

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *ACE*, *PPARGC1A* С ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



© Т.Ю. Максимычева^{1,2,3*}, Н.В. Балинова¹, Ю.Л. Мельяновская^{1,2}, М.В. Тарасов¹, А.В. Бухонин¹, А.И. Тлиф², А.В. Басова², Е.В. Лошкова^{1,4}, Е.И. Кондратьева^{1,2}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, Москва, Россия

²Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Мытищи, Россия

³Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

Обоснование. Гены *PPARGC1A* и *ACE*, продукты которых обеспечивают энергетический обмен клетки, активно изучаются не только в развитии взаимосвязи с физическими признаками индивидуумов (спортивные результаты), но и в отношении патологических изменений в организме, в результате появления продуктов обмена с измененными физико-химическими свойствами и параметрами функциональной активности, приводящими к различным заболеваниям (ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), инсулинорезистентность, метаболический синдром).

Цель исследования. Провести ассоциативный поиск полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) с клиническими фенотипами ожирения у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 177 детей с ожирением и 135 здоровых детей в возрасте от 5 до 18 лет. Изучали: нутритивный статус, показатели липидного, углеводного обмена для проведения ассоциативного поиска полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) с клиническими фенотипами ожирения (ОЖ). Тестирование полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D), *PPARGC1A* (PGC-1) проведено методом ПЦР и ПДРФ-анализа.

Результаты. В выборке здоровых детей чаще встречаются генотипы I/D и I/I гена *ACE* и генотипы A/A и G/A гена *PPARGC1A*. У пациентов с ожирением чаще встречаются генотип I/D и аллель D гена *ACE* и генотип G/A гена *PPARGC1A*. Генотип G/G и аллель G гена *PPARGC1A* при ожирении были ассоциированы с метаболическим синдромом и гипертриглицеридемией.

Заключение. Генотип I/D гена *ACE* встречался чаще у пациентов ожирением, однако ассоциаций генотипа с метаболическими рисками не было выявлено. Генотип G/G гена *PPARGC1A* чаще выявлялся у пациентов с ожирением и был связан с риском развития метаболических нарушений и гипертриглицеридемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гены *PPARGC1A*, *ACE*; гены метаболического обмена; дети; ожирение; метаболический синдром.

ASSOCIATION OF *ACE* AND *PPARGC1A* GENE POLYMORPHISMS WITH OBESITY PHENOTYPES IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION

© Tatyana Y. Maksimycheva^{1,2,3*}, Natalia V. Balinova¹, Yuliya L. Mel'yanovskaya^{1,2}, Maxim V. Tarasov¹, Artem V. Buhonin¹, Asiet I. Tlif², Anna V. Basova², Elena V. Loshkova^{1,4}, Elena I. Kondratyeva^{1,2}

¹Research Centre for Medical Genetics

²Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region

³Russian Medical Academy of Post-Graduate Education

⁴Federal State Funded Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation

BACKGROUND: Certain genes are involved in the regulation of nutrient and energy metabolism. The *PPARGC1A* and *ACE* genes, the products of which provide cellular energy metabolism, are actively studied not only in the development of relationships with the physical characteristics of individuals (sports results), but also in relation to pathological changes in the body, as a result of the appearance of metabolic products with altered physicochemical properties and parameters of functional activity, leading to various diseases (obesity, type 2 diabetes, insulin resistance, metabolic syndrome).

AIM: to conduct an associative search for genetic variants of the *ACE* (I/D) and *PPARGC1A* (G/A) genes with clinical phenotypes of obesity in children.

MATERIALS AND METHODS: The study included 177 children with obesity and 135 healthy children aged 5 to 18 years. The following were studied: nutritional status, lipid and carbohydrate metabolism parameters to conduct an associative search for genetic variants of the *ACE* (I/D) and *PPARGC1A* (G/A) genes with clinical phenotypes of obesity (OB).

Testing of polymorphic variants of the *ACE* (I/D), *PPARGC1A* (PGC-1) genes was performed by PCR and RFLP analysis.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: In the sample of healthy children, the I/D and I/I genotype of the ACE gene and the A/A and G/A genotypes of the *PPARGC1A* gene are more common. In patients with obesity, the I/D genotype and the D allele of the ACE gene, and the G/A genotype of the *PPARGC1A* gene are more common.

The G/G genotype and the G allele of the *PPARGC1A* gene in obesity were associated with metabolic syndrome and hypertriglyceridemia

CONCLUSION: The I/D genotype of the ACE gene was more common in obese patients, but no associations of the genotype with metabolic risks were found. The G/G genotype of the *PPARGC1A* gene was more common in obese patients and was associated with the risk of developing metabolic disorders and hypertriglyceridemia.

