

СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ И МИОКИНОВ В КРОВИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА ПЕЧЕНОЧНОЙ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛЛИПАЗЫ rs2070895 ПРИ ОЖИРЕНИИ



© А.В. Шестопапов^{1,2,3}, В.В. Давыдов^{1,2*}, Г.Ц. Туманян⁴, Е.Д. Теплякова⁴, Т.П. Шкурат⁵, Е.В. Машкина⁵, М.А. Шкурат^{5,6}, А.М. Гапонов⁷, О.В. Борисенко¹, С.А. Румянцев^{1,2,8}

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

⁸Центр цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья» Москва, Россия

Обоснование. Особая роль в развитии ожирения отводится генетическому полиморфизму ферментов липидного обмена, к числу которых относится триацилглицероллипаза. Однако до настоящего времени все еще отсутствуют сведения о взаимоотношении однонуклеотидного полиморфизма (snp) гена триацилглицероллипазы (*LIPC*) и состоянием эндокринной функции мезенхимальных тканей при ожирении в детском и подростковом возрасте.

Цель. Целью работы явилось исследование взаимосвязи snp *LIPC* по rs2070895 с изменением содержания адипокинов, миокинов и величины показателей метаболизма липидов в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

Материалы и методы. У 96 здоровых детей и подростков разного пола и 98 их сверстников с ожирением было проведено исследование по оценке snp гена *LIPC* по rs2070895. В сыворотке крови обследуемых определялось содержание общего холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП, триацилглицеролов, глюкозы, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также уровня лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миостатина, FGF21, остеокрина, онкостатина М, инсулина и аспросина.

Результаты и обсуждение. Установлено, что ожирение у мальчиков сопровождается гиперлептинемией, возникновением инсулинорезистентности и нарушений со стороны липидного обмена крови. У носителей гетерозиготного аллеля -250G/A при ожирении уменьшаются дислипидемия и атерогенез, но усиливается альтерация внутренних органов. У девочек с разными генотипами *LIPC* по rs2070895 при ожирении происходит повышение уровня лептина и апелина, а также ирисина и инсулина в крови. У девочек — носителей гомозиготного аллеля -250G/G в дополнение к тому уменьшается содержание резистина, аспросина и пролактина в крови, что нехарактерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A. У девочек с гетерозиготным аллелем при ожирении увеличивается уровень адипсина, FGF-21, онкостатина М и остеокрина, что нехарактерно для девочек с ожирением, носителей гомозиготного аллеля. На фоне изменений в содержании адипокинов и миокинов у девочек, гомозиготных по *LIPC*, при ожирении возникает дислипидемия, которая нехарактерна для девочек, носителей гетерозиготного аллеля -250G/A.

Заключение. Генетический полиморфизм *LIPC* по rs2070895 оказывает зависимые от пола эффекты на уровень адипокинов, миокинов и показатели липидного обмена в крови.

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

CONTENT OF ADIPOKINES AND MYOKINES IN THE BLOOD OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY WITH POLYMORPHISM OF THE GENE OF LIVER TRIACYLGLYCEROL LIPASE rs2070895

© 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^{1,2,8}

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

⁸Center of Digital and Translational Biomedicine «Center of Molecular Health», Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024

Received: 11.09.2023. Accepted: 25.10.2023

Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21. – №1. – С. 31–41

doi: <https://doi.org/10.14341/omet13035>

Obesity and metabolism. 2024;21(1):31-41



BACKGROUND: A special role in the development of obesity is given to the genetic polymorphism of lipid metabolism enzymes, which include triacylglycerol lipase. However, there is still no information about the relationship between the single nucleotide polymorphism (snp) of the triacylglycerol lipase (*LIPC*) gene and the state of the endocrine function of mesenchymal tissues in childhood and adolescence obesity.

AIM: The aim of the work was to study the relationship between snp *LIPC* for rs2070895 and changes in the content of adipokines, myokines, and the values of blood lipid metabolism in obese children and adolescents with different sexes.

MATERIALS AND METHODS: In 96 healthy children and adolescents of different sexes and 98 obese peers, a study was conducted to assess the snp of the *LIPC* by rs2070895. In the blood serum of the examined, the content of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, triacylglycerols, glucose, activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, as well as the level of leptin, adiponectin, resistin, apelin, irisin, adipisin, myostatin, FGF21, osteocrine, oncostatin M, insulin and asprosin.

RESULTS AND DISCUSSION: It has been established that obesity in boys is accompanied by hyperleptinemia, the occurrence of insulin resistance and disorders of blood lipid metabolism. In carriers of the heterozygous allele -250G/A, dyslipidemia and atherogenesis decrease in obesity, but alteration of internal organs increases. In girls with different *LIPC* genotypes for rs2070895, with obesity, there is an increase in the level of leptin and apelin, as well as irisin and insulin in the blood. In girls with the homozygous allele -250G/G, in addition to that, the content of resistin, asprosin and prolactin decreases in the blood, which is not typical for girls with the heterozygous allele -250G/A. In obese girls with the heterozygous allele, the levels of adipisin, FGF-21, oncostatin M, and osteocrine increase, which are not typical for obese girls with the homozygous allele. Against the background of changes in the content of adipokines and myokines in girls homozygous for *LIPC*, obesity occurs dyslipidemia, which is not typical for girls with the heterozygous allele -250G/A.

CONCLUSION: The snp of *LIPC* at rs2070895 has sex-dependent effects on the levels of adipokines, myokines, and parameters lipid metabolism in the blood.

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

ОБОСНОВАНИЕ

До настоящего времени в экономически развитых странах сохраняется выраженная тенденция к повышению распространенности ожирения среди детей и подростков [1]. Это определяет высокую актуальность разработки новых эффективных подходов к лечению и профилактике данного заболевания.

Согласно современным представлениям, существуют различные причины возникновения ожирения. Особое место среди них занимают генетические факторы, связанные в том числе с генетическим полиморфизмом ферментов, участвующих в липидном обмене [2]. К подобным ферментам относится триацилглицероллипаза, катализирующая гидролиз триацилглицеролов. Данный фермент представляет собой гликопротеин, состоящий из 449 аминокислотных остатков, который синтезируется преимущественно в печени. Здесь он участвует в гидролизе триацилглицеролов (ТАГ) липопротеинов крови (ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП), обеспечивая тем самым их катаболизм.

