBESITY AND METABOLIC SYNDROME MANIFESTATION**M. R. Rustamov¹, L. M. Garifullina¹, Sh. Kh. Ziyadullaev²**¹Samarkand state medical university, Samarkand,
²Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

70 children with abdominal obesity and 40 children with normal body weight were examined. The frequency of distribution of PPARG 2 gene polymorphism (rs1801282) was determined. It was revealed that the predominant genotype in children with abdominal obesity and manifestations of MS was the Pro12 Pro genotype (84.2%), and in children with abdominal obesity without metabolic disorders, the frequency of the minor allele 12Ala was statistically higher (21.9%) compared to children with manifestations of MS. Above mentioned allows us to classify this allele as protective for the developing of metabolic disturbans. A significant increase in the blood insulin level and insulin resistance index was revealed in children with abdominal obesity both with manifestations of MS and without manifestations of MS, as well as a significant pathological level of triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol in children with the Pro12 Pro genotype.

Актуальность проблемы. Проблема детского ожирения и как следствие развития метаболического синдрома на сегодняшний день приобрела статус одной из самых актуальных проблем здравоохранения мирового масштаба. При условии того, что ожирение дебютирует в детском возрасте, риски возникновения избыточного веса и ожирения во взрослом периоде возрастают, а это, в свою очередь, способствует элевации рисков формирования тяжелой коморбидной патологии более чем в 5 раз, что приводит к манифестации так называемого метаболического синдрома [1,2].

Патогенетические механизмы развития ожирения и соответственно метаболического синдрома, непосредственно связаны с патологией метаболизма, который регулируется генетически обусловленными процессами [3, 4]. Примером может служить ген активатора пероксисом PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma), который играет роль в регуляции жизненно важных функций метаболизма в организме человека.

Установлено, что ген PPAR γ , имеющих в своем составе 9 экзонов и 8 интронов, локализуется на хромосоме 3p25. Основная функция гена – кодировка последовательность аминокислот так называемого гамма-ядерного рецептора. Данный рецептор может быть активирован при участии пролифератора пероксисом (PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor), которые играют основную роль при регулировании каскада реакций окисления жирных кислот. Кроме того, доказана влияние PPAR на обмен углеводов, в частности глюкозы, а также на восприимчивость тропных тканей к гормону поджелудочной железы инсулину. Науке известны PPAR γ -1 и PPAR γ -2 изоформы протеина PPAR γ . Доказано, что активизация гена активатора пероксисом (PPAR γ) влияя на дифференцировку клеток жировой ткани, приводят к усилению адипогенетических процессов [5]. Обнаружена плеяда полиморфизмов гена PPAR γ , каждый из них ассоциирован с наличием избыточного веса и ожирения [5,6,7]. С позиций сегодняшнего дня, наиболее изученным полиморфным локусом изоформы PPAR γ -2 вышеуказанного гена является Pro12Ala (rs1801282). В литературе последних лет широко дискутируются данные о частоте генотипов и аллель гена активатора пероксисом (PPAR γ) в различных этнических группах, они являются довольно противоречивыми друг другу [8].

Научные исследования по изучению распространённости данного гена в большинстве связаны с изучением связи со степенью ожирения, а также уровнем патологии углеводного обмена, тогда как отсутствуют работы по изучению вклада данного генного полиморфизма в развитие метаболического синдрома у детей. В связи с выше перечисленным мы поставили перед собой **цель работы:** определить частоту полиморфизма Pro12Ala гена PPAR γ 2 у детей с метаболическим синдромом.

Материал и методы: исследования проведены в условиях РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х. Туракулова (Самаркандский филиал) (Узбекистан), городских поликлиник (Самарканд). Обследовано 70 детей 8-18 лет с абдоминальным ожирением, при среднем возрасте $12,07 \pm 0,56$ года. Группу контроля составили 40 детей аналогичного возраста ($12,19 \pm 0,18$) с массой тела имеющих нормальные показатели, дети не имели хронических заболеваний и острых заболеваний на момент осмотра.