KEYWORDS: *PPARGC1A*, ACE genes; metabolic exchange genes; children; obesity nutritional status; metabolic syndrome.

ОБОСНОВАНИЕ

При наличии некоторых полиморфных вариантов генов может произойти нарушение метаболического баланса, особенно в отношении процессов пищеварения, ассимиляции и физиологического использования питательных веществ, поступающих в организм. В ряде исследований было показано, что наличие определенных полиморфных вариантов в генах может быть связано со специфическими изменениями в метаболизме питательных веществ и энергии, влекущими фенотипические отличия и изменения, в том числе патологического характера [1–7].

К таким генам, в частности, относятся *PPARGC1A* (кодирует белок — коактиватор 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма), ACE (кодирует синтез ангиотензинпревращающего фермента), продукты которых обеспечивают энергетический обмен клетки и активно изучаются не только в развитии взаимосвязи с физическими признаками индивидуумов (спортивные результаты), но и в отношении патологических изменений в организме в результате появления продуктов обмена с измененными физико-химическими свойствами и параметрами функциональной активности, приводящими к различным заболеваниям (ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), инсулинорезистентность, метаболический синдром) или избыточному накоплению продуктов обмена (холестерин, ЛПНП и др.) [1–7].

PPARGC1A считается центральным регулятором энергетического метаболизма. Было показано, что *PPARGC1A* контролирует окислительный метаболизм во многих типах клеток, процессы клеточного дыхания и обмен веществ [1]. Белок участвует в реализации программы инсулинорегулируемого глюконеогенеза. *PPARGC1A* экспрессируется преимущественно сердце, скелетных мышцах и почках, а также в меньшей степени в печени, тканях мозга и поджелудочной железы. Среди вариаций в гене *PPARGC1A* особый интерес представляет полиморфизм rs8192678 (замена нуклеотида G на A в положении 1444 экзона 8), который приводит к замещению глицина на серин в положении 482 (Gly482Ser) белка. Аллель A встречается с частотой 30–40% [1–2]. Он ассоциирован со снижением уровня экспрессии гена *PPARGC1A*, уменьшением окислительных процессов и митохондриального биогенеза, с ожирением у мужчин, ведущих физически неактивный образ жизни [2]. Метаанализ 3718 больных СД2 выявил ассоциацию аллеля A с повышенным риском его развития [3, 4].

Белок, кодируемый геном ACE человека, является наиболее важным компонентом ренин-ангиотензиновой системы. Сообщаемые эффекты полиморфизма ACE различаются в разных исследованиях и популяциях. По данным метаанализа, включающим 16 исследований, выявлено, что полиморфизм гена ACE ответственен примерно за 50% фенотипических вариаций, обнаруживаемых в уровнях белка ACE (ангиотензинпревращающий фермент) в плазме крови. Лица с генотипом I/I имеют пониженные уровни ACE, тогда как лица с I/D имеют промежуточные уровни, а лица с D/D — повышенные уровни фермента. В нескольких исследованиях выявлена взаимосвязь между полиморфизмом D/D гена ACE и патогенезом СД и его осложнений. Однако результаты противоречивы [5].

Также была проанализирована ассоциация гена ACE с факторами окружающей среды и гипертонией. Так, полиморфизм гена ACE (rs1799752) ассоциирован с артериальной гипертензией и избыточным потреблением углеводов. Лица с генотипом ACE*DD имели более высокое потребление углеводов и повышенную предрасположенность к артериальной гипертензии по сравнению с носителями генотипов ACE*ID и ACE*I/I [6]. Более того, показано, что у людей с генотипом ACE*DD было повышено потребление соли более чем на 5 г в день, что также может быть связано с более высоким риском развития гипертонии [7].

Ожирение — глобальная проблема человечества, а избыточный вес и ожирение относятся к числу пяти основных факторов риска смерти. ВОЗ определяет ожирение как «ненормальное или чрезмерное накопление жира, которое представляет риск для здоровья». Еще десять лет назад было показано, что ежегодно около 2,8 млн взрослых умирают по причине избыточного веса или ожирения [8].

Одно из наиболее крупных популяционных исследований в Российской Федерации, проведенное в 2004 г., включившее 13 700 детей 6–18 (средний возраст 13 лет) лет из 6 регионов (Тверская, Ростовская, Тульская, Брянская, Калужская, Орловская области и остров Сахалин) выявило избыточную массу тела у детей от 5,5 до 11,8%, а ожирение — у 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% — в городской [9].

