

СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ И МИОКИНОВ В КРОВИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ rs662 ГЕНА ПАРАОКСОНАЗЫ-1



© А.В. Шестопалов^{1,2,3}, В.В. Давыдов^{1,2*}, Г.Ц. Туманян⁴, Е.Д. Теплякова⁴, Т.П. Шкурят⁵, Е.В. Машкина⁵, М.А. Шкурят^{5,6}, А.М. Гапонов⁷, О.В. Борисенко¹, С.А. Румянцев^{1,2}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

⁴Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁵Южный Федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁶ООО «Наука», Ростов-на-Дону, Россия

⁷Научно-исследовательский институт Общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Среди многочисленных причин ожирения особое место занимают генетические факторы. Очевидная роль среди них принадлежит генетическому полиморфизму ферментов метаболизма липидов, и в том числе параоксоназе-1 (PON-1). До настоящего времени остается неясным характер взаимоотношения полиморфизма *PON-1* и состояния эндокринной функции мезенхимальных тканей. Его изучение позволит пролить свет на тонкие механизмы развития ожирения в детском и подростковом возрасте.

ЦЕЛЬ. Изучение взаимосвязи полиморфизма *PON-1* (rs662) с характером сдвигов в содержании адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У 100 здоровых детей и подростков разного пола и 89 их сверстников с ожирением было проведено генетическое исследование по оценке однонуклеотидного полиморфизма гена *PON-1* (rs662). В сыворотке крови проводилось определение общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, триацилглицеролов, глюкозы и активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы) фотометрическими методами, а также лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миостатина, FGF21, остеокина, онкостатина и инсулина методом мультиплексного ИФА, аспросина — иммуноферментным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У гомозигот по аллели Arg192/Arg ограничивается развитие осложнений ожирения у мальчиков и предупреждается их возникновение у девочек. При других вариантах генотипа *PON-1* (генотипы Gln192/Gln и Gln192/Arg) в организме девочек формируются защитные механизмы, направленные на предупреждение осложнений при ожирении и их выраженности. У мальчиков с генотипом Gln192/Gln при ожирении выявляются более выраженные сдвиги со стороны показателей липидного обмена, проявления альтерации и увеличение массы жировой ткани, а у детей и подростков с гетерозиготным генотипом Gln192/Arg, усиливаются процессы атерогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полиморфизм гена параоксоназы (rs662) вносит вклад в появление гендерных различий в изменении содержания в крови адипокинов и миокинов при ожирении в детском и подростковом возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; дети и подростки; однонуклеотидный полиморфизм; параоксоназа; адипокины; миокины.

THE CONTENT OF ADIPOKINES AND MYOKINES IN THE BLOOD OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIFFERENT GENOTYPES ACCORDING TO THE POLYMORPHISM rs662 OF THE PARAOXONASE-1 GENE

© Alexander V. Shestopalov^{1,2,3}, Vadim V. Davydov^{1,2*}, Genrik T. Tumanyan⁴, Elena D. Teplyakova⁴, Tatiana P. Shkurat⁵, Elena V. Mashkina⁵, Mikhail A. Shkurat^{5,6}, Andrey M. Gaponov⁷, Olga V. Borisenko¹, Sergey A. Roumiantsev^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

⁴Rostov State Medical University, Rostov-na-Donu, Russia

⁵Southern Federal University, Rostov-na-Donu, Russia

⁶Limited Liability company "Nauka", Rostov-na-Donu, Russia

⁷Research Institute of General Reanimatology named after V.A.Negovsky, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

BACKGROUND. Among the many causes of obesity, genetic factors occupy a special place. An obvious role among them belongs to the genetic polymorphism of lipid metabolism enzymes, including paraoxonase-1 (PON-1). Until now, the character

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Received: 19.06.2023. Accepted: 25.08.2023.

Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20. – №3. – С. 227-236

doi: <https://doi.org/10.14341/omet13006>

Obesity and metabolism. 2023;20(3):227-236



of the relationship between *PON-1* polymorphism and the state of the endocrine function of mesenchymal tissues remains unclear. Its study will clarify the subtle mechanisms of the development of obesity in childhood and adolescence.

AIM. The aim of the study was to investigate the relationship between *PON-1* polymorphism (rs662) and changes in the content of adipokines, myokines, and blood lipid metabolism in children and adolescents of different sexes with obesity.

MATERIALS AND METHODS. In 100 healthy children and adolescents of different sexes and 89 of their peers with obesity, a genetic study was conducted to assess the single nucleotide polymorphism of the *PAO-1* (rs662) genes. In blood serum, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, triacylglycerols, glucose and aminotransferase activity (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase) were determined by photometric methods, as well as leptin, adiponectin, resistin, apelin, irisin, adipisin, myostatin, FGF21, osteocrine, oncostatin and insulin — by multiplex ELISA, and asprosin — by ELISA ones.

RESULTS. The patients with the homozygous Arg192/Arg allele, the development of complications of obesity in boys is limited and their occurrence in girls is prevented. In other variants of *PON-1* polymorphism (Gln192/Gln and Gln192/Arg genotypes), protective mechanisms are formed in the body of girls aimed at preventing complications in obesity. In boys with the Gln192/Gln genotype, obesity reveals more pronounced shifts in lipid metabolism, manifestations of alteration and an increase in the mass of adipose tissue, and in boys-carriers of the heterozygous Gln192/Arg allele, atherogenesis processes increase.

CONCLUSION. Polymorphism of the paraoxonase-1 gene (rs662) contributes to the appearance of gender differences in changes in the content of adipokines and myokines in the blood during obesity in childhood and adolescence.

KEYWORDS: obesity; children and adolescents; single nucleotide polymorphism; paraoxonase; adipokines; myokines.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время отмечается существенный рост ожирения у детей и подростков в развитых странах [1, 2]. Это формирует негативную тенденцию к повышению заболеваемости патологией сердечно-сосудистой системы в зрелом и пожилом возрасте и, как следствие того, увеличению инвалидизации и смертности населения от их осложнений [3, 4]. Среди многочисленных причин ожирения особое место занимают генетические факторы. К настоящему времени установлено более 100 генов, которые связаны с ожирением [5–7]. Очевидная роль среди них принадлежит генетическому полиморфизму ферментов, участвующих в метаболизме липидов, к числу которых относятся печеночная триацилглицероллипаза и липопротеинлипаза, а также параоксоназа-1 (*PON-1*) имеющие тканеспецифическую локализацию в организме [6, 8–11]. Экспрессия различных вариантов гена *PON-1* (полиморфизм rs662) сопровождается изменением активности параоксоназы в крови [12].

Этот фермент синтезируется в печени, откуда поступает в кровь. В крови его активность существенно выше, чем в тканях. Здесь он циркулирует в связанном с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) состоянии. Фермент проявляет лактоназную, пероксидазную и арилэстеразную активность. Он принимает участие в распаде перекисей липидов, в том числе содержащихся в составе ЛПВП. Параоксоназа катализирует гидролиз триацилглицеролов (ТАГ) в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). С подобными свойствами связаны его антиоксидантный эффект, а также противовоспалительное и антисклеротическое действие [12, 13].