Данные антропометрических исследований получены стандартными методами. Проводили измерение роста-весовых параметров, окружности талии и бедер детей и подростков. Анализ физического развития ребенка проводили при сопоставлении полученных данных с кумулятивными центильными таблицами ВОЗ (возрастной, половой, роста-весовой аспект) [9]. Также рассчитан индекс массы тела (ИМТ).

Полученные антропометрические параметры оценены в соответствии со стандартными отклонениями индекса массы тела (SDS) на основе рекомендаций ВОЗ [9]. Основой постановки диагноза Ожирение послужило определение точки пересечения возраста и ИМТ выше $+2,0$ SDS ИМТ [10].

Выборка 70 детей с абдоминальным ожирением, составивших основную группу имела ИМТ $+2,6$ до $\geq +3$ SDS, т.е. дети имели ИМТ характеризующих ожирение от II-III степени, средние показатели ИМТ составил $33,11 \pm 0,45$ кг/м² средний SDS ИМТ находился в диапазоне $2,89 \pm 0,12$, в контрольной группе ИМТ имел диапазон от $+1,0$ до -1 SDS, при этом ИМТ в среднем составил $19,38 \pm 0,24$ кг/м² при стандартном отклонении SDS ИМТ $0,90 \pm 0,06$ ($p < 0,001$ по сравнению с основной группой).

Всем детям основной выборки был определён ОТ и ОБ, с последующим определением соотношения ОТ/ОБ, что послужило объективным показателем наличия или отсутствия абдоминального ожирения. ОТ был соотнесен с данными процентильных таблиц ОТ относительно гендерной принадлежности и возраста, диагноз ожирения по абдоминальному типу ставился при показателях ОТ, равных 90 перцентилю и выше для соответствующей возрастной градации и гендерной принадлежности [11]. При условии того, что возраст подростка равен 16 лет и выше критерием послужило определение ОТ ≥ 94 см у юношей и ≥ 80 см у

девушек.

Результаты показали, что ОТ состоял в пределах $94,03 \pm 1,02$ см, что было статистически достоверно больше аналогичного показателя в группе контроля $65,21 \pm 0,63$ см ($p < 0,001$). При этом ОБ составил у детей с абдоминальным ожирением ($87,13 \pm 0,98$ см) и от показателей детей группы контроля не отличался ($79,19 \pm 0,88$ см; $p > 0,05$).

Соотношение ОТ/ОБ характеризующих наличие абдоминального ожирения, в среднем составило $1,01 \pm 0,00$ по сравнению с контролем $0,79 \pm 0,01$; $p < 0,001$).

Представленные данные характеризуют достоверные различия по массе тела в исследуемых группах, тогда как возраст, разделение по гендерному признаку, не имело статистических различий (39 (55,7%) мальчиков и 31 (44,3%) девочка в основной группе, и 21 (52,5%) мальчик и 19 (47,5%) девочек в группе контроля).

Измерение артериального давления было проведено методом Короткова, с применением манжет различной длины, соответственно окружности плеча детей. Для постановки диагноза АГ у детей с ожирением были использованы специальные таблицы, основанные на результатах исследований популяции детей, с учетом возраста, пола и роста ребенка [11].

Данные по концентрации глюкозы в плазме периферической крови получены при применении глюкозооксидазного теста при применении набора реактивов GLUCL для лабораторного анализатора Abbott Architect 8000 (Великобритания). Для определения концентрации инсулина в крови оценивали применен иммуноферментный анализатор Cobas e411c набором реактивов и калибраторов Roche Diagnostics ELECSYS Insulin (Франция). Всем больным выполнен стандартный тест на толерантность к глюкозе (ОГТ, нагрузка глюкозой $1,75$ г/кг, не более 75 г) с последующим определением концентрации глюкозы натощак (глюкоза 0') и по прошествии 2 часов после нагрузки (глюкоза 120'). Произведено определение индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле: концентрация инсулина в сыворотке крови натощак (пмоль/л) \times концентрацию глюкозы в крови натощак (ммоль/л)/155. Значения менее 3,2 были приняты за нормативный индекс НОМА-IR.