В 2007 г. Европейское региональное бюро ВОЗ разработало инициативу по эпиднадзору за детским ожирением (Childhood Obesity Surveillance Initiative — COSI), целью которой является определение причин развития избыточной массы тела, а также разработка и внедрение норм питания и физической активности у детей школьного возраста. COSI является одним

из крупнейших популяционных исследований избыточной массы тела и ожирения среди детей школьного возраста, охватившее 38 стран Европейского региона ВОЗ с включением более чем 300 тысяч детей [10]. Согласно последним опубликованным данным этого исследования, первое место по распространенности детского ожирения занимают страны Южной Европы. В Греции, Испании, Италии, на Кипре, Мальте и в Сан-Марино ожирением страдают от 18 до 21% мальчиков (т.е. приблизительно каждый пятый). Самые низкие показатели ожирения, напротив, отмечаются в Дании, Ирландии, Латвии, Норвегии и Франции — от 5 до 9% детей обоих полов [10].

Исследование 2017–2018 гг, проведенное в г. Москве в рамках программы COSI, включившее 2166 детей 7-летнего возраста, выявило наличие избыточной массы тела у 27% мальчиков и 22% девочек, а ожирение — у 10 и 6% детей соответственно [10].

Ожирение связано с развитием многих хронических и потенциально опасных для жизни заболеваний, таких как болезни сердца, рак и диабет, и практически на каждую систему органов ожирение может оказать негативное воздействие.

Исследования ожирения и состава тела у населения в целом продемонстрировали, что распределение жира в организме, особенно увеличение жировой прослойки верхней части тела, висцерального жира и внутримышечного жира, являются важными предикторами метаболических последствий, обычно связанных с ожирением. В связи с этим является актуальным исследование генов, отвечающих за энергетический обмен и их ассоциативные связи с метаболическими нарушениями у детей с ожирением [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести ассоциативный поиск полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) с клиническими фенотипами ожирения у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект изучения: дети в возрасте от 5 до 18 лет с избыточной массой тела и ожирением (основная группа, N=177), здоровые дети (группа контроля N=135). В исследование были включены дети с избыточной массой тела и ожирением, которые проходили лечение в отделении эндокринологии «НИКИ детства МЗ МО» (г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1). Использовали критерии установки диагноза согласно клиническим рекомендациям «Ожирение у детей. 2021» [12].

Критерии включения

Дети в возрасте от 5 до 18 лет с избыточной массой тела и ожирением.

Дети в возрасте от 5 до 18 лет, здоровые.

Критерии исключения

Неподписание информированного согласия.

Предмет изучения: нутритивный статус, показатели липидного, белкового, углеводного обменов, ассоциативный поиск полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) с клиническими фенотипами ожирения (ОЖ) у детей.

Все испытуемые подписали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено этическими комитетами (протокол этического комитета №30 от 01.10.2022 ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», протокол этического комитета №4 ГБУЗ МЗ МО «НИКИ детства МЗ МО» от 22.12.2022).

Методы исследования

- 1. Клинико-anamnestические.**
- 2. Антропометрические показатели** (масса тела, ИМТ, z-критерий, перцентильные значения по критериям ВОЗ Anthro).
- 3. Биохимические исследования включали** определение уровня глюкозы, инсулина, С-пептида, триглицеридов, холестерина общего, холестерина-ЛПВП (α -холестерин), холестерина-ЛПНП (β -холестерин).
- 4. Молекулярно-генетические методы** анализа полиморфизмов генов *PARGC1A* (G/A), *ACE* (I/D): геномная ДНК выделялась из цельной крови с помощью стандартного метода (набор для выделения ДНК- HiPure Blood DNA Mini Kit (China). Тестирование полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D) rs4646994, *PARGC1A* (G/A) rs8192678 проведено методом ПЦР и ПДРФ анализа (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Для амплификации использовали соответствующие праймеры и рестриктазы (табл. 1).

Для поиска ассоциативных связей в основной группе были выделены следующие клинико-фенотипические проявления ожирения: метаболический синдром (МС) [13], СД2, гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), гипертриглицеридемия (ГТГ). Использовали критерии установки диагноза согласно клиническим рекомендациям, нормативным документам [13, 14, 15].

Критерии МС у взрослых и подростков старше 16 лет: абдоминальное ожирение (превышение критического значения окружности талии с учетом этнической принадлежности), триглицериды ($\geq 1,7$ ммоль/л) ЛПВП

Таблица 1. Праймеры, используемые для определения полиморфизмов *ACE* и *PARGC1A*

Ген	Последовательность	Рестриктаза
<i>ACE</i> rs1799752	F5'-CTGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' R5'-GATGTGGCCATCACATTCGTGAT-3'	Нет
<i>PARGC1A</i> rs8192678	F5' – TTGTTCTCCACAGATTCAGAC 3'R5' GAAAAGACCTTGAACGAGAG	MspI