Ген параоксоназы содержится в длинном плече 7 хромосомы. Ген *PON-1* активируется под влиянием PPAR-γ. Его полиморфизм rs662 оказывает существенное влияние на ферментативную активность. Установлены следующие варианты генотипа: гомозиготные Gln192Gln и Arg192Arg, а также гетерозиготный — Gln192Arg. Замена Gln192 на Arg в полипептидной цепи сопровождается повышением каталитической активности фермента. Генотип Gln192Arg является маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклеротических поражений [10, 12].

Вместе с тем до настоящего времени все еще остается неясным характер взаимоотношения полиморфизма *PON-1* с показателями липидного обмена и эндокринной функцией мезенхимальных тканей в детском и подростковом возрасте. Их всестороннее изучение позволит разработать новые подходы к оценке прогноза, диагностике и профилактике ожирения на раннем этапе его развития.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь полиморфизма *PON-1* (rs662) с характером сдвигов в содержании адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследования проводились в 2019–2020 гг. В них были включены дети и подростки, которые обратились в Детскую городскую поликлинику №1 г. Ростова-на-Дону с целью очередной плановой диспансеризации.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Обследованы дети и подростки с алиментарно-конституциональным ожирением разной степени, находившиеся на диспансерном учете с установленным диагнозом. Группой сравнения были здоровые дети и подростки без ожирения.

Критерии включения в обе группы: возраст от 10 до 18 лет, отсутствие приема антибиотиков, пробиотических и пребиотических препаратов в течение 3 мес до включения в исследование.

Критерии исключения из обеих групп: тяжелые соматические заболевания (хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность), заболевания желудочно-кишечного тракта (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), любое заболевание в острой форме. Дополнительным критерием включения в группу наблюдения была величина SDS IMT >2,0, установленный диагноз — алиментарно-конституциональное ожирение I–III степени.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка участников исследования была случайной.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное.

Описание медицинского вмешательства

У обследованных детей и подростков проводилось генетическое исследование по оценке однонуклеотидного полиморфизма гена *PON-1* (rs662), анализ крови.

Методы

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов крови с помощью метода термокоагуляции с использованием набора реактивов Lytech (Россия). Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена *PON-1* (Gln192 Arg) изучалось с использованием SNP-Express reagent kit Lytech (Россия) с помощью ПЦР. Продукты амплификации фракционировались при помощи горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле. Обследуемые подразделялись на три подгруппы в зависимости от выявленного генотипа по полиморфизму *PON-1* (rs662).

Биохимические показатели (общий холестерол (ОХЛ), холестерол ЛПВП (ХЛ-ЛПВП), холестерол ЛПНП (ХЛ-ЛПНП), холестерол ЛПОНП (ХЛ-ЛПОНП), ТАГ) исследовались фотометрическим методом на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония) наборами реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Количественный анализ лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миоистатина, FGF21, остеокина, онкостатина и инсулина выполнялся методом мультиплексного ИФА на анализаторе Magpix (BioRad, США) согласно рекомендациям фирмы производителя с использованием наборов фирмы Milliplex: Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 и Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2. Концентрация аспросина определялась методом ИФА при помощи тест-системы ELISA KitForAsprosin (Cloud-Clone, США).

Индекс НОМА рассчитывался по формуле:

гликемия натощак (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл)/22,5.

Критерием инсулинорезистентности служило повышение индекса НОМА более 2,7. Атерогенность сыворотки крови оценивалась согласно рекомендациям Нацио-

нальной программы по холестерину NCEP ATPIII.

В сыворотке крови определялась также активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовалась статистическая программа R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Сравнение частоты встречаемости разных генотипов *PON-1* проводили с использованием точного критерия Фишера.

Нормальность распределения полученных результатов исследования при помощи теста Шапиро–Уилка. Ввиду отсутствия нормального распределения данные были представлены в виде медианы [Q1; Q4]. Сравнительный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение научно-исследовательской работы было одобрено ЛНЭК ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (протокол №186 от 26.06.2019). Получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было исследовано 189 детей и подростков: 89 с ожирением и 100 здоровых (табл. 1). Проведенные исследования показали, что у здоровых детей выявляется полиморфизм гена *PON-1*, примерно в одинаковой мере у мальчиков и у девочек (табл. 1). При этом обращает на себя внимание тот факт, что реже других встречается гомозиготный вариант генотипа Arg192/Arg ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация характерна и для детей и подростков с ожирением. Но у мальчиков с ожирением подобная форма генотипа встречается значительно чаще, чем у девочек.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, при разных аллельных вариантах гена *PON-1* у здоровых мальчиков не выявляется различий в содержании адипокинов и миокинов в крови, а также величины SDS ИМТ.

Таблица 1. Результаты генотипирования однонуклеотидного полиморфизма гена *PON-1* у здоровых и больных ожирением детей и подростков

Table 1. Results of genotyping of single nucleotide polymorphism of the *PON-1* in healthy and obese children and adolescents

Генотип	Контроль (здоровые) (n=100)		P	Ожирение (n=89)		P
	мальчики (n=61)	девочки (n=39)		мальчики (n=38)	девочки (n=51)	
Gln192/Gln	50,8%	43,6%	$p > 0,05$	21,05%	49,0%	0,008
Gln192/Arg	39,3%	48,7%	$p > 0,05$	57,9%*	45,1%	$p > 0,05$
Arg192/Arg	9,8%†	7,7%†	$p > 0,05$	21,05%†	5,9%†	0,049

Примечание. p — сравнение частоты встречаемости данного генотипа у мальчиков и девочек в исследуемой группе (контроль или ожирение); * — статистически значимые различия распространения данного генотипа с распространением генотипа Gln192/Gln в исследуемой группе ($p < 0,05$); † — статистически значимые различия распространения данного генотипа с распространением генотипа Gln192/Arg в исследуемой группе детей и подростков ($p < 0,05$).

Note. p — comparison of the occurrence of this genotype in boys and girls in the examined group (control or obesity); * — statistically significant differences in the distribution of this genotype compared to the distribution of the Gln192/Gln genotype in the study group ($p < 0,05$); † — statistically significant differences in the distribution of this genotype compared to the distribution of the Gln192/Arg genotype in the examined group of children and adolescents ($p < 0,05$).