Изучение липидного спектра сыворотки крови (общее количество триглицеридов, ЛПВП липопротеинов высокой плотности) производилось методом абсорбционной фотометрии на автоматизированной тест-системе биохимического анализатора Cobas Integra 400 plus (Roche, Франция).

Генотипирование по полиморфному локусу Исследование полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 (rs1801282; C>G) проводилось с помощью полимеразной цепной реакции методом аллельной дискриминации. Реакции обратной транскрипции и ПЦР проводились с использованием коммерческих наборов ООО НПФ «Литех» (Российская Федерация)

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере программой Statistica 10. Применялись методы параметрической статистики для показателей с нормальным распределением: рассчитана средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (s), стандартная ошибка среднего (m), относительных величин (частота, %). Для показателей с распределением отличным от нормального применены методы непараметрической статистики с вычислением медианы Me и межквартильного интервала. Статистическая значимость различий по полученным данным рассчитана по критерию Стьюдента (t) с последующим вычислением вероятности ошибки (P). Для генетических исследований вычислялись частоты аллелей и частоты аллельных сочетаний и их соответствие равновесию Харди-Вайнберга по критерию χ^2 с расчетными, отвергая нулевую гипотезу при $P < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение: Возникновение избыточной массы тела и ожирения является следствием совокупности различных модифицируемых и немодифицируемых факторов на фоне генетической предрасположенности, при этом данная предрасположенность носит полигенный характер. Актуальным является поиск именно тех генетических маркеров, которые обуславливают развитие патологии углеводного или липидного обмена на фоне избыточного веса, и способствуют развитию коморбидной патологии.

Результаты молекулярно-генетического исследования в общей выборке детей с абдоминальным ожирением и детьми контрольной группы показали, что полиморфизм Pro12Ala гена PPARG2 имел различия между группами с абдоминальным ожирением и контролем, при этом у детей с нормальными показателями веса показатель частоты минорного аллеля

12 Ala и генотипа A la12 A la был большей (23,8% и 7,5%) по сравнению с детьми с абдоминальным ожирением. У детей с абдоминальным типом ожирения отмечалось преобладание аллеля Pro и генотипа Pro12Pro (85,7% и 74,2%) по сравнению с детьми контрольной группы (76,2% и 60,0%). Следует отметить, что разница частот между двумя группами статистически не различалась. В целом дети с массой тела в пределах нормы имевшие генотипы с минорным аллелем 12Ala составили 40%, по сравнению с детьми имевших абдоминальный тип ожирения у которых генотипы с аллелью 12Ala встречался всего у 25,6%.

Полученные нами данные по группам детей с избыточной массой тела или нормальным весом соотносятся с результатами исследований, проведенных в Российской Федерации Ивлеевой К.Д. (2017) [8], работа которой посвящена сравнительной характеристике аналогичных показателей у детей, имеющих европеоидную и монголоидную расовую принадлежность. Исследования по изучению частоты продемонстрировали, что у детей европеоидной расы с нормальной массой тела генотип Ala 12 Ala составил 6,3%, гетерозиготный генотип Pro 12 Ala - 28,7% и гомозиготный - Pro12Pro - 64,8%, что приближалось к показателям нашей контрольной группы. Показатели детей с абдоминальным ожирением приближались к частоте распределения генотипов детей с ожирением монголоидной расы (2,2% - Ala12Ala, 24,1% - Pro12Ala и Pro12Pro - 73,6%). В исследованиях Ковтун П.О. [12] получены несколько другие данные, где аллель Pro12Pro и Pro12Ala преобладали у детей группы контроля с нормальной массой тела (79% и 18%) по сравнению с детьми имевших сочетание ожирение и АГ (66% и 31% соответственно), следует отметить, что данным автором ассоциации полиморфизмов Pro12Ala (rs1801282) гена активатора пероксисом PPARG, с развитием ожирения и артериальной гипертензии в изучаемой нами когорте детей не были установлены.