Таблица 2. Клиническая характеристика основной и контрольной группы, M±SD

Показатели	Основная группа (1)	Группа контроля (2)
Количество (N)	177	135
Пол (девочки), абс. (%)	73 (41%)	72 (54%)
Пол (мальчики), абс. (%)	104 (59%)	63 (46%)
Возраст (настоящий), M±SD, годы	12,2±2,8	10,5±1,5
ИМТ, кг/м ²	32,5±5,5	16,4±0,7
• z-критерий	2,0±0,5	-0,3±0,6
• перцентильные значения	99,1±20,8	40,2±13,8
• Рост, z-критерий	1,2±0,7	-0,7±0,7
• Рост, перцентиль	87,4±25,4	35,0±22,7
НТГ, N (%)	24 (14%)	–
МС, N (%)	18 (10,7%)	–
ГТГ, N (%)	26 (15%)	–
СД 2 типа	0	–
Ожирение 1 ст. (ИМТ SDS: 2,0–2,5)	77 (43,5%)	
Ожирение 2 ст. (ИМТ SDS: 2,6–3,0)	23 (13,5%)	
Ожирение 3 ст. (ИМТ SDS: 3,1–4,0)	7 (3,5%)	
Избыточная масса тела (ИМТ SDS: ИМТ SDS: 1,0–1,9)	70 (39,5%)	

(M<1,0 ммоль/л, Ж<1,3 ммоль/л), АД≥130/≥85 мм рт.ст., гликемия натощак (≥5,6 ммоль/л) [13, 14, 15].

Критерии МС у взрослых и подростков 10–16 лет: окружность талии (ОТ≥90 перц. или превышение критического значения ОТ взрослых) триглицериды (≥1,7 ммоль/л) ЛПНП (<1,03 ммоль/л), АД (САД≥130 мм рт.ст. или ДАД≥85 мм рт.ст.), гликемия натощак (≥5,6 ммоль/л) [13, 14, 15].

Нарушения углеводного обмена диагностировали на основании стандартного 2-часового перорального глюкозотолерантного теста (СГТТ). Результаты СГТТ оцениваются в соответствии с рекомендациями Европейского экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета [16]. Показатели углеводного обмена считаются нормальными, если уровень глюкозы в капиллярной крови натощак составляет менее 5,5 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки — менее 7,8 ммоль/л. Если уровень глюкозы натощак — менее 6,1 ммоль/л, но через 2 часа находится в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л, то это состояние классифицируется как НТГ [16].

Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. В зависимости от вида распределения мерой центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах)/(Q1;Q3). Формат представления качественных признаков — абсолютные числа с указанием долей (%). Статистическая обработка для анализа качественных данных — с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Проведена проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (ХВ). Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Для контроля ошибки первого рода при множественных сравнениях была введена поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика группы исследования и группы сравнения представлена в таблице 2.

Дети были сопоставимы по возрасту, полу. В группе детей с ожирением были выделены подгруппы с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) — 24 (14%) ребенка, с метаболическим синдромом (МС) — 18 (10,7%) ребенка, гипертриглицеридемией (ГТГ) — 26 (15%) детей. Не было выявлено детей с СД2. Ожирение 1 ст. имели 77 (43,5%) детей, ожирение 2 ст. — 23 (13,5%) ребенка, ожирение 3 ст. — 7 (3,5%) ребенка. Избыточную массу тела имели 70 (39,5%) детей. Среди детей здоровой группы не было выявлено избыточной массы тела и ожирения (табл. 2).

Распределение частот полиморфизмов гена ACE (I/D), гена PPARGC1A (G/A)

Результаты исследования распределения частоты генотипов у здоровых детей и подростков выявили, что генотип I/D и I/I и аллель I (Insertion) гена ACE и генотипы A/A и G/A, аллель A гена PPARGC1A встречается чаще, чем другие генотипы (табл. 3).

Результаты исследования частоты распределения генотипов у пациентов с ожирением (табл. 4) выявили, что генотип I/D и аллель D гена ACE, и генотип G/A и аллель A гена PPARGC1A встречаются чаще, чем другие генотипы. Не для всех обследованных генотипирование одинаково прошло по исследуемым системам, поэтому количество генотипов для полиморфизмов генов ACE (I/D) и PPARGC1A (G/A) в таблицах 3–8 различное.

Сравнение генотипов у пациентов с ожирением (основная группа или группа 1, 177 детей) и здоровыми детьми (контрольная группа или группа 2, 135 человек) показало, что генотип I/D гена ACE регистрировалось чаще по сравнению со здоровыми детьми (табл. 5), при этом генотип I/I при ожирении не зарегистрирован.