Ген печеночной триацилглицероллипазы (*LIPC*) имеет непосредственное отношение к регуляции липидного обмена в целом организме. Он находится в хромосоме 15q21 и состоит из 9 экзонов. Полиморфизм этого гена не связан с мутациями в его кодирующей области. Тем не менее с изменениями в промоторной области гена *LIPC* связаны четыре распространенные варианта его однонуклеотидного полиморфизма, среди которых особое место занимает -250G/A (rs2070895) [3, 4]. Согласно литературным данным, с ними связано изменение уровня липопротеинов крови, а появление в результате однонуклеотидного замещения А в аллели сопровождается снижением активности печеночной триацилглицероллипазы и увеличением уровня ЛПВП в крови обследуемых [3, 4]. В периодической литературе встречаются указания на то, что с генетическим полиморфизмом *LIPC* по rs2070895 у носителей аллели -250А повышается

склонность к сахарному диабету 2 типа [5] и появлению кардиоваскулярной патологии за счет развития каротидного атеросклероза как следствия снижения обратного транспорта холестерина и накопления ТАГ в крови [6, 7]. Подобные изменения при полиморфизме *LIPC* по rs2070895 у носителей аллели -250G/A в генотипе закономерно сопровождаются повышением риска возникновения артериальной гипертензии [8].

Однако несмотря на значительный интерес к изучению роли полиморфизма гена *LIPC* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, до настоящего времени все еще отсутствуют ясные представления об его участии в развитии ожирения в детском и подростковом возрасте. Подобные исследования будут способствовать прогрессу в лабораторной диагностике ожирения и оценке его прогноза в детском и подростковом возрасте.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение взаимосвязи полиморфизма гена *LIPC* (rs2070895) с характером сдвигов в содержании адипокинов, миокинов, а также показателей липидного и углеводного обмена в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследования были выполнены в 2019–2020 гг. В них были включены дети и подростки, обратившиеся в Детскую городскую поликлинику №1 г. Ростова-на-Дону для 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 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 месяцев до включения в исследование, а также подписанное информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения из обеих групп: тяжелые соматические заболевания (хроническая почечная и печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта — неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), а также любое заболевание в острой форме. Дополнительными критериями включения в группу наблюдения были: SDS ИМТ >2,0 и установленный диагноз «Алиментарно-конституциональное ожирение I-III степени».

Исследование проходило на 194 мальчиках и девочках в возрасте от 10 до 18 лет. Проводился сравнительный анализ между здоровыми (n=96) детьми и их сверстниками с ожирением (n=98), между здоровыми мальчиками (дети и подростки) (n=58) и их сверстниками с ожирением (n=48), между здоровыми девочками (дети и подростки) (n=38) и их сверстницами с ожирением (n=50), между здоровыми мальчиками (детьми и подростками) (n=58) и здоровыми девочками (детьми и подростками) (n=38). При этом обследуемые всех групп подразделялись на две подгруппы, в зависимости от выявленного генотипа по полиморфизму *LIPC* (rs2070895) — с гомозиготной -250G/G и с гетерозиготной аллелью -250G/A в генотипе. Половое развитие у всех групп обследуемых соответствовало II-V стадии по Tanner.

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

Выборка участников исследования была случайной.

Дизайн исследования

Одноцентровое, одномоментное.

Описание медицинского вмешательства

У всех обследованных детей и подростков проводилось исследование по оценке однонуклеотидного полиморфизма гена *LIPC* (rs2070895), биохимический анализ крови.

Методы

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови проводилось с помощью метода термокоагуляции с использованием набора реактивов Lytech (Россия). Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена *LIPC* изучалось с использованием SNP-Express reagent kit Lytech (Россия) при помощи метода ПЦР. Продукты амплификации фракционировались с помощью горизонтального электрофореза в 3-процентном агарозном геле. Обследуемые подразделялись на 2 подгруппы в зависимости от выявленного генотипа по полиморфизму *LIPC* (rs2070895).

Биохимические показатели: общий холестерин (ОХЛ), холестерин ЛПВП (ХЛ-ЛПВП), холестерин ЛПНП (ХЛ-ЛПНП), холестерин ЛПОНП (ХЛ-ЛПОНП) и триацил-

глицеролы (ТАГ) исследовались фотометрическим методом на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония) наборами реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Содержание лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миоостатина, FGF21, остеокина, онкостатина и инсулина измерялось при помощи метода 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 и пролактина определялась методом ИФА при помощи тест-системы ELISA KitForAsprosin (Cloud-Clone, США).

Индекс HOMA рассчитывался по формуле: гликемия натощак (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл)/22,5. Критерием инсулинорезистентности служило повышение индекса HOMA более 2,7.

Атерогенность сыворотки крови оценивалась согласно рекомендациям Национальной программы по холестерину NCEP ATPIII.

В сыворотке крови определялись также содержание глюкозы и активность аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовалась статистическая программа R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Нормальность распределения полученных результатов оценивалась 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 исследования было одобрено ЛНЭК ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (протокол №186 от 26.06.2019). От всех участников получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из результатов исследований, представленных в таблице 1, здоровые мальчики и подростки с различными генотипами по *LIPC* имели одинаковую величину SDS ИМТ, которая не превышала 0,9. У здоровых девочек с исследованными генотипами *LIPC* SDS ИМТ не превышала 1,0 (табл. 2). При этом у носительниц гомозиготного генотипа печеночной триацилглицеролипазы -250G/G величина данного показателя была в 3 раза ниже, чем у здоровых девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A.

При ожирении у мальчиков, носителей обоих исследованных генотипов, выявлялось в равной мере выраженное повышение SDS ИМТ более 2,0. У девочек с гомозиготной и гетерозиготной аллелью *LIPC* при ожирении также регистрировалось одинаково выраженное увеличение данного показателя более 2,0 (табл. 2). При этом

Таблица 1. Результаты обследования здоровых и больных ожирением мальчиков с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895Table 1. Results of examination of healthy and obese boys with *LIPC* polymorphism rs2070895

