ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ

И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

Иевлева Ксения Дмитриевна

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И МЕХАНИЗМ ЕГО ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДЕТЕРМИНАЦИИ У ПОДРОСТКОВ ДВУХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

3.3.3. Патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., академик РАН, профессор **Л.И. Колесникова**

Научный консультант:

д.м.н. **Т.А. Баирова**

ИРКУТСК – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..... 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……..... 14

1.1. Эпидемиология избыточной массы тела……. 14

1.2. Восточная Сибирь: популяционная, этнокультурная и этногенетическая характеристика……..... 16

1.3. Этиология и патогенез избыточной массы тела и ожирения…… 18

1.4. Генетические аспекты нарушения энергетического обмена…….. 21

1.4.1. Ген, ассоциированный с жировой массой (*FTO*)…… 23

1.4.2. Ген лептина (*LEP*)…….……. 25

1.4.3. Ген рецептора лептина (*LEPR*)……. 27

1.4.4. Ген проопиомеланокортина (*POMC*)……... 28

1.4.5. Ген рецептора меланоцитстимулирующего гормона 4 (*MC4R*)…… 29

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ…….. 32

2.1. Характеристика исследуемых групп. Дизайн исследования…… 32

2.2. Антропометрические методы……... 35

2.3. Биохимические и гормональные методы ……... 36

2.4. Молекулярно–генетические методы……... 37

2.5. Статистические методы…… 41

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ……..... 44

3.1. Характеристика антропометрических и метаболических параметров исследуемых групп……... 44

3.2. Сравнительная характеристика распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов энергетического обмена…….. 58

3.3. Ассоциации носительства полиморфных локусов генов энергетического обмена с антропометрическими, биохимическими и гормональными параметрами……. 67

3.4 Анализ межгенного взаимодействия полиморфных вариантов генов энергетического обмена в группах подростков двух этнических групп с избыточной массой тела ……..…… 78
3.5 Анализ вклада совместного носительства полиморфных локусов генов энергетического обмена, обладающих максимальным синергизмом…….. 85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…… 91
ВЫВОДЫ…….. 98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..... 100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…… 101
Приложение 1…… 127
Приложение 2…… 130
Приложение 3…… 133
Приложение 4…… 136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность избыточной массы тела растет каждый год среди различных возрастных групп [43, 154, 159]. Так по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) избыточная масса тела регистрируется у 39% взрослого населения в мире и более чем у 55% – в России [43]. В 2008 году около 170 миллионов детей в возрасте до 18 лет страдали избыточной массой тела, а также следующим за ним состоянием – ожирением, и предполагается, что их количество увеличится на 30% к 2030 году [159]. Особую тревогу вызывает высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детского населения развитых стран, составляющая 25% и 15%, соответственно [58]. Известно, что более 80% мальчиков и девочек остаются больными ожирением, достигнув зрелого возраста. При этом такие случаи ожирения отличаются наиболее тяжелым течением [55-57].

Среди факторов, способствующих развитию избыточной массы тела, выделяют: чрезмерное потребление высококалорийных продуктов, малоподвижный образ жизни, урбанизация и т.д. Коррекция этих факторов не всегда приводит к успеху [7, 46, 49, 66, 159].

Несмотря на установленные факторы риска развития избыточной массы тела, на данный момент нет единой гипотезы патогенеза данного патологического состояния. В качестве патогенетических основ развития избыточной массы тела рассматривают хроническое воспаление [146], нарушение обмена липидов [184, 205, 207], нарушение терморегуляции [70, 126, 218], изменения микрофлоры кишечника [87, 131], а также наследственную предрасположенность [67, 95, 108].

По данным Razquin C. et al (2011г.) генетические факторы занимают ведущее место в структуре факторов риска развития избыточной массы тела, составляя от 25% до 70%. Однако, суммарно аллели всех известных 32

сегментов хромосом объясняют только 1,5% общей вариабельности индекса массы тела [188], что расценивается рядом оппонентов как не высокий, и ставит под сомнение целесообразность проведения генетических исследований в данном направлении [49, 67, 79].

Олигонуклеотидные замены в генах энергетического обмена определяют дисбаланс между катаболическими и анаболическими процессами в организме, мессенджерами которых являются инсулин, грелин, лептин и т.д. [44, 88, 189].