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) у здоровых детей и подростков (согласно уравнению Харди–Вайнберга)

Ген/Полиморфизм	Генотип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	$h_{obs} \pm s.e.$ $h_{exp} \pm s.e.$	D
<i>ACE</i> (I/D)	I/I	42	42,22	0,0006 p=0,559	I=0,559 D=0,440	$h_{obs}=0,496 \pm 0,043$ $h_{exp}=0,888 \pm 0,027$	-0,441
	I/D	67	66,55				
	D/D	26	26,22				
	I	151	55,93				
	D	119	44,07				
<i>PPARGC1A</i> (G/A)	G/G	13	11,79	0,023 p=0,880	G=0,302 A=0,697	$h_{obs}=0,403 \pm 0,043$ $h_{exp}=0,609 \pm 0,043$	-0,339
	G/A	52	54,42				
	A/A	64	62,79				
	G	110	30,23				
	A	172	69,77				

Примечание. N.O. — наблюдаемая численность генотипов; N.E. — ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. — число степеней свободы; $h_{obs} \pm s.e.$ и $h_{exp} \pm s.e.$ — соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D — относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) с ожирением (согласно уравнению Харди–Вайнберга)

Ген/Полиморфизм	Генотип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	$h_{obs} \pm s.e.$ $h_{exp} \pm s.e.$	D
<i>ACE</i> (I/D)	I/I	0	33,52	- p=0,000	I=0,489 D=0,510	$h_{obs}=0,979 \pm 0,012$ $h_{exp}=0,986 \pm 0,010$	-0,007
	I/D	137	69,97				
	D/D	3	36,52				
	I	137	48,93				
	D	143	51,07				
<i>PPARGC1A</i> (G/A)	G/G	34	21,45	16,368 p=0,000	G=0,390 A=0,609	$h_{obs}=0,298 \pm 0,039$ $h_{exp}=0,786 \pm 0,035$	-0,621
	G/A	42	67,09				
	A/A	65	52,45				
	G	110	39,01				
	A	172	60,99				

Примечание. N.O. — наблюдаемая численность генотипов; N.E. — ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. — число степеней свободы; $h_{obs} \pm s.e.$ и $h_{exp} \pm s.e.$ — соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D — относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 5. Анализ «случай–контроль» изучаемых генотипов и аллелей полиморфизмов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) при ожирении (ОЖ) и у здоровых детей и подростков

Ген/Полиморфизм	Генотипы/ Аллели	ОЖ (1)		Здоровые (2)		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
<i>ACE</i> (I/D)	I/I	0	0	42	31	84,198	0,001	46,348 (14,063<OR<152,754)
	I/D	137	98	67	50			
	D/D	3	2	26	19			
	I	137	49	151	56	2,425	0,119	0,755 (0,540<OR<1,056)
	D	143	51	119	44			
<i>PPARGC1A</i> (G/A)	G/G	34	24	13	10	9,941	0,007	2,835 (1,421<OR<5,659)
	G/A	42	30	52	40			
	A/A	65	46	64	50			
	G	110	39	78	30	4,193	0,041	1,476 (1,032<OR<2,110)
	A	172	61	180	70			

Примечание: N — абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Таблица 6. Анализ «случай–контроль» генотипов и аллелей полиморфизмов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) при ожирении (ОЖ) без нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) (1) и с НТГ (2)

Ген/Полиморфизм	Генотипы/ Аллели	ОЖ без НТГ (1)		ОЖ+НТГ (2)		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
<i>ACE</i> (I/D)	I/I	0	0	0	0	-	-	-
	I/D	109	98	19	100			
	D/D	3	2	0	0			
	I	209	49	19	50	0,007	0,932	1,029 (0,530<OR<1,998)
D	215	51	19	50				
<i>PPARGC1A</i> (G/A)	G/G	24	24	10	53	8,549	0,014	3,981 (1,453<OR<10,908)
	G/A	33	30	2	11			
	A/A	53	46	7	36			
	G	110	39	22	58	5,155	0,023	2,150 (1,082<OR<4,274)
	A	172	61	16	42			

Примечание: N — абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Таблица 7. Анализ «случай–контроль» изучаемых генотипов и аллелей полиморфизмов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) при ожирении (ОЖ) без метаболического синдрома (МС) (1) и ОЖ с МС (2)

Ген/Полиморфизм	Генотипы/ Аллели	ОЖ без МС (1)		ОЖ+МС (2)		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
<i>ACE</i> (I/D)	I/I	0	0	0	0	-	-	-
	I/D	114	98	14	100			
	D/D	3	2	0	0			
	I	114	49	14	50	0,005	0,943	1,053 (0,481<OR<2,305)
D	120	51	14	40				
<i>PPARGC1A</i> (G/A)	G/G	24	24	8	50	6,597	0,037	3,708 (1,261<OR<10,906)
	G/A	34	30	2	12			
	A/A	55	46	6	38			
	G	82	39	18	56	3,904	0,048	2,258 (1,067<OR<4,776)
	A	144	61	14	44			