Таблица 2. Результаты обследования здоровых и больных с ожирением мальчиков различными генотипами *PON-1*
Table 2. Results of examination of healthy and obese boys with different *PON-1* genotypes

Группа	Контроль (здоровые)			Ожирение			
	Генотип	Gln192/Gln n 31	Gln192/Arg n 24	Arg192/Arg n 6	Gln192/Gln n 8	Gln192/Arg n 22	Arg192/Arg n 8
SDS ИМТ		0,8 [0,39; 1,2]	0,9 [0,7; 1,4]	0,9 [0,4; 1,8]	2,9 [2,5; 3,2] P1<0,001 P6=0,003	2,6 [2,4; 2,9] P2<0,001	2,76 [2,43; 3,3] P3=0,002
Адипокины							
Лептин (пг/мл)		2,3 [1,5; 4,6]	2,1 [1,2; 2,9]	3,2 [1,8; 3,6]	18,8 [14,9; 1,9] P1<0,001 P6=0,018	19,0 [15,0; 19] P2<0,001	21,0 [19; 24,1] P3<0,001
Адипонектин (мкг/мл)		21,6 [16,7; 39,3]	25,4 [16,4; 48,9]	21,4 [16,4; 35,5]	16,7 [14,2; 23,7] P6=0,004	223 [16,7; 29,7]	34,5 [17,9; 43,0]
Резистин (нг/мл)		25,3 [15,9; 65,0]	67,6 [20,0; 12,4]	62,2 [20; 104,9]	56,3 [28,9; 136,4] P1=0,012	39,8 [27,5; 53,9]	67,4 [35,6; 117,2]
Апелин (пг/мл)		36 [17; 58]	36 [21; 44]	34 [23,8; 42]	21,7 [16; 45,7] P6<0,001	19,2 [16,3; 117]	18,9 [16; 32,2]
Аспросин (нг/мл)		0,29 [0; 0,64]	0,5 [0; 0,71]	1,76 [0,39; 2]	0,3 [0,04; 0,6]	0,11 [0; 0,5]	0,31 [0; 0,39]
Миокины							
FGF21 (нг/мл)		15 [10; 19]	14,5 [10; 18,7]	8 [5,2; 16]	18,8 [18,4; 44] P1=0,04 P6=0,046	18,4 [9,5; 30]	19,8 [9,5; 45]
Ирисин (нг/мл)		244 [114,5; 244]	140,5 [87,5; 244]	152 [98; 233]	208,4 [92,5; 336,4]	215,5 [101,2; 293,4] P2=0,012	187,1 [122; 256,5]
Адипсин (мкг/мл)		2,6 [2,2; 3,9]	2,3 [1,5; 3,8]	3,5 [2,0; 5,0]	4,4 [4,4; 5,4] P1=0,002 P4=0,015 P6=0,039	3,3 [2,9; 4,3] P2=0,043	3,5 [2,2; 4,6]
Миостатин (нг/мл)		488 [262,5; 488]	337 [288; 488]	488 [374,7; 488]	362,1 [236,1; 488,3]	361,1 [267,3; 488,3]	374,2 [339,4; 462,8]
Онкостатин (пг/мл)		11 [7,5; 16,5]	11,5 [7; 23,2]	10 [8,5; 13,7]	10 [7,3; 16,5]	9,5 [7; 18,7]	8 [6; 12,3]
Остеокрин (нг/мл)		93 [61; 108]	86,5 [65; 97]	69 [48,7; 101]	68,9 [53; 94] P6=0,002	70,6 [52; 111]	99,3 [66; 177]
Данные клинических лабораторных исследований							
Глюкоза (ммоль/л)		3,4 [2,9; 3,8]	3,5 [3,1; 3,9]	3,2 [3; 3,7]	4,4 [3,4; 4,7] P1<0,001	4,5 [4,2; 4,8] P2<0,001	3,96 [3,1; 4,2]
Инсулин (нг/мл)		11,2 [9; 16,9]	12,9 [9,6; 19,1]	9,5 [8,4; 14,1]	33,5 [22,6; 39,2] P1<0,001	28,2 [18,3; 45,6] P2<0,001	24,7 [20,6; 36,6] P3=0,006
Индекс НОМА		1,7 [1,3; 2,4]	2 [1,4; 2,8]	1,4 [0,96; 2,2]	5,9 [4,6; 7,4] P1<0,001	5,6 [3,5; 8,5] P2<0,001	3,9 [3,3; 5,1] P3=0,041
АЛТ (Е/л)		13,8 [10,5; 17,7]	13,7 [9,9; 17,6]	12,6 [12,1; 20,1]	23,4 [13,7; 26,9] P1=0,043	20 [13,4; 26,9] P2=0,022	29,1 [20; 34,6]
АСТ (Е/л)		22,4 [19,6; 27,2]	24,8 [22,15; 26,8]	27,2 [22,1; 32,7]	25,2 [22,3; 28,9]	25,8 [23,6; 29,4]	29,8 [23,7; 32,9]
ОХЛ (ммоль/л)		3,9 [3,3; 4,6]	3,9 [3,6; 4,3]	4,6 [4,1; 5,2]	3,9 [3,4; 4,1] P5=0,018	3,9 [3,7; 4,4]	4,6 [3,97; 5,0]
ХЛ-ЛПВП (ммоль/л)		1,3 [1,0; 1,4]	1,4 [1,2; 1,5]	1,3 [1,2; 1,4]	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,99; 1,2] P2=0,01	1,2 [1,1; 1,2]
ХЛ-ЛПНП (ммоль/л)		2,4 [1,9; 2,8]	2,2 [2,0; 2,7]	3,0 [2,2; 3,6]	2,0 [1,7; 2,3] P5=0,014	2,0 [1,8; 2,4]	2,7 [2,2; 2,9]
ХЛ-ЛПОНП (ммоль/л)		0,4 [0,2; 0,5]	0,3 [0,2; 0,6]	0,4 [0,2; 0,6]	0,5 [0,5; 0,7] P1=0,01	0,6 [0,5; 0,8] P2=0,002	0,6 [0,6; 1,0] P3=0,039
ТАГ (ммоль/л)		0,8 [0,5; 1,1]	0,6 [0,5; 1,1]	0,9 [0,5; 1,2]	1,1 [1,0; 1,4] P1=0,009	1,3 [1,0; 1,6] P2=0,002	1,3 [1,1; 1,9] P3=0,038
Коэфф. атерогенности		2,2 [1,7; 2,6]	1,8 [1,6; 2,2]	2,4 [1,96; 3,0]	2,2 [1,8; 2,7]	2,4 [2,1; 3,2] P2=0,003	2,8 [2,3; 3,0]

Примечание. Статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$):

P1 — у мальчиков с ожирением к группе здоровых мальчиков с генотипом Gln192/Gln; P2 — у мальчиков с ожирением к группе здоровых мальчиков с генотипом Gln192/Arg; P3 — у мальчиков с ожирением к группе здоровых мальчиков с генотипом Arg192/Arg; P4 — у мальчиков с ожирением с генотипом Gln192/Gln к мальчи́кам с ожирением с генотипом Gln192/Arg; P5 — у мальчиков с ожирением с генотипом Gln192/Gln к мальчи́кам с ожирением с генотипом Arg192/Arg; P6 — у мальчиков с ожирением с генотипом Gln192/Gln к девочкам с ожирением с генотипом Gln192/Gln.

Note. The table contains statistically significant p values ($p < 0.05$) between the compared groups:

P1 — obese Gln192/Gln boys compared to healthy Gln192/Gln boys; P2 — obese Gln192/Arg boys compared to healthy Gln192/Arg boys; P3 — obese Arg192/Arg boys compared to healthy Arg192/Arg boys; P4 — obese Gln192/Gln boys compared to obese Gln192/Arg boys; P5 — obese Gln192/Gln boys compared to obese Arg192/Arg boys; P6 — obese Gln192/Gln boys compared to obese Gln192/Gln girls.