Таблица 1.

Частота генотипов и аллелей полиморфизма Pro 12 Ala гена PPARG-2 в изучаемых группах.

Генотипы	Основная группа n=70		Группа контроля n=40		с ²	P	OR	95%CI
	abc	%	abc	%				
Pro12Pro	52	74,2	24	60,0	2,433	0,119	1,926	0,841-4,413
Pro12Ala	16	22,8	13	32,5	1,219	0,270	0,615	0,259-1,462
Ala12Ala	2	2,8	3	7,5	1,265	0,261	0,363	0,058-2,269
Аллели	n=140		n=80					
Pro12	120	85,7	61	76,2	3,127	0,078	1,869	0,929-3,761
12Ala	20	14,3	19	23,8				

Таким образом, у детей с абдоминальным типом ожирения преобладал генотип Pro 12 Pro и аллель Pro 12, что соответствует исследованиям проведенных у детей Китая, где наблюдалась ассоциация носительства данного генотипа с избыточной массой тела и ожирением [13].

Для осуществления поставленной цели, определить полиморфизм гена у детей с МС, мы оценили уровень показателей составляющих МС [14], а именно определение тощаковой глюкозы и определение инсулинорезистентности, а также уровня триглицеридов и ХС ЛПВП, уровень АД. Выявлено что у детей с абдоминальным ожирением в 41,4% случаев отмечалась патология углеводного обмена, в 50% случаев патология липидного обмена и у 22,8% детей наблюдалась АГ I степени.

Согласно полученным данным полный метаболический синдром состоящий из АО и 4 компонентов был диагностирован у 13 детей из 70 детей основной выборки (18,6%), АО + 3 компонента диагностировано у 14 детей (20%), и у 11 (15,7%) детей был диагностирован неполный метаболический синдром который состоял из АО и 2 компонентов МС. У 21 ребенка (30%) наблюдалось сочетание АО с 1 компонентом МС и у 11 (15,7%) детей отсутствовали признаки патологии липидного или углеводного обмена. Таким образом, была сформирована группа детей с МС, состоящая из детей, имеющих полный и неполный МС – у 38 детей и подростков (54,2% из основной когорты из 70 детей).

Основываясь на результатах сравнительного анализа среди детей с наличием или отсутствием метаболического синдрома, установлено, что генотип Pro12Pro полиморфизма Pro12Ala гена PPARG-2 статистически преобладал у детей с МС - 84,2% по сравнению с

Таблица 2.

Частота генотипов и аллелей полиморфизма Pro12Ala гена PPARG-2 в изучаемых группах детей в зависимости от наличия метаболического синдрома.

Признаки	Дети с МС n=38		Дети без МС n=32		c ²	P	OR	95%CI
	abc	%	abc	%				
Генотипы								
Pro12Pro	32	84,2	20	62,5	4,286	0,039	3,200	1,036-9,887
Pro12Ala	6	15,7	10	31,2	2,355	0,125	0,412	0,131-1,301
Ala12Ala	0	0	2	6,25	2,445	0,118	-	-
Аллели	n=76		n=64					
Pro12	70	92,1	50	78,1	5,546	0,019	3,267	1,175-9,086
12Ala	6	7,9	14	21,9				

детьми не имевших данный синдром - 62,5% (c²=4,286, p=0,039, OR=3,200, 95%CI=1,036-9,887). Также и аллель Pro12 имел статистически достоверную разницу по сравнению с детьми не имевших признаки МС - 92,1% против 78,1% (c²=5,546, p=0,019, OR=3,267, 95%CI=1,175-9,086). Данные показатели являлись подтверждением результатов полученными Бирюковой Е.В. (2009) [15] которая установила ассоциацию генотипа Pro12Pro и аллеля Pro12 с ожирением детей и подростков по абдоминальному типу, а также высоким риском возникновения у таких детей метаболического синдрома.