Группа обследованных	Контроль (здоровые)		Ожирение	
генотип	-250G/G	-250G/A	-250G/G	-250G/A
количество случаев	35	23	26	22
SDS ИМТ	0,9 [0,53; 1,4]	0,83 [0,23; 1,3]	2,6 [2,4; 2,9] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,87 [2,45; 3,25] $p_2 < 0,001$
Лептин (пг/мл)	2,3 [1,5; 4,0]	2,5 [1,4; 3,5]	19,0 [15,0; 19,3] $p_1 < 0,001$ $p_9 = 0,035$	19,0 [16,2; 24,3] $p_2 < 0,001$ $p_{10} = 0,01$
Адипонектин (мкг/мл)	206 [166; 393]	242 [167; 436]	182 [153; 357] $p_9 = 0,009$	228 [167; 263]
Резистин (нг/мл)	47,5 [15,3; 113]	26,9 [14,1; 67,0]	50,6 [31,1; 104,7]	41,0 [26,9; 75,6]
Апелин (пг/мл)	36 [21; 44]	36 [17; 74]	18,9 [16,3; 31,6] $p_1 = 0,030$ $p_9 < 0,001$	26,9 [16,3; 113] $p_{10} < 0,001$
Аспросин (нг/мл)	0,48 [0,09; 1,4]	0,19 [0; 0,57]	0,25 [0; 0,4] $p_1 = 0,034$	0,25 [0; 0,49]
Пролактин (мЕд/л)	172 [122; 203] $p_5 = 0,029$	125 [101; 155]	124 [73,2; 153] $p_1 = 0,013$	111 [87,4; 180]
Инсулин (нг/мл)	11,2 [9,6; 17,6]	12,1 [6,7; 16,5]	29,3 [20,2; 43,0] $p_1 < 0,001$	29,5 [19,0; 39,2] $p_2 < 0,001$
Индекс НОМА	1,9 [1,4; 2,8]	1,5 [1,1; 2,4]	4,9 [3,4; 7,1] $p_1 < 0,001$	5,6 [3,6; 7,5] $p_2 < 0,001$
FGF21 (нг/мл)	14 [10; 18]	15 [10; 21,5]	18,4 [9,5; 52,9]	18,4 [13,2; 32,8]
Ирисин (нг/мл)	133 [94; 244]	230 [134; 244]	244 [94; 335] $p_1 = 0,004$	187 [98; 281] $p_{10} = 0,013$
Адипсин (мкг/мл)	2,3 [1,6; 3,3]	2,9 [2,0; 4,3]	4,3 [3,0; 4,6] $p_1 = 0,001$	4,4 [2,9; 5,0]
Миостатин (нг/мл)	337 [288; 488]	371 [253; 488]	361 [290; 488]	372 [236; 497]
Онкостатин (пг/мл)	13 [7; 17,5]	10 [8,5; 18,5]	7 [6; 12] $p_9 < 0,001$	13,5 [8; 21,5] $p_7 = 0,03$
Остеокрин (нг/мл)	85 [63,5; 99,5]	93 [51,5; 110,5]	68,4 [51,9; 101,7] $p_9 = 0,016$	82,3 [53,6; 111]
Данные клинических лабораторных исследований				
Глюкоза (ммоль/л)	3,3 [2,9; 3,9]	3,5 [3,0; 3,8]	4,3 [3,5; 4,6] $p_1 < 0,001$	4,5 [4,1; 4,7] $p_2 < 0,001$
АЛТ (Ед/л)	13,8 [11,4; 18]	13,0 [9,3; 16,6]	18,9 [13,2; 33,4] $p_1 = 0,04$	22,2 [15,3; 26,9] $p_2 = 0,001$ $p_{10} = 0,004$
АСТ (Ед/л)	24,2 [21,9; 27,9] $p_5 = 0,046$	22,2 [17,8; 25]	26,6 [22,5; 33,7] $p_9 = 0,006$	25,7 [24,4; 27,6] $p_2 = 0,018$
Холестерол общий (ммоль/л)	3,9 [3,6; 4,6]	4,0 [3,3; 4,7]	3,9 [3,7; 4,4]	3,9 [3,6; 4,4]
Холестерол ЛПВП (ммоль/л)	1,3 [1,2; 1,4]	1,4 [1,1; 1,5]	1,1 [0,9; 1,2] $p_1 = 0,002$	1,2 [1,0; 1,5]
Холестерол ЛПНП (ммоль/л)	2,4 [1,9; 2,9]	2,1 [1,6; 2,9]	2,2 [1,8; 2,6]	2,1 [1,7; 2,4]
Холестерол ЛПОНП (ммоль/л)	0,3 [0,2; 0,6]	0,4 [0,3; 0,5]	0,6 [0,5; 0,9] $p_1 < 0,001$	0,6 [0,4; 0,7] $p_2 = 0,007$
Триацилглицеролы (ммоль/л)	0,6 [0,5; 1,2]	0,8 [0,5; 1,1]	1,2 [1,0; 1,8] $p_1 < 0,001$	1,1 [0,9; 1,4] $p_2 = 0,006$
Коэфф. атерогенности	2,0 [1,6; 2,5]	2,1 [1,7; 2,6]	2,6 [2,1; 3,2] $p_1 = 0,01$	2,3 [1,8; 2,6]

Примечание. Статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$): P_1 — здоровые мальчики с генотипом G/G к мальчикам с ожирением с генотипом G/G; P_2 — здоровые мальчики с генотипом G/A к мальчикам с ожирением с генотипом G/A; P_5 — здоровые мальчики с генотипом G/G к здоровым мальчикам с генотипом G/A; P_7 — мальчики с ожирением с генотипом G/G к мальчикам с ожирением с генотипом G/A; P_9 — мальчики с ожирением с генотипом G/G к девочкам с ожирением с генотипом G/G; P_{10} — мальчики с ожирением с генотипом G/A к девочкам с ожирением с генотипом G/A.

Note: The table contains statistically significant p values ($p < 0.05$) between the compared groups: P_1 — obese G/G boys compared to healthy G/G boys; P_2 — obese G/A boys compared to healthy G/A boys; P_5 — healthy G/G boys compared to healthy G/A boys; P_7 — obese G/G boys compared to obese G/A boys; P_9 — obese G/G boys compared to obese G/G girls; P_{10} — obese G/A boys compared to obese G/A girls.