У здоровых девочек с различным генотипом по полиморфизму rs662 *PON-1* обнаруживаются характерные изменения со стороны отдельных исследованных показателей в крови. У девочек носителей генотипа Gln192/Arg в крови имеет место повышение уровня ХЛ-ЛПНП на 24%, а также онкостатина и ОХЛ на 50 и 13% соответственно по сравнению с их уровнем в крови у здоровых девочек с гомозиготным генотипом Gln192/Gln. При этом у девочек с гомозиготным генотипом Arg192/Arg в крови выявляется трехкратное повышение содержания аполипопротеина, а также ХЛ-ЛПНП на 38% по сравнению с таковыми в крови у здоровых девочек с гомозиготным генотипом Gln192/Gln (табл. 3).

Представленные данные указывают на то, что генетический полиморфизм *PON-1* у здоровых мальчиков не сопровождается изменением в крови уровня исследованных адипокинов и миокинов. В то же время у девочек эти показатели оказываются более лабильными при наличии изоформ *PON-1*, в особенности у носителей генотипа Gln192/Arg. У девочек — гомозигот по аллели Arg192 имеет место существенное повышение концентрации аполипопротеина в крови. Принимая во внимание роль этого адипокина в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, а также его кардиопротекторные и нейропротекторные свойства, влияние на пролиферацию клеток и участие в ангиогенезе [14, 15], можно допустить появление у них особенностей в процессе развития ожирения [16, 17].

Изучение уровня исследованных адипокинов и миокинов в крови у детей с ожирением позволило выявить их характерные изменения при разных генотипах гена параоксоназы, которые к тому же носили зависимый от пола характер. У мальчиков с ожирением при всех вариантах генотипа по исследуемому полиморфизму *PON-1* происходит выраженное повышение уровня лептина по сравнению с таковым у контрольной группы обследуемых. Одновременно с этим у мальчиков с ожирением с гомозиготным генотипом Gln192/Gln выявляется повышение содержания резистина, FGF21 и адипсина на 120%, 25% и 69% соответственно по сравнению с их уровнем в крови у обследуемых контрольной группы (табл. 2). В то же время у мальчиков с гетерозиготным генотипом Gln192/Arg при ожирении имеет место увеличение содержания ирисина и адипсина на 53% и 43% соответственно по сравнению с таковыми в крови здоровых мальчиков с данным вариантом генотипа *PON-1*.

При этом величина повышения адипсина в крови у мальчиков с ожирением носителями генотипа Gln192/Gln, достоверно превышает таковую у мальчиков с ожирением с гетерозиготным генотипом Gln192/Arg.

На фоне изменения уровня адипокинов и миокинов у мальчиков с ожирением с генотипами Gln192/Gln и Gln192/Arg имеет место повышение инсулина, а также глюкозы, активности АЛТ, ХЛ-ЛПОНП и ТАГ в крови (табл. 2). При этом индекс НОМА у них более чем в 2 раза превышает его величину у мальчиков соответствующих контрольных групп. В меньшей мере, по сравнению с ними, индекс НОМА возрастает у мальчиков с ожирением, носителей генотипа Arg192/Arg. Однако у них резко повышается уровень ХЛ-ЛПОНП и ТАГ в крови. Это дает основание для предположения о том, что у мальчиков, гомозигот по аллели Arg192, происходит повышение скорости утилизации глюкозы в белых адипоцитах в метаболических путях, связанных с синтезом ТАГ.

У мальчиков с ожирением, носителей генотипа Gln192/Arg выявляется также снижение на 21% уровня ХЛ-ЛПВП в крови и 2,8-кратное повышение коэффициента атерогенности, по сравнению с их величинами у здоровых детей с этим же вариантом генотипа *PON-1*.

Проведенные исследования показали, что при ожирении, не зависимо от генотипа по исследуемому полиморфизму гена параоксоназы, у мальчиков происходит выраженное повышение уровня лептина, инсулина, ХЛ-ЛПОНП, ТАГ и величины индекса НОМА. Сдвиги со стороны большинства исследованных показателей у мальчиков с ожирением вне зависимости от генотипа *PON-1* имеют одинаковую направленность. Вместе с тем, у носителей генотипа Gln192/Gln и Gln192/Arg при ожирении выявляются некоторые особенности в изменении их величины. У мальчиков с гомозиготным генотипом (Gln192/Gln) не выявляется повышения уровня ирисина и ХЛ-ЛПВП, тогда как у мальчиков с гетерозиготным генотипом (Gln192/Arg) — не происходит увеличения содержания в крови резистина и FGF21. При этом у гомозигот по аллели Gln192 уровень адипсина на 30% выше, чем у мальчиков с ожирением, имеющих гетерозиготный генотип. Выраженность сдвигов со стороны адипокинов и миокинов в крови при ожирении существенно меньше у мальчиков, гомозигот Arg192.

Оценивая результаты проведенных исследований можно прийти к заключению о том, что у мальчиков с ожирением наиболее резистентными к изменению уровня исследованных адипокинов и миокинов, являются больные с генотипом Arg192/Arg. У мальчиков с генотипами Gln192/Gln и Gln192/Arg при ожирении выявляются некоторые особенности в содержании адипокинов и миокинов в крови. Характер сдвигов с их стороны позволяет предположить, что заболевание у них происходит по типу гипертрофии адипоцитов [16, 17]. При этом, у них происходит повышение уровня ХЛ-ЛПОНП, ТАГ и активности АЛТ. Появление подобных сдвигов может указывать на то, что у мальчиков с генотипами Gln192/Gln и Gln192/Arg при ожирении происходит усиление процессов альтерации и стимуляции атерогенеза. Последнее наиболее ярко проявляется у мальчиков гетерозиготным генотипом Gln192/Arg.

Несмотря на существование обнаруженных нами особенностей в изменении уровня адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови у мальчиков с ожирением с разными вариантами генотипа по исследуемому полиморфизму *PON-1*, у них у всех имеет место одинаково выраженное повышение величины SDS ИМТ. Это может косвенно указывать на отсутствие существенного эффекта полиморфизма *PON-1* на развитие ожирения у мальчиков. Однако при этом у носителей генотипа Gln192/Arg, в отличие от мальчиков с гомозиготными вариантами генотипа, при ожирении резко повышается предрасположенность к атерогенезу, на что указывает характерное увеличение в их крови коэффициента атерогенности (табл. 2). Подобный факт находится в полном соответствии с данными литературы [12].

Таким образом, полиморфизм гена параоксоназы не вносит существенного вклада в развитие ожирения у мальчиков. Однако для гетерозиготного состояния полиморфизма (Gln192/Arg) характерно усиление атерогенеза.