На настоящий момент накоплено достаточное количество данных о противоречивости вклада кандидатных генов в формирование и становление избыточной массы тела и следующего за ним состояния – ожирения [9, 67, 157, 189]. Указанная противоречивость обусловлена генетической гетерогенностью популяций, в которых проводились исследования, а также физиологическими различиями в генезисе заболеваний между изученными этническими группами [5, 165]. Так, одним из факторов, влияющих на фенотипическое проявление генов предрасположенности, является стереотип питания, исторически сложившийся в конкретной популяции, проживающей долгое время на одной территории [15, 25]. Примером таких популяций могут служить русское и бурятское население Восточной Сибири. При этом установлено, что у представителей данных этнических групп имеются различия в обменных процессах: как в норме, так и при патологических состояниях, что так же может служить причиной различий в механизмах развития и становления избыточной массы тела и ожирения у представителей русской и бурятской этнических групп [4, 30].

Степень разработанности темы

Избыточная масса тела представляет собой нарушение межуточного обмена в направлении повышенной способности к образованию липидов из углеводов, с их отложением в жировой ткани и в затруднении их обратной

мобилизации. Эти механизмы включают в себя нарушение нескольких метаболических систем, функционирование которых зависит от адекватной экспрессии генов, ответственных за синтез и регуляцию участников метаболических путей [48, 177].

Поэтому в последние годы, наряду с пищевым поведением и уровнем физической нагрузки, большое внимание уделяется генетическим факторам развития избыточной массы тела, а также ожирения. Особенно актуально установление данных факторов для детей и подростков, так как до 90% пациентов, страдающих ожирением, имеют отягощенный по наследственности анамнез [47, 57].

Исследования GWAS за последние десятки лет выделило более 300 олигонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с индексом массы тела (ИМТ), обхватными параметрами и другими признаками избыточной массы тела и ожирения в большинстве возрастных и этнических групп [105].

Часть этих генов (*LEP, LEPR, FTO, POMC, MC4R*) ответственна за энергетический метаболизм организма и участвует в лептин-меланокортиновом пути, который является основным звеном регуляции потребления и расходования энергии. Нарушение функционирования данного метаболического пути приводит к изменению пищевого поведения в сторону увеличения потребления пищи [68, 79, 95, 149, 186, 209].

Данные о роли и взаимосвязи генов лептина (*LEP*), рецепторов лептина (*LEPR*), проопиомеланокортина (*POMC*), рецептора меланоцитстимулирующего гормона (*MC4R*), гена ассоциированного с ожирением (*FTO*) в регуляции энергетического обмена, как у здоровых респондентов, так и у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, в том числе детей и подростков, фрагментарны и крайне противоречивы [116, 127, 155, 175, 180, 181, 187, 191, 207, 217, 222].

Противоречивость данных исследований может объясняться не только изучением разных возрастных групп и применением различных методологических подходов, но и этническими различиями обследуемых. Так

показано, что вклад многих полиморфных локусов генов предрасположенности в избыточную массу тела и ожирение дифференцирован в зависимости от этнической принадлежности [4, 51, 67, 95].

Цель исследования - Установить закономерности изменений энергетического обмена и патогенетическую значимость полиморфных локусов генов, детерминирующих его регуляцию, у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела для идентификации критериев риска развития метаболических нарушений на фоне избыточной массы тела.

Задачи исследования

1. Оценить клинико-метаболический статус у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела.

2. Охарактеризовать генетическое разнообразие и дифференциацию по полиморфизмам генов энергетического обмена FTO rs9939609, FTO rs1421085, FTO rs8050136, LEPR rs1137101, LEPR rs1137100, LEP rs2167270, LEP rs7799039, MC4R rs17782313, POMC rs1042571, включая их генотипические комбинации и гаплотипы в выборках подростков двух этнических групп с нормальной массой тела и с избыточной массой тела.

3. Определить особенности ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов энергетического обмена с патогенетически значимыми для избыточной массы тела количественными антропометрическими и метаболическими параметрами у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела.

4. Оценить общность и специфичность ассоциации генетической компоненты энергетического обмена с избыточной массой тела у подростков двух этнических групп.

5. Выявить и охарактеризовать критерии риска развития метаболических нарушений у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела.

Научная новизна

Впервые получены данные комплексного сравнительного анализа показателей углеводного и энергетического обменов и генетических маркеров энергетического обмена у подростков с избыточной массой тела и ожирением разных этнических групп: европеоидов (на примере русских) и монголоидов (на примере бурят).

Установлено наличие гиперлептинемии у девочек подросткового возраста европеоидной и монголоидной рас с большей выраженностью у девочек-европеоидов.