Примечание: N — абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Таблица 8. Анализ «случай–контроль» изучаемых генотипов и аллелей полиморфизмов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) при ожирении (ОЖ) без гипертриглицеридемии (ТГ) (1) и ОЖ с ТГ (2)

Ген/Полиморфизм	Генотипы/ Аллели	ОЖ без ТГ (1)		ОЖ+ТГ (2)		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
<i>ACE</i> (I/D)	I/I	0	0	0	0	2,716	0,257	0,333 (0,029<OR<3,870)
	I/D	108	98	18	95			
	D/D	2	2	1	5			
	I	108	49	18	47	0,001	0,904	0,933 (0,468<OR<1,860)
D	112	51	20	53				
<i>PPARGC1A</i> (G/A)	G/G	22	21	7	30	7,372	0,025	4,398 (1,400<OR<13,818)
	G/A	32	31	12	52			
	A/A	50	48	4	18			
	G	76	37	26	57	5,456	0,020	2,258 (1,181<OR<4,315)
	A	132	63	20	43			

Примечание: N — абсолютное число наблюдаемых генотипов. P приведено для теста χ^2 .

Генотип G/G и аллель G гена *PPARGC1A* при ожирении определялся чаще, чем в группе контроля.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с ожирением (1 группа, 140 детей) и ожирением с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) (группа 2, 24 человека) показало, что генотип G/G и аллель G гена *PPARGC1A* при ОЖ были ассоциированы с НТГ (табл. 6).

Сравнение генотипов у пациентов с ожирением без метаболического синдрома (МС) (1 группа, 146 детей) и ожирением с МС (группа 2, 18 человек) показало, что генотип G/G и аллель G гена *PPARGC1A* при ожирении были ассоциированы с МС (табл. 7).

Сравнение генетических маркеров у пациентов с ОЖ без повышения триглицеридов (135 детей) и ОЖ с повышением триглицеридов (ТГ) (26 детей) показало, что генотип G/G и аллель G генетического генотипа *PPARGC1A* при ОЖ связаны с гипертриглицеридемией (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует множество исследований, показывающих, что наличие определенных полиморфных вариантов в некоторых генах может быть связано со специфическими изменениями в метаболизме питательных веществ и энергии и, следовательно, с более или менее желательными эффектами от снижения калорийности рациона и/или физических нагрузок. Существуют также доказательства различного влияния одних и тех же полиморфизмов в разных этнических группах [2, 3, 5].

Полиморфизм D/D и аллель D гена *ACE* ассоциирован с повышенной продукцией ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что приводит к увеличению уровня ангиотензина II, повышающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезни почек, атеросклероза, и приводящим к усугублению течения АГ. Аллель I имеет протективное значение в развитии этих заболеваний [5]. В нашем исследовании аллель I гена *ACE* не встречался в гомозиготном состоянии при ОЖ, а гетерозиготный встречался чаще, чем у здоровых детей и подростков, однако ассоциаций генотипа с метаболическими рисками у пациентов с ожирением не было выявлено, что, возможно, обусловлено возрастом пациентов, так как большинство метаболических осложнений развивается в зрелом возрасте. Исследование Зуева И.Б. и соавт. показало данную связь с МС у взрослых. Авторы выявили, что носительство аллеля D в генотипе полиморфного локуса rs4646994 гена *ACE* связано с увеличением активности сывороточного АПФ. Это отягощает течение артериальной гипертензии. В то же время в результате многочисленных одномоментных и когортных исследований подтверждена ассоциация гипертензионной болезни, СД2 и ожирения. Помимо этого, доказана ассоциация носительства аллеля D в полиморфном локусе rs4646994 гена *ACE* с более тяжелым течением СД2 и атеросклероза сосудов различных локализаций [17].

В другом исследовании выявлена ассоциация носительства аллеля D полиморфного локуса rs4646994 гена *ACE* с избыточной массой тела и андрогенным дефицитом [18].

В проведенном исследовании генотип G/G гена *PPARGC1A* встречался достоверно чаще у детей с ожирением, чем в здоровой выборке, и был ассоциирован с ожирением и метаболическими рисками. В то же время, по данным литературы, G/G связан с нормальным функционированием гена и синтезируемого белка: нормальной секрецией инсулина; низким риском дислипидемии, ожирения и СД2; нормальным поглощением глюкозы клетками; улучшением аэробной способности [1].