Таблица 3. Результаты обследования здоровых и больных ожирением девочек с различными генотипами *PON-1*Table 3. Results of examination of healthy and obese girls with different *PON-1* genotypes

Группа	Контроль (здоровые)			Ожирение			
	Генотип	Gln192/Gln n 17	Gln192/Arg n 19	Arg192/Arg n 3	Gln192/Gln n 25	Gln192/Arg n 23	Arg192/Arg n 3
SDS ИМТ		0,84 [0,3; 1,1]	0,4 [0,07; 0,9]	0,92 [0,8; 0,9]	2,38 [2,14; 2,61] P1<0,001 P7=0,003	2,37 [2,13; 2,61] P2<0,001	2,3 [2,3; 2,5] P3=0,046
Адипокины							
Лептин (пг/мл)		5,0 [3,2; 5,3]	5,5 [2,8; 7,1]	4,9 [3,3; 5,4]	13,7 [8,9; 18,3] P1<0,001 P7=0,018	16,0 [13,1; 18,1] P2<0,001	20,3 [1,2; 20,4]
Адипонектин мкг/мл		21,7 [16,7; 40,7]	27,5 [20,2; 48,0]	43,8 [31,1; 45,9]	39,3 [20,9; 47,8] P8=0,004	25,4 [16,7; 47,8]	24,6 [23,2; 31,9]
Резистин (нг/мл)		96 [29; 113]	112 [46; 151]	68 [66,5; 104]	46 [29,2; 100]	40,5 [26; 69,6] P2=0,010	77 [45; 117]
Апелин (пг/мл)		35,9 [21,1; 43,9] P5=0,049	31,6 [21,1; 58,2]	185,3 [114,4; 197,3]	191,6 [141,7; 316] P1<0,001 P6=0,014 P7<0,001	132 [114; 161,2] P2<0,001 P8<0,001	288 [203; 288] P3=0,006 P9=0,013
Аспросин (нг/мл)		0,57 [0; 1,0]	0,6 [0,2; 0,98]	0,4 [0,2; 0,4]	0 [0; 0,4] P1=0,031	0,16 [0; 0,5] P2=0,017	0,23 [0,1; 0,4]
Миокины							
FGF21 (нг/мл)		11 [5,2; 14,5]	5,7 [5,2; 14,5]	5,7 [5,7; 14,9]	10,9 [5,7; 20] P7=0,046	20 [10; 55] P2=0,008	11 [9,5; 16]
Ирисин (нг/мл)		77 [52,4; 96]	96 [52,4; 117]	115 [89; 121]	244 [198; 406] P1<0,001	244 [189; 321] P2<0,001	246 [245; 353]
Адипсин мкг/мл		2,5 [1,5; 4,2]	2,4 [2,1; 3,78]	1,7 [1,6; 1,8]	3,7 [2,4; 4,4] P7=0,039	3,1 [2,4; 4,4]	2,8 [2,1; 3,6]
Миостатин (нг/мл)		480 [288; 488]	488 [480; 488]	488 [487; 488]	454 [288; 488]	420 [303; 488] P2=0,035	387 [374; 442]
Онкостатин (пг/мл)		10,8 [8,4; 12] P4=0,018	16,2 [10,1; 21]	12,3 [10,9; 14]	13 [10; 21] P1=0,026	15 [11,5; 24]	13 [11,5; 18]
Остеокрин (нг/мл)		78,7 [64,2; 94]	71,9 [58,9; 98]	98,4 [61; 110]	101 [80; 123] P1=0,009 P7=0,002	90 [79; 111]	110 [97; 125]
Данные клинических лабораторных исследований							
Глюкоза (ммоль/л)		3,8 [3,2; 4,2]	3,3 [3,2; 3,6]	3,6 [3,5; 3,7]	4,0 [3,5; 4,5]	4,14 [3,6; 4,3] P2=0,021 P8=0,009	4,15 [3,6; 4,2]
Инсулин (нг/мл)		15,3 [13,6; 18,8]	13,4 [11,3; 18,1]	25,1 [19,3; 28,2]	28,07 [19,8; 35,9] P1<0,001	24,7 [19,8; 30,9] P2=0,002	19,4 [17,7; 22,9]
Индекс НОМА		2,5 [2,3; 3,3]	2,2 [1,5; 3,1]	4,2 [3,2; 4,5]	5,4 [3,3; 6,6] P1<0,001	4,0 [3,5; 5,5] P2<0,001	3,6 [3,3; 3,6]
АЛТ (Е/л)		12,5 [10,8; 14,3]	14,2 [11,2; 19,3]	12,8 [9,9; 13,4]	13 [11,8; 17,8]	15,1 [11,7; 16,7] P8=0,041	14,1 [13,7; 15,9]
АСТ (Е/л)		20,1 [18,5; 23,4]	23,3 [18,8; 29]	20,3 [17,9; 22]	22,6 [20,1; 27]	20 [18,7; 23] P8<0,001	20,8 [19; 22,3]
ОХЛ (ммоль/л)		3,9 [3,4; 4,5] P4=0,041	4,4 [3,9; 5,0]	4,4 [4,3; 4,9]	3,89 [3,5; 4,3]	3,97 [3,6; 4,2] P2=0,016	4,21 [4,2; 4,8]
ХЛ-ЛПВП (ммоль/л)		1,2 [1,1; 1,3]	1,5 [1,2; 1,7]	4,4 [4,3; 4,9]	1,2 [0,9; 1,5]	1,2 [1,1; 1,3] P2=0,004	1,3 [1,3; 1,4]
ХЛ-ЛПНП (ммоль/л)		1,9 [1,8; 2,4] P4=0,036 P5=0,044	2,4 [2,3; 2,8]	2,5 [2,5; 3,1]	2,2 [1,8; 2,4]	2,1 [1,8; 2,4] P2=0,018	2,4 [2,3; 3,0]
ХЛ-ЛПОНП (ммоль/л)		0,5 [0,4; 0,6]	0,4 [0,2; 0,6]	0,3 [0,3; 0,4]	0,6 [0,4; 0,7]	0,5 [0,5; 0,8] P2=0,026	0,47 [0,4; 0,5]
ТАГ (ммоль/л)		0,9 [0,8; 1,2]	0,8 [0,4; 1,2]	0,7 [0,6; 0,8]	1,1 [0,8; 1,4]	1,0 [0,9; 1,7] P2=0,023	0,96 [0,8; 1,0]
Коэфф. атерогенности		1,9 [1,8; 2,8]	2,1 [1,5; 2,6]	2,0 [1,9; 2,5]	2,3 [1,6; 3,0]	2,5 [2,0; 2,7]	2,1 [1,9; 2,6]

Примечание. Статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$):

P1 — у девочек с ожирением к группе здоровых девочек с генотипом Gln192/Gln; P2 — у девочек с ожирением к группе здоровых девочек с генотипом Gln192/Arg; P3 — у девочек с ожирением к группе здоровых девочек с генотипом Arg192/Arg; P4 — у здоровых девочек с генотипом Gln192/Gln к группе здоровых девочек с генотипом Gln192/Arg; P5 — у здоровых девочек с генотипом Gln192/Gln к группе здоровых девочек с генотипом Arg192/Arg; P6 — у девочек с ожирением с генотипом Gln192/Gln к девочкам с ожирением с генотипом Arg192/Arg; P7 — у мальчиков с ожирением с генотипом Gln192/Gln к девочкам с ожирением с генотипом Gln192/Arg; P8 — у мальчиков с ожирением с генотипом Gln192/Arg к девочкам с ожирением с генотипом Gln192/Arg; P9 — у мальчиков с ожирением с генотипом Arg192/Arg к девочкам с ожирением с генотипом Arg192/Arg.