В результате проведенного исследования определены половые особенности метаболизма у подростков: для девочек монголоидной и европеоидной рас уровень лептина выше, чем у мальчиков аналогичного возраста и расы. Выявлены однонаправленные изменения углеводного обмена (гиперинсулинемия с инсулинорезистентностью) у девочек с избыточной массой тема и ожирением в сравнении с мальчиками.

Обоснована более высокая информативность показателя ОТ/рост (отношение объема талии к росту) в сравнении с ОТ (объем талии) в отношении риска развития для подростков обеих этнических групп, и гиперинсулинемии для подростков-европеоидов.

Впервые проанализировано распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов энергетического обмена в выборках подростков-европеоидов (на примере русских) и монголоидов (на примере бурят), проживающих на территории Восточной Сибири. Проведена оценка вклада метаболических и генетических (носительство полиморфных локусов генов энергетического обмена) факторов в формирование избыточной массы тела и ожирения у подростков-европеоидов и монголоидов с выявлением этноспецифических особенностей углеводного и энергетического обменов, детерминированных носительством рисковых аллелей изученных полиморфных локусов.

На основе результатов биоинформационного анализа межгенного взаимодействия генов энергетического обмена определен вклад полиморфных локусов данных генов в развитие избыточной массы тела и ожирения, а также определены комплексы полиморфных локусов, обладающие максимальным синергичным эффектом у подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные в результате настоящей научной работы закономерности изменений метаболических показателей и их взаимоотношения с генетическими факторами являются важной компонентой для дальнейшего изучения механизмов развития избыточной массы тела и ожирения, а также следующего за ним состояния – ожирения, в подростковом возрасте.

Полученные данные позволяют верифицировать группы риска раннего развития и прогрессирования избыточной массы тела, а также ассоциированных с ней нарушений углеводного и энергетического обмена, в разных расовых выборках подростков для оптимизации алгоритма профилактики и диспансеризации.

Методология и методы исследования

В работе использованы современные клинико-анамнестические, антропометрические, биохимические, гормональные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Клинико-анамнестический метод включал: сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, определение национальной принадлежности путем опроса с уточнением национальной принадлежности предков до 3 поколения. Антропометрические исследования включали измерение роста, веса, ОТ и ОБ (объем бедер) с последующим определением перцентилей, расчета ИМТ и SDS ИМТ (стандартное отклонение индекса массы тела), ОТ/рост.

Биохимические методы включали в себя определение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина.

Гормональные методы включали исследование уровней инсулина и лептина в сыворотках обследуемых подростков с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR.

Молекулярно-генетические методы включали определение носительства аллелей изучаемых полиморфизмов генов энергетического обмена (*FTO rs9939609, FTO rs1421085*, *FTO rs8050136, LEPR rs1137101*, *LEPR rs1137100*, *LEP rs2167270, LEP rs7799039, MC4R rs17782313, POMC rs1042571*).

Статистическими методами проводили сравнительный анализ биохимических и гормональных показателей, анализ частот генотипов и аллелей полиморфизмов в исследуемых группах. Использование биоинформативного метода MDR позволило оценить межгенногое взаимодействие полиморфных локусов у подростков с нормальной массой тела и у подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Основные положения, выносимые на защиту

1. 1. У подростков с избыточной массой тела и ожирением вне зависимости от пола и этнической принадлежности регистрируется базальная гиперлептинемия, которая более выражена у девочек. Формирование избыточной массы тела и ожирения у девочек в сравнении с мальчиками сопровождается более ранними проявлениями нарушений углеводного обмена в виде гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

2. Структура предрасположенности к избыточному накоплению массы тела по системе полиморфных вариантов генов, вовлечённых в энергетический обмен этнодифференцирована: для подростков-европеоидов рисковыми являются полиморфные локусы *LEPR rs1137101*, *LEPR rs1137100* и *MC4R rs17782313*, для монголоидов – *FTO rs9939609* и *FTO rs8050136*.

3. Маркерами риска реализации нарушений углеводного и энергетического обменов на фоне избыточной массы тела и ожирения у подростков-европеоидов является носительство аллелей полиморфных локусов *LEPR rs1137101, LEPR rs1137100, MC4R rs17782313* и *POMC rs1042571*, у подростков-монголоидов – носительство аллелей *FTO rs9939609* и *FTO rs8050136*.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется достаточным и репрезентативным объёмом выборок, широким спектром выполненных исследований с использованием современных клинических и лабораторных методов обследования. Значимость различий количественных показателей оценивалась с помощью непараметрических методов статистики.