И наоборот, полиморфизмы (A/A и G/A) связаны с высоким риском инсулинорезистентности. Однако, по данным другого метаанализа, уровень глюкозы в плазме крови натощак был значительно ниже у генотипов A/A по сравнению с G/G и G/A в общей группе выборки и в неазиатской группе ($p < 0,001$). Генотип A/A показал значительно более низкие уровни общего холестерина по сравнению с генотипом G/G и G/A при использовании рецессивной модели с неазиатской группой ($p < 0,05$). В рамках доминирующей модели индекс массы тела генотипа G/G был значительно выше в азиатских подгруппах ($p < 0,05$). Таким образом, полиморфизмы могут по-разному влиять на разные этнические группы населения [2, 3].

Это показывает необходимость дальнейшего изучения генотипов генов энергетического обмена на российской выборке и позволит изучить ассоциативные связи с заболеваниями, оптимизировать подходы профилактики и коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетерозиготный генотип I/D гена *ACE* встречался чаще у пациентов с ожирением, однако ассоциаций генотипа с метаболическими рисками не было выявлено. Генотип I/I при ожирении не зарегистрирован. Аналогично, генотип G/G гена *PPARGC1A* чаще выявлялся у пациентов с ожирением и был связан с риском развития метаболических нарушений и гипертриглицеридемии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования: Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для ФГБНУ МГНЦ.

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

Участие авторов. Максимычева Т.Ю. — концепция, дизайн исследования, сбор, обработка и анализ материалов, написание статьи; Балинова Н.В., Мельяновская Ю.Л., Тарасов М.В., Бухонин А.В. — молекулярно-генетические исследования, внесение в базу данных; Тлиф А.И., Басова А.В. — набор объектов исследования; Лошкова Е.В. — статистическая обработка, коррекция текста статьи, внесение правок; Кондратьева Е.И. — руководство исследования, коррекция текста, внесение правок.

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

- Maciejewska-Skrendo A, Massidda M, Tocco F, et al. The Influence of the Differentiation of Genes Encoding Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Coactivators on Nutrient and Energy Metabolism. *Nutrients*. 2022;14(24):5378. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14245378>
- Bhatta P, Bermano G, Williams HC, Knott RM. Meta-analysis demonstrates Gly482Ser variant of *PPARGC1A* is associated with components of metabolic syndrome within Asian populations. *Genomics*. 2020;112(2):1795-1803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jygeno.2019.10.011>
- Wang Y, Zhang L, Wu L, Cao R, Peng X, Fu L. An Association Between *FNDC5*, *PGC-1α* Genetic Variants and Obesity in Chinese Children: A Case-Control Study Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2023; 16:47-59. doi: <https://doi.org/10.2147/dmsos.391219>.
- Barroso I, Luan J, Sandhu MS, Franks PW, Crowley V, et al. Meta-analysis of the Gly482Ser variant in *PPARGC1A* in type 2 diabetes and related phenotypes. *Diabetologia*. 2006;49(3):501-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0130-2>
- Coelho ARP, Silveira LC, Santos KF, Santos RDS, Reis AADS. No Association of Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion (ACE I/D) Gene Polymorphism in the Susceptibility to Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: An Updated Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2023;13(9):1308. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm13091308>
- Папышева О.В., Нурбеков М.К., Маяцкая Т.А., Котайш Г.А., Кожевникова Е.Н., Щипикова Е.С., Морозов С.Г. Влияние полиморфизма генов *PGC1α*, *ACE* и *DRD2* на развитие и течение гестационного сахарного диабета. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2020. — Т.19. — №3. — С.63-71. [Papysheva OV, Nurbekov MK, Mayatskaya TA, Kotaish GA, Kozhevnikova EN, Shchipikova ES, Morozov SG. The effect of polymorphism of genes *PGC1α*, *ACE* and *DRD2* on the development and course of gestational diabetes mellitus. // *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2020;19(3):63-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-3-63-71>
- Zambrano AK, Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramírez P, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Paz-Cruz E, Ibarra-Rodríguez AA, Doménech N. Genetic diet interactions of ACE: the increased hypertension predisposition in the Latin American population. *Front Nutr*. 2023;26;10:1241017. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1241017>
- World Health Organization. [Электронный ресурс] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
- Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2006, 24 с. [Vasyukova OV. Insulin, leptin, lipids and peripheral growth factors in childhood obesity: abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences, Moscow, 2006, 24 p. (In Russ.)]
- Dr Joao Breda. Latest WHO data on child obesity shows that southern European countries have the highest rate of childhood obesity. 2018
- Mendis Shanthi, Puska Pekka, Norrving Bo; World Health Organization, World Heart Federation. et al. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / edited by: Shanthi Mendis ... [et al.]. World Health Organization Publ., 2013
- Клинические рекомендации «Ожирение у детей. 2021» ID:229 [Электронный ресурс] <https://cr.minzdrav.gov.ru/> [Clinical guidelines «Obesity in children. 2021» ID:229 [Electronic resource] (In Russ.)]
- Захарова И.Н., Малявская С.И., Творогова Т.М., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А., Пшеничникова И.И. Метаболический синдром у детей и подростков: определение. критерии диагностики. // *Медицинский совет*. — 2016. — №16. — С.103-109. [Zakharova IN, Malayvskaya SI, Tvorogova TM, Vasilieva SV, Dmitrieva YA, Pshenichnikova II. Metabolic syndrome in children and adolescents. Definition. Diagnostic criteria. *Meditsinskiy совет = Medical Council*. 2016;(16):103-109. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-103-109>
- Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, 2013; Утверждены на заседании пленума Российского Медицинского Общества по артериальной гипертензии 28 ноября 2013 года и профильной комиссии по кардиологии 29 ноября 2013 года. https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf
- Bitew ZW, Alemu A, Ayele EG, Tenaw Z, Alebel A, Worku T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:93. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00601-8>
- International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005
- Зуева И.Б., Улитина А.С., Гораб Д.Н., Москаленко М.В., Дубина М.В. Роль аллельных вариантов генов ангиотензинпревращающего фермента ACE и серотонинового транспортера *slc6a4* в развитии когнитивного дефицита у лиц с метаболическим синдромом. // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — Т. 18. — №6. — С.531-539. [Zueva IB, Ulitina AS, Ghorab DN, Moskalenko M.V., Dubina MV. The role of allelic variants of angiotensin-converting enzyme ACE and serotonin transporter *SLC6A4* genes in cognitive dysfunction progression in patients with metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya («Arterial Hypertension»)*. 2012;18(6):531-539. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2012-18-6-531-539>
- Мосалев К.И., Янковская С.В., Иванов И.Д., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Ассоциация носительства полиморфизма *rs4646994* гена ACE с ожирением и андрогенным дефицитом у мужчин. // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т.19. — №3. — С.271-279. [Mosalev KI, Yankovskaya SV, Ivanov ID, Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG. Association of carriage of the *rs4646994* polymorphism of the ACE gene with obesity and androgen deficiency in men. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):271-279. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12843>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Максимычева Татьяна Юрьевна**, к.м.н. [Tatyana Y. Maksimycheva, PhD]; адрес: Россия 115478. г. Москва, ул. Москворечье, 1 [address: 1 Moskvorechye street, 115478 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>; Scopus Author ID: 57194199574; eLibrary SPIN-код: 7235-6564; РИНЦ ID: 901195; e-mail: t.y.leus@yandex.ru