Comments. The table contains statistically significant p values ($p < 0.05$) between the compared groups:

P1 — obese Gln192/Gln girls compared to healthy Gln192/Gln girls; P2 — obese Gln192/Arg girls compared to healthy Gln192/Arg girls; P3 — obese Arg192/Arg girls compared to healthy Arg192/Arg girls; P4 — healthy Gln192/Gln girls compared to healthy Gln192/Arg girls; P5 — healthy Gln192/Gln girls compared to healthy Arg192/Arg girls; P6 — obese Gln192/Gln girls compared to obese Arg192/Arg girls; P7 — obese Gln192/Gln girls compared to obese Gln192/Arg girls; P8 — obese Gln192/Arg girls compared to obese Gln192/Arg boys; P9 — obese Arg192/Arg girls compared to obese Arg192/Arg boys.

При ожирении у девочек, носителей генотипа Gln192/Gln и Gln192/Arg, в крови появляются однонаправленные сдвиги, связанные с повышением содержания адипокинов — лептина и апелина, и снижением уровня аспросина. Одновременно у них возрастает содержание ирисина, а также инсулина и происходит повышение индекса HOMA (таблица 3). В дополнение к тому у девочек с ожирением с генотипом Gln192/Gln дополнительно выявляются повышение уровня онкостатина и остеокалина в крови на 20% и 28% соответственно, по сравнению с таковыми у здоровых девочек с аналогичным генотипом. У девочек с ожирением, имеющих гетерозиготный генотип *PON-1* (Gln192/Arg), в отличие от девочек с генотипом Gln192/Gln, в крови выявляется снижение уровня резистина на 36% и миостатина на 13%, а также повышение FGF21 на 269%, по сравнению с их величинами в крови девочек контрольной группы с таким же генотипом.

Описанные сдвиги у девочек с ожирением с генотипом Gln192/Arg, в отличие от девочек с ожирением с гомозиготным состоянием аллеля Gln192, дополняются снижением содержания ОХЛ, ХЛ-ЛПВП и ХЛ-ЛПНП на 11%, 20%, 13%, а также повышением уровня ХЛ-ЛПОНП и ТАГ на 24% и 25% соответственно, по сравнению с их контрольными величинами.

У девочек с ожирением, носителей генотипа Arg192/Arg не выявляется статистически значимого роста уровня лептина и снижения аспросина, а также изменения содержания исследованных миокинов в крови. В тоже время у них обнаруживается 1,5-кратное повышение апелина по сравнению с его уровнем у здоровых девочек с тем же генотипом. При этом его содержание в крови превышает на 49% таковое у девочек с ожирением с гомозиготным генотипом Gln192/Gln.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что изменения со стороны продукции адипокинов и миокинов при ожирении существенно реже встречаются у девочек, гомозигот по аллелю Arg192. У девочек с другими генотипами по rs662 *PON-1* происходят выраженные изменения в содержании адипокинов и миокинов в крови. Характерными их проявлениями служат повышение уровня лептина, апелина, ирисина, инсулина и величины индекса HOMA, а также снижение содержания аспросина в крови. Все эти сдвиги приобретают защитную роль в организме при ожирении. Так, повышение уровня лептина играет важное значение в усилении катаболизма липидов и ограничении липогенеза в жировой ткани [18], рост содержания апелина — приводит к снижению липотоксичности и возникновению кардиопротективного и нейропротективного действия [14, 15], а увеличение уровня ирисина ограничивает нарушение энергетического баланса в организме при ожирении, увеличивает чувствительность тканей к инсулину, снижая тем самым инсулинорезистентность, способствует пролиферации β -клеток островков Лангерганса, предупреждает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, тормозит продукцию провоспалительных цитокинов жировой ткани, выступает в роли медиатора коммуникации метаболизма между различными тканями организма и др. [19–22]. Вместе с тем следует особо заметить, что данный миокин секретируется не только клетками мышечной, но и жировой ткани [19, 23]. Поэтому важную роль в повышении его содержания в кро-

ви подростков при ожирении может иметь увеличение у них массы жировой ткани. По сведениям ряда авторов, экспрессия гена апелина возрастает в процессе дифференцировки клеток [23, 24]. В этой связи, повышение уровня апелина в крови может косвенно указывать на стимуляцию пролиферации белых адипоцитов в жировой ткани у девочек с данными вариантами генотипа по rs662 *PON-1* при ожирении. В качестве еще одного дополнительного защитного сдвига при ожирении у них происходит снижение секреции аспросина, следствием чего становится понижение аппетита и ограничение инсулинорезистентности.

Полученные данные указывают на то, что развитие ожирения у девочек с генотипами Gln192/Gln и Gln192/Arg сопровождается формированием характерных защитных механизмов, ограничивающих липотоксичность, вызывающих усиление браунинга, ограничивающих развитие воспалительных процессов в организме и направленных на защиту мозга и сердечно-сосудистой системы в условиях изменения метаболизма при ожирении. Однако проявления этих механизмов у девочек с гомозиготным и гетерозиготным генотипами (Gln192/Gln и Gln192/Arg) имеют некоторые особенности.

Таким образом, полиморфизм *PON-1* оказывает выраженное влияние на развитие ожирения у девочек. При этом, носительницы гомозиготного генотипа Arg192/Arg оказываются устойчивыми к изменению уровня исследованных адипокинов и миокинов в крови. Более того у них отсутствуют проявления инсулинорезистентности, в отличие от носителей других генотипов по rs662 гена параоксоназы. Это свидетельствует об их меньшей подверженности негативным сдвигам при ожирении. У девочек с ожирением носителей генотипа Gln192/Gln и Gln192/Arg в крови появляются характерные сдвиги со стороны исследованных адипокинов и миокинов, которые отражают возникновение у них защитных механизмов, направленных на ограничение осложнений при данном заболевании. При этом у них не выявляется различий в величине показателя SDS ИМТ и уровне инсулинорезистентности.

Анализ результатов проведенных исследований указывает на существование гендерных особенностей влияния полиморфизма гена параоксоназы на уровень адипокинов и миокинов в крови при ожирении. Так у мальчиков с генотипом Gln192/Gln при ожирении достоверно возрастает уровень лептина и адипина, и наоборот, снижается содержание адипонектина, FGF21 и апелина, по сравнению с их величинами у девочек с ожирением с тем же генотипом. Все эти различия у мальчиков с ожирением, носителей генотипа Gln192/Gln, дополняются повышением величины SDS ИМТ, по сравнению с таковой у девочек с ожирением, носителей данного генотипа ($p < 0,003$). Как уже обсуждалось ранее, это может быть связано с формированием в организме девочек защитных механизмов, направленных на ограничение вероятности возникновения осложнений при ожирении и его выраженности. Все это не характерно для мальчиков, у которых при ожирении возникают сдвиги, отражающие развитие процессов альтерации в организме. Одним из проявлений того может служить возникновение у них гиперферментемии АЛТ. Более того, повышение уровня лептина и резистина у мальчиков с ожирением

с генотипом Gln192/Gln, а также снижение содержания адипонектина в крови, по сравнению с таковым у девочек, соответствующей контрольной группы, способствует ограничению активности PON-1 и, тем самым, уменьшению защитных эффектов этого фермента на липидный метаболизм, состояние липопротеинов крови (ЛПВП) и антиоксидантную активность [10, 12, 25]. Все это вносит дополнительный вклад в усиление процессов атеросклероза в организме при ожирении.