Апробация результатов

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: II Межрегиональная научно-практическая конференция молодых ученых «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2016), 10-я Международная конференция по детскому ожирению и питанию (10th International Conference on Childhood Obesity and Nutrition, Рим, Италия, 2017), Международная конференция молодых ученых «Молодые ученые: науки о жизни и зеленые технологии» (Форум Байкал, Байкал, 2017), Международный конгресс EuroPrevent-2018 (Любляна, Словения, 2018), Научно-практическая конференция, посвященная 20-летию объединения иркутского института травматологии и ортопедии и Иркутского института хирургии, VI научно-практическая конференция молодых ученых Сибирского и Дальневосточного

федеральных округов (Иркутск, 2018г.), III Всероссийская конференция молодых ученых «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2018), XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 5-7 марта 2021).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 – в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук по специальности «Патологическая физиология (медицинские науки)»; 7 публикации – в отчественных и зарубежных рецензируемых журналах индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 138 страницах машинописного текста. Диссертационная работа включает введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, а также 4 приложения. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 13 рисунками. Список литературы включает в себя 59 отечественных и 165 зарубежных источников.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в проведении обзора отечественной и зарубежной литературы по выбранной тематике, формулировании целей и задач диссертации, написании всех глав научной работы. Автором самостоятельно выполнены разработка дизайна диссертационной работы,

ведение баз данных обследуемых, проведение молекулярно-генетических исследований, последующий анализ полученных данных с использованием статистических и биоинформационных методов обработки результатов. Автор участвовал в написании всех публикаций по теме диссертационной работы.

Работа выполнена на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках государственной бюджетной темы №0542–2014–0002 «Кардиометаболические нарушения у детей и подростков, как патогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология избыточной массы тела

Распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире приняла масштабы эпидемии. Так, по данным ВОЗ, в 2008 году избыточной массой тела страдали около 1,4 млрд населения мира, к 2012 году этот показатель уже составлял 1,7 млрд человек, а в 2016 – 1,9 млрд человек, что составляет 13% населения мира. На настоящий момент рост данных показателей остановился.

В 2016 году сотрудниками ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва) проведено крупномасштабное исследование по сравнительной оценке распространенности избыточной массы тела среди взрослых работоспособных мужчин и женщин в федеральных округах РФ, по результатам которого, Сибирский федеральный округ занимает 3-е место из 8 (16,1% мужчин; 31,05% женщин), уступая Уральскому и Центральному округам [35].

Не менее серьезной проблемой является рост распространенности избыточной массы тела среди детского и подросткового населения. Так в 2016 году избыточной массой тела страдало 18% девочек и 19% мальчиков в возрасте 4-19 лет, из них у 6% девочек и 8% мальчиков диагностировано ожирение [43]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей школьного возраста в европейских странах в 2015 году составляла 20,5%: 15,6% – избыточная масса тела и 4,9% – ожирение [164]. Общая распространенность избыточной массы тела и ожирения у подростков, проживающих на территориях азиатских стран, составила 14,6% и 8,6%, соответственно [154]. При этом в более раннем исследовании показаны низкие, наряду с Африкой (3,9%), показатели распространенности ожирения у детей и подростков в Азии (2,9%) [170].

По данным Дедова И.И. и соавт. (2007) заболеваемость ожирением в России среди детей и подростков в возрасте 5-17 лет составила 6,8% для мальчиков и 5,3% для девочек. Согласно данным исследования ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России (Москва) распространенность избыточной массы тела и ожирения среди 15-летних подростков, проживающих в Москве, составляет 21,5% у мальчиков и 22,2% у девочек [39].

За период с 2004 по 2014 годы наблюдается стремительный рост распространенности ожирения среди детей и подростков Иркутской области: так среди детей данный показатель увеличился в 1,8 раз, а среди подростков в 3,2 раза [27].

К сожалению, на данный момент отсутствуют данные о распространенности избыточной массы тела и ожирения в отдельных этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири. Основываясь на международных данных распространенности изучаемых патологических состояний среди различных расовых и этнических групп, можно предположить, что распространенность избыточной массы тела и ожирения в двух наиболее многочисленных этнических группах Восточной Сибири (русские и буряты) различна. При этом стоит отметить, что у представителей монголоидной расы кардиометаболические осложнения ожирения развиваются при меньшем избытке веса, чем у европеоидов [38].