Таблица 2. Результаты обследования здоровых и больных ожирением девочек с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895
Table 2. Results of examination of healthy and obese girls with *LIPC* polymorphism rs2070895

Показатель	Контроль (здоровые)		Ожирение	
генотип	-250G/G	-250G/A	-250G/G	-250G/A
количество случаев	22	16	33	17
SDS ИМТ	0,3 [0,1; 0,73] $P_6=0,024$	0,9 [0,7; 1]	2,26 [2,12; 2,58] $P_3<0,001$	2,6 [2,3; 2,7] $P_4<0,001$
Лептин (пг/мл)	5,0 [3,6; 7,0]	5,1 [1,9; 5,5]	14,0 [11,6; 18,2] $P_3<0,001$	14,3 [8,9; 18,3] $P_4<0,001$
Адипонектин (мкг/мл)	285 [167; 404]	321 [207; 481]	393 [214; 478]	250 [142; 479]
Резистин (нг/мл)	103,6 [31; 130]	92 [15; 256]	35,8 [22; 66] $P_3=0,044$	62,5 [44; 139,8]
Апелин (пг/мл)	36 [21; 65]	32 [21; 63]	153 [114; 222] $P_3<0,001$	194 [132; 288] $P_4<0,001$
Аспросин (нг/мл)	0,59 [0,4; 1,1]	0,48 [0; 0,7]	0,03 [0; 0,39] $P_3=0,001$	0,2 [0; 0,4]
Пролактин (мЕд/л)	232 [171; 324]	197 [154; 268]	157 [106; 204] $P_3=0,008$	169 [109; 202]
Инсулин (нг/мл)	14,8 [13,4; 18,7]	15,4 [12,7; 20,3]	26,0 [20,5; 35,9] $P_3<0,001$	23,9 [17,7; 29,2] $P_4=0,006$
Индекс НОМА	2,3 [2,1; 3,3]	2,6 [1,7; 3,4]	4,2 [3,4; 6,6] $P_3<0,001$	3,7 [2,9; 6,0] $P_4=0,009$
FGF21 (нг/мл)	10,4 [5,7; 14,5]	5,4 [5,2; 11,8]	14 [6; 23]	19,5 [10,9; 27,0] $P_4=0,001$
Ирисин (нг/мл)	96 [55; 112]	79,5 [50,8; 108]	244 [193; 349] $P_3<0,001$	245 [244; 453] $P_4<0,001$
Адипсин (мкг/мл)	2,7 [2,1; 4,4]	2,3 [1,6; 2,6]	3,1 [2,4; 4,4]	3,0 [2,3; 4,4] $P_4=0,036$
Миостатин (нг/мл)	488 [337; 488]	488 [444; 488]	427 [236; 488]	387 [361; 488]
Онкостатин (пг/мл)	15,0 [11,6; 19,7] $P_6=0,022$	9,9 [9,1; 13,9]	15 [12; 21]	13,5 [10; 23,5] $P_4=0,04$
Остеокрин (нг/мл)	79 [61; 102]	74 [56; 90]	94 [80; 120]	100 [83; 121] $P_4=0,009$
Данные клинических лабораторных исследований				
Глюкоза (ммоль/л)	3,5 [3,1; 3,8]	3,7 [3,2; 3,9]	4,1 [3,5; 4,3] $P_3=0,025$	4,2 [3,6; 4,4]
АЛТ (Ед/л)	13,2 [10,9; 14,3]	12,9 [11,0; 17]	15,2 [11,8; 17,8]	13,7 [12,8; 15,9]
АСТ (Ед/л)	20,1 [17,2; 23,3]	22,2 [18,9; 28,9]	21,4 [19,7; 24,4]	21,65 [18,7; 27,1]
Холестерол общий (ммоль/л)	4,1 [3,8; 4,6]	4,3 [3,7; 4,8]	4,0 [3,6; 4,1]	4,2 [3,7; 4,3]
Холестерол ЛПВП (ммоль/л)	1,3 [1,2; 1,5]	1,3 [1,1; 1,7]	1,1 [1,0; 1,3] $P_3=0,006$ $P_8=0,039$	1,4 [1,1; 1,5]
Холестерол ЛПНП (ммоль/л)	2,3 [1,9; 2,7]	2,3 [1,9; 2,5]	2,1 [1,8; 2,4]	2,3 [1,8; 2,4]
Холестерол ЛПОНП (ммоль/л)	0,4 [0,2; 2,8]	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,4; 0,7] $P_3=0,008$	0,5 [0,4; 0,7]
Триацилглицеролы (ммоль/л)	0,7 [1,9; 2,7]	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,9; 1,5] $P_3=0,007$	1,1 [0,8; 1,4]
Коэфф. атерогенности	2,0 [0,5; 2,7]	1,9 [1,7; 2,5]	2,5 [2,0; 2,8]	2,1 [1,7; 2,7]

Примечание. Статистически значимые различия показателей ($p<0,05$): P_3 — здоровые девочки с генотипом G/G к девочкам с ожирением с генотипом G/G; P_4 — здоровые девочки с генотипом G/A к девочкам с ожирением с генотипом G/A; P_6 — здоровые девочки с генотипом G/G к здоровым девочкам с генотипом G/A; P_8 — девочки с ожирением с генотипом G/G к девочкам с ожирением с генотипом G/A.

Note: The table contains statistically significant p values ($p<0.05$) between the compared groups: P_3 — obese G/G girls compared to healthy G/G girls; P_4 — obese G/A girls compared to healthy G/A girls; P_6 — healthy G/G girls compared to healthy G/A girls; P_8 — obese G/G girls compared to obese G/A girls.

у мальчиков с гомозиготной аллелью -250G/G при ожирении величина SDS ИМТ была на 15% выше, чем у девочек с ожирением, гомозиготных по *LIPC* ($p<0,001$).

Анализ полученных данных об изменении величины SDS ИМТ у детей и подростков указывает на существование гендерных особенностей во влиянии полиморфизма гена *LIPC* (rs2070895) на увеличение массы жировой ткани при ожирении. Характерным проявлением того служит ограничение роста массы тела у девочек с гомозиготным аллелем -250G/G, по сравнению с таковым у мальчиков с ожирением с аналогичным генотипом. С целью выяснения возможных причин подобного феномена у здоровых мальчиков и девочек с полиморфизмом гена *LIPC* (rs2070895) была проведена количественная оценка уровня в крови адипокинов, миокинов и гормонов, а также показателей, отражающих состояние липидного и углеводного обменов.

Исследования показали, что у здоровых мальчиков с гомозиготным аллелем -250G/G уровень пролактина в крови был на 27% выше такового у носителей гетерозиготного аллеля -250G/A. Величина всех остальных исследованных показателей у них существенно не различалась ($p>0,05$). У девочек контрольной группы с разными генотипами по *LIPC* (rs2070895) в крови выявлялись различия только в содержании онкостатина М. Его уровень в крови носительниц гомозиготного аллеля -250G/G был на 34% выше, чем у девочек с гетерозиготным аллелем.