У мальчиков носителей генотипа Gln192/Gln и Gln192/Arg при ожирении имеет место только существенное снижение уровня аполипопротеина В в крови, по сравнению с таковым у девочек. Однако в большей мере подобный сдвиг проявляется у гомозигот по аллели Arg192. Существенное гендерных различий в продукции аполипопротеина В имеет важное значение в предопределении механизма развития ожирения и возникновении его осложнений. За счет этого у мальчиков при ожирении возрастает проявление липотоксичности, атеросклероза и атерогенеза. Поэтому у мальчиков с гетерозиготным генотипом Gln192/Arg при ожирении активность аминотрансфераз в крови (АЛТ и АСТ) превышает таковую у девочек с ожирением, имеющих аналогичный генотип. Помимо этого у них возрастает величина коэффициента атерогенности ($p < 0,003$), что не характерно для девочек с ожирением.

Оценивая результаты проведенных исследований можно прийти к выводу о том, что полиморфизм гена *PON-1* вносит определенный вклад в появление гендерных особенностей в изменении продукции адипокинов и миокинов в крови при развитии ожирения у детей и подростков. Более устойчивы к формированию сдвигов со стороны адипокинов и миокинов в крови при ожирении девочки с генотипом Arg192/Arg. У них в меньшей мере, чем у мальчиков повышается масса жировой ткани и не формируется инсулинорезистентность. Мальчики с этим генотипом менее устойчивы к развитию сдвигов со стороны адипокинов и миокинов, но у них не выявляется усиления альтернативных процессов и стимуляции атерогенеза.

Все это указывает на то, что у детей и подростков с генотипом Arg192/Arg ограничивается развитие осложненного ожирения у мальчиков и предупреждается их возникновение у девочек. Оценивая возможные причины данного феномена, следует заметить, что появление в генотипе двух аллелей, кодирующих полипептидную цепь фермента с аргинином в 192 положении, способствует повышению активности параоксоназы [12]. Принимая во внимание современные представления о роли этого фермента в липидном обмене, метаболизме липопротеинов крови и регуляции скорости свободнорадикальных процессов в них, становится понятной причина обнаруженного феномена [12, 13]. Вместе с тем следует особо отметить, что данный генотип встречается значительно реже других (табл. 1).

При других вариантах генотипа по полиморфизму rs662 *PON-1* (генотипы Gln192/Gln и Gln192/Arg) в организме девочек формируются защитные механизмы, направленные на предупреждение осложнений при ожирении, а также их выраженности. У мальчиков с генотипом Gln192/Gln при ожирении выявляются более выраженные сдвиги со стороны показателей липидного обмена, формируются предпосылки для снижения активности PON-1, имеют место проявления атеросклероза и увеличение массы

жировой ткани, оцениваемой по величине SDS ИМТ. Характерной особенностью мальчиков с ожирением, имеющих гетерозиготный генотип Gln192/Arg, является усиление процессов атерогенеза в организме.

Таким образом, полиморфизм гена параоксоназы (rs662) вносит вклад в появление гендерных различий в развитии ожирения в детском и подростковом возрасте. Это необходимо принимать во внимание в процессе лечения соответствующего возрастного контингента больных ожирением с целью оценки вероятного прогноза течения заболевания и возникновения его осложнений.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования явилось небольшое количество обследованных детей и подростков с генотипом Arg192/Arg, что связано с его редким распространением в популяции.

Направления дальнейших исследований

Результаты проведенных исследований указывают на перспективность дальнейшего изучения особенностей регуляции эндокринной функции мезенхимальных тканей в процессе развития ожирения у детей и подростков с генетическим полиморфизмом гена параоксоназы (rs662), особенно у гомозигот по аллели Arg192/Arg.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетический полиморфизм *PON-1* у здоровых мальчиков не сопровождается изменением в крови уровня исследованных адипокинов и миокинов. У девочек эти показатели оказываются более лабильными, в особенности при гетерозиготном состоянии полиморфизма Gln192/Arg.

Полиморфизм гена *PON-1* сопровождается появлением гендерных особенностей в изменении продукции адипокинов и миокинов в крови при развитии ожирения у детей и подростков. Более устойчивы к формированию сдвигов со стороны адипокинов и миокинов в крови при ожирении девочки с генотипом Arg192/Arg. У них в меньшей мере, чем у мальчиков растет масса жировой ткани и не возникает инсулинорезистентность. При других генотипах по исследованному полиморфизму *PON-1*, в организме девочек формируются защитные механизмы, направленные на предупреждение осложнений при ожирении и ограничению их выраженности, а у мальчиков — выраженные сдвиги со стороны показателей липидного обмена, увеличение массы жировой ткани и проявления атеросклероза, а у носителей генотипа Gln192/Arg еще и усиление процессов атерогенеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из Федерального бюджета на осуществление Государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 года № 075-15-2022-310.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Шестопалов А.В., Румянцев С.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Давыдов В.В., Шкурат Т.П., Теплякова Е.Д., Машкина Е.В. — анализ полученных данных и написание текста статьи;