Балинова Наталья Валерьевна, к.б.н. [Natalia V. Balinova, Ph.D. in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9493-6544>; eLibrary SPIN: 2209-0134; e-mail: balinovs@mail.ru

Мельяновская Юлия Леонидовна, к.м.н [Yuliya L. Mel'yanovskaya, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>; eLibrary: SPIN-code 5828-0122

Лошкова Елена Владимировна, д.м.н. [Elena V. Loshkova, MD, Ph.D]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>; eLibrary: SPIN-код: 9242-5976; e-mail: loshkova@rambler.ru

Бухонин Артем Викторович [Artem V. Buhonin]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6612-6695>; e-mail: a.v.bukhonin@gmail.com

Тарасов Максим Владимирович [Maxim V. Tarasov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-5655>; e-mail: mxmtarasov12@gmail.com

Тлиф Асиет Исмаиловна [Asiet I. Tlif]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1986-244X>; e-mail: asena-86@mail.ru

Басова Анна Владимировна [Anna V. Basova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2828-0804>;
e-mail: anna.basova.70@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор [Elena I. Kondratyeva MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; Scopus Author ID: 36737150600; РИНЦ ID: 97304 WOS;
Research ID: A-6128-2014; eLibrary SPIN: 9535-9331; e-mail: elenafpk@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Максимычева Т.Ю., Балинова Н.В., Мельяновская Ю.Л., Тарасов М.В., Бухонин А.В., Тлиф А.И., Басова А.В., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И. Ассоциации полиморфизмов генов ACE, PPARGC1A с фенотипами ожирения у детей Российской Федерации// *Ожирение и метаболизм*. — 2025 — Т. 22. — №3. — С. 205-213. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13167>

TO CITE THIS ARTICLE:

Maksimychева TY, Balinova NV, Mel'yanovskaya YL, Buhonin AV, Tarasov MV, Tlif AI, Basova AV, Loshkova EV, Kondratyeva EI. Association of ACE and PPARGC1A gene polymorphisms with obesity phenotypes in children in the Russian Federation. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):205-213. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13167>