Полученные данные указывают на то, что полиморфизм гена *LIPC* (rs2070895) не оказывает существенного влияния на содержание исследованных адипокинов, миокинов и гормонов в крови у детей и подростков контрольной группы. Более того, у здоровых мальчиков и девочек с разными генотипами печеночной триацилглицероллипазы отсутствуют различия в величине лабораторных показателей, отражающих состояние углеводного и липидного обменов ($p>0,05$). Учитывая это, далее были изучены уровни адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови детей и подростков с ожирением.

Исследования показали, что у мальчиков с ожирением с гомозиготным аллелем -250G/G имело место 8-кратное повышение уровня лептина, а также снижение содержания апелина и аспросина на 48 и 48%, по сравнению с их величиной у здоровых сверстников с аналогичным генотипом *LIPC* (табл. 1). В то же время у мальчиков, носителей гетерозиготного аллеля -250G/A, при ожирении выявлялось только повышение уровня лептина в крови, которое соответствовало таковому у мальчиков с гомозиготным аллелем (-250G/G).

Сдвиги в содержании указанных адипокинов в крови мальчиков, гомозиготных по *LIPC*, дополнялись увеличением содержания миокинов — ирисина и адипсина на 83 и 87% соответственно, по сравнению с таковыми у здоровых сверстников с аналогичным генотипом. У мальчиков с ожирением, гетерозиготных по *LIPC* (-250G/A), сдвигов в уровне исследованных миокинов в крови не выявлялось.

Обнаруженные изменения со стороны показателей эндокринной функции мезенхимальных тканей при ожирении у мальчиков с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895 сопровождались характерными сдвигами в содержании ряда гормонов в крови. Так, у носителей гомозиготной и гетерозиготной аллели *LIPC* при ожирении повышался уровень инсулина в крови, по сравнению с их величи-

нами у соответствующих групп здоровых сверстников. В дополнение к тому у носителей гомозиготной аллели *LIPC* (-250G/G) при ожирении имело место снижение содержания пролактина на 38%, по сравнению с таковым у здоровых мальчиков с гомозиготным аллелем *LIPC*.

Ожирение у мальчиков с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895 сопровождалось возникновением инсулинорезистентности, на что указывает характерное повышение у них величины индекса HOMA (табл. 1). При этом у мальчиков с ожирением, гомозиготных по *LIPC*, имело место уменьшение содержания ХЛ-ЛПВП на 15%, а также двукратное повышение ХЛ-ЛПОНП и ТАГ, по сравнению с их уровнем у мальчиков соответствующей контрольной группы. У мальчиков, гетерозиготных по *LIPC*, при ожирении выявлялись аналогичные сдвиги со стороны ХЛ-ЛПОНП и ТАГ в крови.

Таким образом, ожирение у мальчиков и подростков с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895 происходит на фоне гиперлептинемии, появление которой предопределяет возникновение нарушений со стороны липидного обмена в организме. Характерными их проявлениями служат повышение содержания ХЛ-ЛПОНП и ТАГ в крови. Изменения со стороны липидного обмена у них дополняются возникновением инсулинорезистентности, которая приобретает важную роль в контроле за процессами липогенеза в жировой ткани.

Генетический полиморфизм печеночной триацилглицероллипазы по rs2070895 вносит коррективы в изменение величины исследованных показателей у мальчиков и подростков с разными генотипами *LIPC*. Наибольшую лабильность при этом проявляли носители гомозиготного аллеля -250G/G. У мальчиков, гомозиготных по *LIPC*, имело место снижение уровня апелина и аспросина, а также повышение содержания миокинов ирисина и адипсина в крови. Возникновение подобных сдвигов способствовало появлению особенностей патогенеза ожирения. Так, увеличение содержания миокинов и снижение уровня пролактина приобретает при этом заболевании защитный характер. Они направлены на ограничение нарушений со стороны энергетического метаболизма, торможение роста жировой ткани и снижение проявлений инсулинорезистентности [9–13]. Характер сдвигов в содержании адипокинов (апелина и аспросина) в крови позволяет предположить, что ожирение у мальчиков, гомозиготных по *LIPC*, развивается по типу гипертрофии адипоцитов [14, 15]. Оно сопровождается возникновением дислипидемии (понижение ХЛ-ЛПВП и повышение ХЛ-ЛПОНП и ТАГ в крови) и стимуляцией атерогенеза, на что указывает повышение величины коэффициента атерогенности ($p=0,01$), а также усилением альтерации тканей внутренних органов, отражением чего служит возникновение у них гиперферментемии АЛТ.

У мальчиков, гетерозиготных по *LIPC*, выявляются некоторые особенности в изменении исследованных показателей в крови при ожирении. В отличие от носителей гомозиготного аллеля *LIPC*, у них не происходит снижения содержания ЛПВП в крови, что соответствует существующим представлениям [3, 4] и может выступать в качестве одной из причин стабилизации у них на исходном уровне величины коэффициента атерогенности. Вместе с тем у мальчиков, гетерозиготных по *LIPC* -250G/A, при ожирении появляется выраженная гиперферментемия

аминотрансфераз (АЛТ и АСТ). Ее вероятной причиной может быть альтерация тканей внутренних органов и в том числе сердечно-сосудистой системы, что, по данным литературы, является одним из характерных патологических проявлений полиморфизма *LIPC* по rs2070895 у носителей генотипа -250G/A [3, 8].

Согласно литературным данным, одним из характерных проявлений носительства генотипа -250G/A является склонность к развитию сахарного диабета 2 типа [5]. Нами установлено, что у обследованных мальчиков с ожирением возникает инсулинорезистентность. Причем в количественном выражении она имеет выраженную тенденцию к повышению у мальчиков — носителей гетерозиготного аллеля -250G/A, по сравнению с таковой у мальчиков с ожирением, гомозиготных по *LIPC*.

Резюмируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что ожирение у мальчиков с разными генотипами *LIPC* по rs2070895 сопровождается появлением однотипных сдвигов, которые проявляются гиперлептинемией, инсулинорезистентностью и нарушениями показателей, отражающих состояние липидного обмена. Вместе с тем генетический полиморфизм *LIPC* по rs2070895 вносит существенные коррективы в изменение уровня адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови мальчиков с ожирением, носителей гомо- и гетерозиготных аллелей гена печеночной триацилглицероллипазы. Их характерными проявлениями у носителей гетерозиготного аллеля -250G/A служат снижение выраженности дислипидемии и атерогенеза, но в то же время усиление альтерации тканей внутренних органов.