Обращает на себя внимание более высокая частота аллеля 12Ala у детей с абдоминальным ожирением и отсутствием МС - 21,9% против 7,9% (c²=5,546, p=0,019, OR=3,267, 95%CI=1,175-9,086), что возможно является протективным аллелем по отношению развития метаболических нарушений. Данный факт подтверждается наличием когорты людей страдающих ожирением но не имеющих метаболические нарушения. У детей Китая данный аллель также являлся протективным в отношении развития ожирения и его метаболических осложнений [16].

На современном этапе наличие сопряженности полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 с повышенным риском возникновения у детей и подростков сахарного диабета 2-го типа и инсулинорезистентности изучена исследователем из Токийского Университета С.Г. Yen [17]. По результатам исследования обнародованы данные, свидетельствующие о высоком уровне инсулинорезистентности, формировании ожирения тяжелой степени, дислипидемий и артериальной гипертензией среди респондентов гомозиготных по аллелю Pro12 гена PPARG. Также данная когорта пациентов – носителей аллеля Pro12 имела в 20% случаев чаще страдала сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с носителями аллеля 12Ala гена PPARG [18].

Вышеуказанное послужило поводом для изучения среднего уровня углеводного обмена и липидного спектра изучаемых нами детей и подростков в зависимости от распределения генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 (табл. 3).

Таблица 3.

Показатели углеводного обмена и липидного спектра у детей с ожирением по абдоминальному типу и наличием метаболического синдрома в зависимости от распределения генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2.

Показатели	Дети с МС (n=38)		Дети без МС (n=32)	
	Pro12Pro n=32	Pro12Ala и Ala12Ala n=6	Pro12Pro n=20	Pro12Ala и Ala12Ala n=12
Глюкоза натощак; ммоль/л	5,06±0,11	4,99±0,12	4,82±0,10	4,68±0,10
Глюкоза через 120′после нагрузки	7,87±0,18	7,53±0,10	7,19±0,12	7,08±0,09
Гликированный гемоглобин (HbA1c ;%)	6,13±0,09	5,28±0,08	5,05±0,04	5,01±0,12
Инсулин (пмоль/л)	67,31±1,24*	47,14±1,16	51,12±1,26*	39,46±0,41
Индекс ИР НОМА _R (ус. ед)	2,36±0,12*	1,61±0,19	1,58±0,14	1,44±0,01
Триглицериды; ммоль/л	1,52±0,11*	1,15±0,08	1,37±0,06*	1,11±0,05
Общий ХС; ммоль/л	4,97±0,21	3,96±0,17	3,71±0,19	3,69±0,13
ХС ЛПВП; ммоль/л	0,99±0,01*	1,08±0,02	1,03±0,01*	1,10±0,02
ХС ЛПНП; ммоль/л	4,57±0,21	4,08±0,11	4,12±0,11	3,87±0,07

Примечание: достоверность различия p<0,01 по сравнению с группой с генотипами Pro12Ala и Ala12Ala.

Данные представленные в таблице характеризуют наибольшую патологию углеводного и липидного обмена у детей имеющих признаки МС и генотип Pro12Pro, как в отношении уровня тощачевой глюкозы $5,06 \pm 0,11$ ммоль/л ($4,99 \pm 0,12$ ммоль в группе с генотипами Pro12Ala и Ala12Ala), так и уровня глюкозы через 2 часа после нагрузки $7,87 \pm 0,18$ ммоль/л ($7,53 \pm 0,10$ ммоль/л в группе сравнения), гликированного гемоглобина - $6,13 \pm 0,09\%$ ($5,28 \pm 0,08\%$ в группе сравнения). Следует отметить, что достоверной разницы между проверяемым нами генотипами идентифицировать не удалось.