Туманян Г.Ц., Шкурат М.А., Гапонов А.М., Борисенко О.В. — сбор и обработка материала. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Di Cesare M, Soric M, Bovet P, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 2019; 17(1):212. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8>
- Le S, Törmäkangas T, Wang X, et al. Bidirectional associations between adiposity and physical activity: a longitudinal study from pre-puberty to early adulthood. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14(12):6368-6379. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1135852>
- Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann J-H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism.* 2019; (92):147-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.001>
- Chai LK, Farletti R, Fathi L, Littlewood R. A rapid review of the impact of family-based digital interventions for obesity prevention and treatment on obesity-related outcomes in primary school-aged children. *Nutrients.* 2022; 14(22):4837. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14224837>
- Adiyeva M, Aukenov N, Nurzhanova A et al. The effect of AGTR1, AGT, LPL, ADRB2 gene polymorphisms on central obesity in adolescents of the Kazakh population. *Bratisl Lek Listy.* 2023; 124(1):53-58. doi: https://doi.org/10.4149/BLL_2023_008
- Kulaeva ED, Volchik VV, Bocharova OV, et al. Association of SNPs in lipid metabolism gene single nucleotide polymorphism with the risk of obesity in children. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2021; 25(6):419-425. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2020.0343>
- Chermon D, Birk R. Drinking habits and physical activity interact and attenuate obesity predisposition of *TMEM18* polymorphisms carriers. *Nutrients.* 2023; 15(2):266. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15020266>
- Al-Serri A, Al-Bustan S, Al-Sabah SK, et al. Association between the lipoprotein lipase rs1534649 gene polymorphism in intron one with Body Mass Index and High Density Lipoprotein-Cholesterol. *Saudi J Biol Sci.* 2021; 28(8):4717-4722. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.085>
- Wang Wei, Tian Hu, HuiLong Luo, et al. The cross-sectional study of hepatic lipase SNPs and plasma lipid levels. *Food Sci Nutr.* 2020; 8(2):1162-1172. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn3.1403>
- Tisato V, Romani A, Tavanti E. et al. Crosstalk between adipokines and paraoxonase 1: A new potential axis linking oxidative stress and inflammation. *Antioxidants (Basel).* 2019; 8(8):287. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8080287>
- Fülöp P, Harangi M, Seres I, Paragh G. Paraoxonase-1 and adipokines: Potential links between obesity and atherosclerosis. *Chem Biol Interact.* 2016; 259(PtB):388-393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.04.003>
- Levy D, Reichert CO, Bydlowski SP. Paraoxonases activities and polymorphisms in elderly and old-age diseases: An overview. *Antioxidants.* 2019; 8(5):118. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8050118>
- Боровкова Е.И., Антипова Н.В., Корнеев Т.В. и др. Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека // *Вестник РАМН.* — 2017. — Т. 72. — №1. — С. 5-10. [Borovkova EI, Antipova NV, Korneenko TV, et al. Paraoxonase: The universal factor of antioxidant defense in human body. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2017; 72(1):5-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn764>
- Louis B, Nail V, Nachar O, et al. Design and preclinical evaluation of a novel apelin-based PET radiotracer targeting APJ receptor for molecular imaging of angiogenesis. *Angiogenesis.* 2023; 26(3):463-475. doi: <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09875-8>
- Zhang Y, Jiang W, Sun W, et al. Neuroprotective roles of Apelin-13 in neurological diseases. *Neurochem Res.* 2023; 48(6):1648-1662. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03869-0>
- Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, et al. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016; (7):30-37. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>
- Шестопалов А.В., Давыдов В.В., Туманян Г.Ц. и др. Влияние гендерного фактора на эндокринную функцию мезенхимальных тканей у детей и подростков // *Молекулярная медицина.* — 2023. — Т. 21. — №2. — С. 52–59. [Shestopalov AV, Davydov VV, Tumanyan GT, et al. The gender factor effect for the edocrine function of mesenchymal tissues in children and adolescent. *Molekulyarnaya meditsina.* 2023; 21(2):52-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-02-08>
- Pereira S, Cline DL, Glavas MM. et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocr Rev.* 2021; 42(1):1-28. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa027>
- Васюкова О.В., Касьянова Ю.В., Окорокров П.Л., Безлепкина О.Б. Миокины и адипомиокины: медиаторы воспаления или уникальные молекулы таргетной терапии ожирения? // *Проблемы Эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №4. — С.36-45. [Vasyukova OV, Kasyanova YuV, Okorokov PL, Bezlepkina OB. Myokines and adipomyokines: inflammatory mediators or unique molecules of targeted therapy for obesity? *Problems of Endocrinology.* 2021; 67(4):36-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12779>
- Ahmed TM, Nassar M, Mohamed HAA, et al. Evaluation of serum levels of Irisin as a marker of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023; 6(3):e403. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.403>
- Shen S, Liao Q, Chen X et al. The role of irisin in metabolic flexibility: Beyond adipose tissue browning. *Drug Discov Today.* 2022; 27(8):2261-2267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.03.019>
- Касьянова Ю.В., Васюкова О.В., Окорокров П.Л., и др. Миокиновый профиль у подростков с ожирением при аэробных физических нагрузках // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 102-110. [Kasyanova YuV, Vasyukova OV, Okorokov PL, et al. Myokines in obese adolescents with aerobic exercise. *Problems of Endocrinology.* 2022; 68(4):102-110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13138>
- Li C, Cheng H, Adhikari BK et al. The Role of Apelin-APJ System in Diabetes and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; (13):820002. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.820002>
- Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф. Апельин: биологические и патофизиологические эффекты // *Фарматека.* — 2018. — №11. — С. 34-38. [Dolgikh YuA, Verbovoy AF. Apelin: biological and pathophysiological effects. *Pharmateka.* 2018; (11):34-38. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.11.34-38>
- Seres I, Bajnok L, Harangi M et al. Alteration of PON1 activity in adult and childhood obesity and its relation to adipokine levels. *Adv Exp Med Biol.* 2010; (660):129-142. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-350-3_12

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Давыдов Вадим Вячеславович**, д.м.н., профессор [Vadim V. Davydov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1, Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-3347-1832; Researcher ID: ISU-9984-2023; Scopus Author ID: 7201850174; eLibrary SPIN: 9691-5297; e-mail: vaddavydov@mail.ru

Шестопалов Александр Вячеславович, д.м.н., профессор [Alexander V. Shestopalov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1428-7706>; eLibrary SPIN: 3730-9726; e-mail: al-shest@yandex.ru

Туманян Генрик Цолакович [Genrik Ts. Tumanyan]; ORCID 0000-0002-4428-4477;

eLibrary SPIN: 9651-7919; e-mail: henrik1995@mail.ru

Теплякова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор [Elena D. Teplyakova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7026>; eLibrary SPIN: 5864-9883; e-mail: mzro@aaanet.ru

Шкурат Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [Tatiana P. Shkurat, MD, PhD in biology, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>; eLibrary SPIN: 5620-2091; e-mail: tshkurat@yandex.ru

Машкина Елена Владимировна, д.б.н., профессор [Elena V. Mashkina, MD, PhD in biology, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4424-9508>; eLibrary SPIN: 3010-1500; e-mail: lenmash@mail.ru

Шкурат Михаил Алексеевич [Mikhail A. Shkurat]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-4607>;

eLibrary SPIN: 4921-2480; e-mail: MikhailAlexeevichShkurat@yandex.ru

Гапонов Андрей Михайлович, к.м.н. [Andrey M. Gaponov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3429-1294>;

eLibrary SPIN: 9116-3337; e-mail: zorba@yandex.ru

Борисенко Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Borisenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-6045>;

eLibrary SPIN: 4781-2264; e-mail: borisenko_olga07@mail.ru

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор [Sergey A. Roumiantsev, MD, PhD, Professor, Corresponding

member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>; eLibrary SPIN: 1433-2016;

e-mail: s_roumiantsev@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестопалов А.В., Давыдов В.В., Туманян Г.Ц., Теплякова Е.Д., Шкурат Т.П., Машкина Е.В., Шкурат М.А., Гапонов А.М., Борисенко О.В., Румянцев С.А. Содержание адипокинов и миокинов в крови детей и подростков с различным генотипом по полиморфизму rs662 гена параоксоназы-1 // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 227-236. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13006>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestopalov AV, Davydov VV, Tumanyan GT, Teplyakova ED, Shkurat TP, Mashkina EV, Shkurat MA, Gaponov AM, Borisenko OV, Roumiantsev SA. The content of adipokines and myokines in the blood of children and adolescents with different genotypes according to the polymorphism rs662 of the paraoxonase-1 gene. *Obesity and metabolism*. 2023; 20 (3):227-236. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13006>