У девочек с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895 при ожирении имело место в равной мере выраженное повышение уровня лептина и апелина в крови (табл. 2). В дополнение к тому, у носителей гомозиготного аллеля -250G/G выявлялось уменьшение содержания резистина и аспросина на 65 и 95% соответственно, по сравнению с их величинами у девочек контрольной группы. Аналогичных сдвигов в содержании данных адипокинов в крови у девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A при ожирении не регистрировалось.

Вне зависимости от генотипа *LIPC* по rs2070895 у девочек с ожирением имело место одинаково выраженное повышение уровня ирисина в крови. У девочек, носителей гетерозиготного аллеля -250G/A, одновременно с этим выявлялось увеличение содержания адипсина, онкостатина, остеокрина и FGF 21 на 30, 36, 35 и 261% соответственно, по сравнению с их величинами у девочек соответствующей контрольной группы. В то же время у носителей гомозиготного аллеля -250G/G аналогичных сдвигов в крови не обнаруживалось.

Изменения в содержании адипокинов и миокинов при ожирении дополнялись сдвигами в уровне исследованных гормонов в крови. Так, у всех обследованных девочек с ожирением имело место в равной мере выраженное увеличение содержания инсулина в крови. На фоне данного сдвига у них формировались проявления инсулинорезистентности, отражением которой служил в одинаковой мере выраженный рост индекса НОМА. Одновременно с этим у девочек, носителей гомозиготного аллеля -250G/G, при ожирении снижалось содержание пролактина на 32%, по сравнению с таковыми у девочек соответствующих контрольных групп.

Изменения в содержании адипокинов, миокинов и исследованных гормонов в крови у девочек с ожирением, гомозиготных по *LIPC*, дополнялись характерными сдвигами со стороны показателей липидного обмена. Их проявлением служило снижение уровня ХЛ-ЛПВП и, наоборот, повышение содержания ХЛ-ЛПОНП и ТАГ на 15, 25 и 43% соответственно, по сравнению с их таковыми в крови девочек контрольной группы, носителей гомозиготного аллеля -250G/G. При этом в крови девочек с гомозиготным аллелем имело место снижение содержания ХЛ-ЛПВП на 22% по сравнению с таковым у девочек с ожирением, носителей гетерозиготного аллеля. Обращает на себя внимание еще и тот факт (табл. 2), что у девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A при ожирении вообще не выявлялось изменений со стороны показателей липидного обмена в крови.

Таким образом, у девочек с ожирением, носителей гомо- и гетерозиготных аллелей гена печеночной триглицероллипазы, выявляются однотипные и в одинаковой мере выраженные сдвиги, связанные с повышением в крови уровня лептина и апелина, а также ирисина и инсулина. В то же время у девочек с ожирением, носителей гомозиготного аллеля -250G/G, в дополнение к указанным общим сдвигам регистрируются уменьшение уровня резистина, аспросина, и пролактина в крови, что не характерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A. В свою очередь у последних, имеет место повышение содержания адипсина, FGF-21, остеокрина и онкостатина М, что не характерно для девочек с ожирением, носителей гомозиготного аллеля -250G/G.

Следует заметить, что повышение в крови уровня лептина, апелина, аспросина и ирисина, приобретает при ожирении защитный характер. Так, лептин проявляет анорексигенный эффект и оказывает характерное воздействие на энергетический обмен, способствующее усилению катаболизма липидов в жировой ткани [16]. Апельин способствует ограничению липотоксичности, стимулирует ангиогенез и оказывает протекторное действие в отношении сердечно-сосудистой и центральной нервной системы [17, 18]. Более того, описанный в литературе факт усиления экспрессии гена данного адипокина в процессе пролиферации адипоцитов [19] дает основания для предположения о том, что ожирение у девочек развивается по механизму усиления пролиферации адипоцитов [14].

Особое значение среди прочих защитных механизмов, возникающих в организме девочек с ожирением, принадлежит увеличению содержания ирисина в крови. Это связано с тем, что данный миокин ограничивает нарушение энергетического баланса в тканях, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, обеспечивает коммуникацию между различными тканями в организме, способствует стимуляции «браунинга» и др. [9–11]. Вместе с тем, по существующим представлениям, ирисин, помимо синтеза в мышечной ткани, продуцируется еще и в жировой. Поэтому одной из причин увеличения его содержания в крови при ожирении может быть рост массы жировой ткани в организме [9].

На фоне описанных выше общих изменений в уровне адипокинов и миокинов в крови у девочек с ожирением возникает инсулинорезистентность. Можно думать о том, что и ее появление тоже носит компенсаторный характер, направленный на ограничение липогенеза в жировой ткани.

Несмотря на определенное сходство в изменении содержания исследованных адипокинов, миокинов и инсулина в крови у девочек с ожирением, следует заметить, что полиморфизм *LIPC* по rs2070895 вносит характерные особенности в проявление эндокринной функции жировой и мышечной ткани при этом заболевании. Так, у носителей гомозиготного аллеля -250G/G при ожирении происходит уменьшение уровня резистина, аспросина и пролактина в крови, что нехарактерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A. Все это приобретает важную роль в развитии ожирения у девочек — носителей данного генотипа печеночной триглицероллипазы. Причинами этого могут быть уменьшение у них провоспалительных эффектов резистина и его влияния на чувствительность к инсулину, снижение оксигенирующего действия аспросина, а также ограничение стимулирующего эффекта пролактина на рост жировой ткани [12, 13, 20].

Характерной особенностью ожирения у девочек, гетерозиготных по гену печеночной триацилглицероллипазы -250G/A, является повышение уровня миокинов и онкостатина М в крови. Несомненно, подобные сдвиги так же проявляют защитный характер при ожирении. Это связано с протективными эффектами онкостатина М и остеокальцина на сердечно-сосудистую и нервную систему [21, 22], а также особенностями влияния FGF-21 на состояние энергетического и липидного обмена и поглощения глюкозы адипоцитами [9].