Установлено, что статистически значимая разница между генотипом Pro12Pro и генотипами Pro12Ala и Ala12Ala имеет место по показателям концентрации иммунореактивного инсулина $67,31 \pm 1,24$ пмоль/л и $47,14 \pm 1,16$ пмоль/л ($p < 0,01$) у детей с проявлениями МС. Аналогичная достоверная разница наблюдалась и у детей с абдоминальным ожирением но без проявлений МС, $51,12 \pm 1,26$ пмоль/л у детей с генотипом Pro12Pro и $39,46 \pm 0,41$ пмоль/л у детей с генотипами Pro12Ala и Ala12Ala ($p < 0,01$).

Соответственно высокому уровню инсулина у детей с абдоминальным ожирением и проявлениями МС показатель инсулинорезистентности НОМА R был достоверно выше у детей с генотипом Pro12Pro - $2,36 \pm 0,12$ ус. ед ($1,61 \pm 0,19$ ус. ед у детей с генотипами Pro12Ala и Ala12Ala, $p < 0,01$).

Как видно из представленной таблицы уровень триглицеридов у детей с гомозиготным генотипом Pro12Pro был достоверно большим по сравнению с гетерозиготным вариантом Pro12Ala и гомозиготным Ala12Ala как в группе детей с проявлениями МС ($1,52 \pm 0,11$ ммоль/л и $1,15 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно, $p < 0,01$), так и у детей с абдоминальным ожирением но с без проявлений МС ($1,37 \pm 0,06$ ммоль/л и $1,11 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно, $p < 0,01$).

Таким образом, наша работа по изучению и анализу ассоциации полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 с нарушениями углеводного обмена подтвердили взаимосвязь развития инсулинорезистентности у детей с генотипом Pro12Pro и аллелем Pro12 у детей с метаболическим синдромом. данные работы явились подтверждением исследованиям проведенными Бондарем И.А. (2014) [19] у больных с СД II типа, который выявил ассоциацию аллеля 12Pro полиморфного маркера rs1801284 гена изоформы PPARG-2 гена активатора пероксисом с развитием заболевания.

В свою очередь работы по определению взаимосвязи полиморфизма гена PPARG-2 с параметрами липидного спектра сыворотки крови немногочисленны, а их результаты во многом противоречат друг другу. К примеру исследования, проведенные среди когорты здоровых детей в Мехико и Веракрус (Мексика), показали убедительные данные о наличии стойкой ассоциации минорного аллеля 12Ala гена PPARG с увеличением концентрации общего холестерина и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности [22]. Тогда как в исследованиях у жителей Финляндии носители аллеля 12Ala имели значимо высокий уровень липопротеидов высокой плотности и уровень триглицеридов в пределах референсных значений, а носители аллеля Pro 12 высокий уровень триглицеридов и низкий уровень ХС ЛПВП [18].

Заключение: таким образом в нашем исследовании генотип Pro 12 Pro полиморфизма Pro 12 Ala гена изоформы PPARG-2 гена активатора пероксисом был непосредственно ассоциирован с формированием у детей и подростков метаболического синдрома на фоне абдоминального ожирения.

Преобладающим генотипом у детей с абдоминальным типом ожирения и проявлениями МС являлся Pro12 Pro (84,2%), а у детей с абдоминальным типом ожирения без метаболических нарушений частота минорного аллеля 12Ala была статистически выше (21,9%) по сравнению с детьми с проявлениями МС, что позволяет отнести данный аллель к протективным по развитию метаболических нарушений.

Носители генотипа Pro12Pro более подвержены развитию метаболических нарушений на фоне абдоминального ожирения, что выразилось в развитии инсулинорезистентности, повышении триглицеридов крови и снижении холестерина липопротеидов высокой плотности.

Проведение медико-генетических исследований у детей с абдоминальным ожирением играет важную роль в прогнозе развития метаболических нарушений, и раннем выявлении

осложнений абдоминального ожирения, разработке персонифицированной профилактики и лечения.

Использованная литература:

1. Панасенко Л.М., Нефедова Ж.В., Карцева Т.В., Черепанова М.И. Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(2): 125–132. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–125–132
2. Higgins V., Adeli K.. Pediatric metabolic syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *EJIFCC* 28(1), 25–42 (2017)
3. Убайдуллаева С.А., Мехмонова С.У. Роль генных ассоциаций в развитии ожирения у детей // *Медицина: теория и практика. Том 4. Спецвыпуск. 2019. ISSN 2658-4190.*
4. Heinze S., Ball G.D., Kuk J.L. Variations in the prevalence and predictors of prevalent metabolically healthy obesity in adolescents. *Pediatr. Obes.* 11(5), 425–433 (2016).
5. Хасанова К.Б., Медведева М.С., Валеева Е.В., Родыгина Ж.А., Киселева Т.А., Валеева Ф.В. Роль полиморфизма rs1801282 гена PPARG в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения. *Consilium Medicum.* 2022;24(4):266–270. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201672
6. Albala C., Santos J.L., Cifuentes M., Villarroel A.C., Lera L., Liberman C., Angel B., Pérez-Bravo F. Intestinal FABP2 A54T Polymorphism: Association with Insulin-Resistance and Obesity in Women // *Obes. Res.* 2004. Vol. 12, № 2. P. 340–345.
7. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В., Косовцева А.С. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия: результаты поперечного исследования // *Вопр. соврем. педиатрии.* 2017. Т. 16, № 6. С. 509–515. DOI: 10.15690/VSP.V16I6.1824.
8. Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Шенеман Е.А., Аюрова Ж.Г., Бальжиева В.В., Новикова Е.А., Бугун О.В., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Протективный эффект G-аллеля полиморфизма PPARG2 rs1801282 в отношении избыточной массы тела и ожирения у подростков-монголоидов // *Журн. мед.-биол. исследований.* 2019. Т. 7, № 4. С. 452–463. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.452
9. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень № 311. Январь 2022 г. Электронный ресурс: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
10. Петеркова А.В., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В. и др. Ожирение у детей. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 77 с.
11. Национальные клинические рекомендации. Всероссийского научного общества кардиологов. Москва 2009. с 528.
12. Ковтун О. П., Устюжанина М. А. Полиморфизм генов PPARG (P12A), APOA1 (G75A) и APOE (C112A и A158C) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай–контроль». *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (4): 307–315. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1924)
13. Fu M., Chen H., Li X. et al. Association of Pro12Ala variant in peroxisome proliferator "activated receptor" gamma 2 gene with type 2 diabetes mellitus // *Chinese J. Med. Gen.* – 2002. – Vol. 19(3). – P. 234–238.
14. Захарова И.Н., Малявская С.И., Творогова Т.М., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А., Пшеничникова И.И. Метаболический синдром у детей и подростков. Определение. Критерии диагностики // *Медицинский совет.* №16, 2016, С. 103-109.
15. Бирюкова Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 314 с
16. Wang X, Liu J, Ouyang Y, et al. The association between the Pro12Ala variant in the PPAR2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One.* 2013;8(8):e71985. doi: 10.1371/journal.pone.0071985
17. Yen C.J., Beamer B.A., Negri C. et al. Molecular scanning of the human Peroxisome proliferator activated receptor g (hPPARg) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPARg2 missense mutation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 241. – P. 270–274
18. Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M. et al. A Pro12Ala substitution in PPARg2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity // *Nat. Genet.* – 1998. – No. 20. – P. 284–287
19. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфного маркера rs1801282 гена PPARG Pro12Ala с сахарным диабетом IIго типа в Новосибирской области и других популяциях // *Сибирский медицинский журнал,* 2014, Том 29, № 2, с. 75-78
20. Stryjecki S., Peralta-Romero J., Alyass A., Karam-Araujo R., Suarez F., Gomez-Zamudio J., Burguete-Garcia A., Cruz M., Meyre D. Association Between PPAR-γ2 Pro12Ala Genotype and Insulin Resistance Is Modified by Circulating Lipids in Mexican Children // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. Art. № 24472