Таким образом, генетический полиморфизм *LIPC* по rs2070895 играет важную роль в формировании защитных механизмов у девочек с ожирением. Их характерным проявлением у носителей гетерозиготного аллеля -250G/A может служить усиление синтеза миокинов, а у носителей гомозиготного аллеля -250G/G — торможение продукции адипокинов (аполирина и аспросина) и пролактина. Однако, несмотря на эти различия, величина SDS IMT у девочек с разными генотипами *LIPC* существенно не различается ($p>0,05$). Аналогичное касается у них и выраженности инсулинорезистентности. В тоже время, как следует из данных, представленных в таблице 2, у девочек, гомозиготных по *LIPC*, в крови выявляются характерные изменения со стороны показателей липидного обмена (повышение уровня ХЛ-ЛПОНП и ТАГ, снижение — ХЛ-ЛПВП), которые указывают на формирование дислипидемии. Как следствие этого у них появляется выраженная тенденция к росту коэффициента атерогенности, хотя достоверного изменения величины этого показателя не возникает ($p>0,05$). Заслуживает внимания и тот факт, что содержание ХЛ-ЛПВП в крови девочек с ожирением — носителей гомозиготного аллеля — на 22% ниже, чем у девочек с ожирением — носителей гетерозиготного аллеля -250G/A. Это находится в полном соответствии с существующими представлениями о роли полиморфизма *LIPC* по rs2070895 в изменении липидного обмена [3].

Анализ полученных данных позволяет прийти к заключению о том, что развитие ожирения у девочек сопровождается формированием целого ряда защитных сдвигов в продукции адипокинов, миокинов и гормонов. Однако, несмотря на то что их проявления у носителей гомозиготного и гетерозиготного аллеля *LIPC* по rs2070895 имеют существенные различия, рост массы жировой ткани и величина инсулинорезистентности у них достоверно не от-

личаются ($p>0,05$). Хотя при этом у девочек — носителей гомозиготного аллеля -250G/G — ожирение сопровождается дислипемией, возникновение которой нехарактерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A.

Эффект полиморфизма *LIPC* по rs2070895 на эндокринную функцию мезенхимальных тканей имеет гендерный характер. Так, у мальчиков с ожирением уровень лептина в крови на четверть выше, чем у девочек с ожирением, носителей соответствующих аллелей гена печеночной триацилглицероллипазы. При этом содержание аполирина в крови мальчиков с гомозиготным и гетерозиготным аллелем *LIPC* на 64 и 86% соответственно ниже, чем у девочек с ожирением с соответствующими генотипами. Обращает на себя внимание и тот факт, что уровень адипонектина у мальчиков с ожирением — носителей гомозиготного аллеля *LIPC* — на 54% ниже, чем у девочек с ожирением — носителей гомозиготного аллеля. Все эти различия могут отражать гендерные особенности продукции адипокинов при ожирении у мальчиков с полиморфизмом *LIPC* по rs2070895. Их появление приобретает важную роль в формировании предпосылок для развития ожирения по типу гипертрофии адипоцитов [14], а также усугубления их чувствительности к действию инсулина. В результате этого у мальчиков выявляется выраженная тенденция к повышению инсулинорезистентности, оцениваемой по величине индекса НОМА, по сравнению с таковой у девочек. Ситуация осложняется еще и за счет того, что у мальчиков с гомозиготным аллелем -250G/G одновременно уменьшается содержание онкостатина и остеокальцина на 53 и 27% соответственно, по сравнению с их величиной у девочек с ожирением, гомозиготных по *LIPC*, а у мальчиков — носителей гетерозиготного аллеля -250G/A — при ожирении не происходит повышения уровня ирисина по сравнению с таковым у здоровых мальчиков контрольной группы. По этой причине уровень ирисина в крови у них оказывается на 24% ниже, чем у девочек с ожирением с аналогичным генотипом. На фоне подобных сдвигов формируется дислипидемия, в большей мере выраженная у мальчиков с ожирением, носителей гомозиготного аллеля -250G/G, одним из последствий которой становится усиление атерогенеза, на что указывает повышение величины коэффициента атерогенности.

У девочек с ожирением — носителей гомозиготного аллеля -250G/G — дислипидемия не сопровождается усилением атерогенеза и альтерации тканей внутренних органов. На это может указывать отсутствие у них гиперферментемии АСТ и АЛТ, характерной для у мальчиков с ожирением (табл. 1 и 2).

Всесторонний анализ результатов проведенных исследований дает основания для заключения о том, что у девочек ожирение развивается по типу гиперплазии жировой ткани [14] и сопровождается возникновением разнообразных защитных реакций со стороны эндокринной функции мезенхимальных тканей, направленных на предотвращение атерогенеза и повреждения тканей внутренних органов. Все это способствует ограничению увеличения массы жировой ткани и проявления инсулинорезистентности. Вместе с тем достоверное снижение показателя SDS IMT у девочек с ожирением, по сравнению с таковым у мальчиков, выявлено только у носителей гомозиготного аллеля -250G/G.

Оценивая влияние полиморфизма *LIPC* по rs2070895 на развитие ожирения, следует особо отметить тот факт, что у мальчиков и девочек — носителей гетерозиготного аллеля -250G/A — ограничивается вероятность возникновения дислипидемии. При этом у мальчиков, гетерозиготных по *LIPC*, не выявляются изменения в величине коэффициента атерогенности, а также гиперферментемии аминотрансфераз, указывающие на усиление атерогенеза и альтерацию тканей. Все это может быть обусловлено особенностями влияния соответствующих полиморфных форм печеночной триацилглицероллипазы на катаболизм липопротеинов крови и, соответственно, на ее липопротеиновый спектр [3, 4]. При этом ограничение сдвигов со стороны показателей липидного обмена в крови у мальчиков с ожирением, гетерозиготных по *LIPC*, сопровождается формированием у них тенденции к усилению инсулинорезистентности, что характерно для носителей данного генотипа при полиморфизме *LIPC* по rs2070895 [3, 5].

Проведенные исследования показали, что полиморфизм *LIPC* по rs2070895 оказывает зависимое от пола влияние на изменение состояния эндокринной функции мезенхимальных тканей при ожирении у детей и подростков. Этот факт необходимо учитывать при оценке прогноза течения заболевания и выборе подходов к его лечению у детей и подростков разного пола.

Ограничения исследования

Ограничением работы является отсутствие данных, касающихся характеристики эндокринной функции мезенхимальных тканей у детей и подростков с ожирением, носителей гомозиготной аллели -250A/A. Это связано с крайне редким распространением подобного генотипа *LIPC* по rs2070895 в популяции.

Направления дальнейших исследований

Тонкие механизмы влияния полиморфизма *LIPC* по rs2070895 на изменение эндокринной функции мезенхимальных тканей при ожирении у детей и подростков остаются неясными. Их изучению будут посвящены наши дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ожирения у мальчиков сопровождается гиперлептинемией, возникновением инсулинорезистентности и нарушений со стороны липидного обмена, а также изменением липопротеинового спектра крови. Генетический полиморфизм *LIPC* по rs2070895 вносит коррективы

в состояние эндокринной функции мезенхимальных тканей, а также липидного обмена у мальчиков с ожирением. Их характерными проявлениями у носителей гетерозиготного аллеля -250G/A служат ограничение проявлений дислипидемии и атерогенеза, а также усиление альтерации тканей. У девочек с ожирением выявляется в равной мере выраженное повышение в крови уровня лептина, апелина, ирисина и инсулина. У носителей гомозиготного аллеля *LIPC* -250G/G, в дополнение к тому, уменьшается содержание резистина, аспросина и пролактина в крови, что нехарактерно для девочек с гетерозиготным аллелем -250G/A. У девочек с гетерозиготным аллелем при ожирении происходит рост уровня адипсина, FGF-21, онкостатина М и остеокалина, что нехарактерно для девочек с ожирением, носителей гомозиготного аллеля. На фоне изменений в содержании адипокинов и миокинов у девочек, гомозиготных по *LIPC* (-250G/G), при ожирении возникают проявления дислипидемии, что нехарактерно для девочек, носителей гетерозиготного аллеля -250G/A.

Генетический полиморфизм *LIPC* по rs2070895 оказывает зависимые от пола эффекты на развитие ожирения у детей и подростков. Характерным их проявлением служит менее выраженное увеличение показателя SDS IMT у девочек с гомозиготным аллелем -250G/G, по сравнению с таковым у мальчиков с ожирением со сходным генотипом.

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 г. № 075-15-2022-310.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи

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

1. Чубаров Т.В., Бессонова А.В., Жданова О.А. и др. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т.18. — № 2. — С. 163-168. [Chubarov TV, Bessonova AV, Zhdanova OA. et al. Risk Factors for Obesity Development in Different Periods of Childhood. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):163-168. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12756>
2. Kulaeva ED, Volchik V, Bocharova OV et al. Association of SNPs in Lipid Metabolism Gene Single Nucleotide Polymorphism with the Risk of Obesity in Children. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2021;25(6):419-425. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2020.0343>
3. Verma P, Verma DK, Sethi R et al. The rs2070895 (-250G/A) Single Nucleotide Polymorphism in Hepatic Lipase (HL) Gene and the Risk of Coronary Artery Disease in North Indian Population: A Case-Control Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8):GC01-GC06. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20496/8378>
4. 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>
5. Lei Ou, Li Yao, Yihong Guo, Suzhen Fan. Association of the G-250A promoter polymorphism in the hepatic lipase gene with the risk of type 2 diabetes mellitus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(1):45-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.11.009>

6. Zago VHS, Parra ES, Virginio VW et al. Lipase C, Hepatic Type -250A/G (rs2070895) Variant Enhances Carotid Atherosclerosis in Normolipidemic and Asymptomatic Individuals from Brazil. *Lipids*. 2020;55(3):225-237. doi: <https://doi.org/10.1002/lipd.12232>
7. Ghorban Mohammadzadeh, Mohammad-Ali Ghaffari, Mohammad Bazyar, Alireza Kheirollah. Association between two common polymorphisms (single nucleotide polymorphism -250G/A and -514C/T) of the hepatic lipase gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Adv Biomed Res*. 2016;5:27. doi: <https://doi.org/10.4103/2277-9175.176366>
8. Xingsheng Zhao, Yu Ren, Hui Li, Yun Wu. Association of LIPC -250G/A and -514C/T polymorphisms and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):238. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0884-4>
9. Васюкова О.В., Касьянова Ю.В., Окоороков 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, Bezlepina 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>
10. 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/eddm.2.403>
11. 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>
12. Pirchio R, Graziadio C, Colao A et al. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1015520. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015520>
13. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Ornstein AM et al. Severe Hyperprolactinemia Promotes Brown Adipose Tissue Whitening and Aggravates High Fat Diet Induced Metabolic Imbalance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:883092. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.883092>
14. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ et al. Adipose Tissue Remodeling: It's Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2016;7:30-37. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>
15. Шестопапов 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 A.V., Davydov V.V., Tumanyan G.T. 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>
16. 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/endrev/bnaa027>
17. 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;26:463-475. doi: <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09875-8>
18. 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>
19. Shin K, Pandey A, Liu XQ et al. Preferential apelin-13 production by the proprotein convertase PCSK3 is implicated in obesity. *FEBS Open Bio*. 2013;3:328-333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fob.2013.08.001>
20. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J*. 2020;287(15):3141-3149. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15322>
21. Zhang X, Hu C, Yuan XP et al. Osteocrin, a novel myokine, prevents diabetic cardiomyopathy via restoring proteasomal activity. *Cell Death Dis*. 2021;12:624. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03922-2>
22. Jiang YL, Niu S, Lin Z et al. Injectable hydrogel with dual-sensitive behavior for targeted delivery of oncostatin M to improve cardiac restoration after myocardial infarction. *J Mater Chem B*. 2022;10(34):6514-6531. doi: <https://doi.org/10.1039/d2tb00623e>

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 st., 117997 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3347-1832>; ResearcherID: 777509; eLibrary SPIN: 9691-5297;
e-mail: vaddavydov@mail.ru

Шестопапов 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: <https://orcid.org/0000-0002-4428-4477>;
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>; e-mail: mzro@aaaanet.ru

Шкурят Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [Tatiana P. Shkurat, MD, PhD in biology, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>; 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>; e-mail: lenmash@mail.ru

Шкурят Михаил Алексеевич [Mikhail A. Shkurat]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-4607>;
e-mail: MikhailAlexeevichShkurat@yandex.ru

Гапонов Андрей Михайлович, к.м.н. [Andrey M. Gaponov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3429-1294>;
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];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>; eLibrary SPIN: 1433-2016; e-mail: s_roumiantsev@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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 гена печеночной триацилглицероллипазы rs2070895 при ожирении // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 31-41. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13035>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestopalov AV, Davydov VV, Tumanyan GT, Teplyakova ED, Shkurat TP, Mashkina EV, Shkurat MA, Gaponov AM, Borisenko O.V, Roumiantsev SA. Content of adipokines and myokines in the blood of children and adolescents with obesity with polymorphism of the gene of liver triacylglycerol lipase rs2070895. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):31-41. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13035>