Таким образом, стремительный рост распространенности избыточной массы тела, в особенности среди детского и подросткового населения, наличие этнических различий распространенности и течения избыточной массы тела и ожирения делают актуальным изучение механизмов и факторов развития данного патологического состояния в подростковом возрасте для разработки основ персонализированного подхода к прогнозированию риска развития избыточной массы тела и ожирения, в том числе среди коренного и пришлого населения Восточной Сибири.

1.2. Восточная Сибирь: популяционная, этнокультуральная и этногенетическая характеристика

На данный момент в Восточной Сибири насчитывается 37 коренных народов [40]. Наиболее многочисленную группу коренных национальностей составляют буряты.

Буряты входят в северную монголоидную, малую североазиатскую расу, внутри которой выделяют 2 типа: центрально-азиатский и байкальский [53]. Формирование современных бурят происходило в результате смешения этих двух групп на территориях Прибайкалья и центрального Забайкалья [1]. К настоящему моменту на территории Восточно-Сибирского Федерального округа и Республики Бурятия проживает более 400-х сот тысяч бурят [40].

Европеоидное население Восточной Сибири представляет собой достаточно неоднородную группу за счет длительных миграционных процессов, в которых участвовали добровольные и недобровольные переселенцы, представители разных социальных слоев населения, пришедшие с абсолютно разных территорий России [46]. На настоящий момент в Восточной Сибири европеоидное население составляет около 85% от общего числа [40].

Питание представителей русской этнической группы, проживающих на территории Восточной Сибири, отличается от питания жителей европейской части России за счет дефицита белков и повышенного потребления жиров и углеводов, превышающего нормы физиологических потребностей для возраста и пола [3].

Такая культура питания сформирована из-за климатических особенностей региона, что определило изменение структуры генофонда популяции Восточной Сибири, направленного на различия частоты множества полиморфных локусов генов различных метаболических сетей [7, 15].

У коренных народов Сибири традиционно в питании преобладали мясо-молочные продукты. Такой тип питания характерен для большинства

представителей северных монголоидов. Показано, что в рационе питания школьников бурятской этнической группы в сравнении с русскими школьниками выше удельный вес богатых холестерином животных продуктов, что является характерной особенностью питания популяции Республики Бурятия [7].

Современные генетические исследования русской и бурятской этнической групп, проживающих на территории Восточной Сибири, показывают наличие сильной гетерогенности в структуре ядерного и митохондриального генома [21, 54], которые в свою очередь могут оказывать эффект на развитие мультифакториальных заболеваний [52]. Так в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» установлены различия в распространенности полиморфизмов генов систем метаболизма фолатов, цитохромов P450, антиоксидантной защиты и пр. между популяционными выборками представителей русской и бурятской этнических групп [5, 6, 8, 13, 22, 26]. Выявлен этнодифферинцированный эффект носительства полиморфизма гена ApoA1 в отношении развития дислипидемии у подростков: русских и бурят [6]. Определены различия показателей антиоксидантной системы и уровня перекисного окисления липидов у женщин русской и бурятской этнических групп в зависимости от носительства аллелей полиморфизмов гена глутатион-S-трансферазы [182]. Показан значимый вклад носительства аллелей полиморфизмов генов детоксикации в развитие бесплодия у мужчин [32].

Таким образом, выявление различий частотных параметров генов энергетического обмена среди подростков с нормальной массой тела и подростков с избыточной массой тела, изучение взаимосвязи генотипов генов энергетического обмена с клинико-метаболическими параметрами важно в изучении особенности становления и развития избыточной массы тела и ожирения у подростков – представителей разных рас: европеоидной (на примере русских) и монголоидной (на примере бурят).

1.3 Этиология и патогенез избыточной массы тела и ожирения

Ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [49, 82]. Среди всех типов ожирения около 85 % всех случаев приходится на долю конституционально-экзогенной формы заболевания [55].

Реализация ожирения, как и любого другого мультифакториального заболевания осуществляется только при условии суммарного накопления внешних (средовых) и внутренних (генетических) факторов, способствующих манифестации заболевания [49, 55].

Адаптивные системы организма способны до определенного момента сдерживать проявление заболевания, однако при постоянном действии неблагоприятных условий среды в сочетании с определенным генотипом происходит срыв адаптационных механизмов, и полное развертывание симптомокомплекса избыточной массы тела и ожирения [55].

Несмотря на широкий спектр вероятных факторов, основная причина избыточной массы тела и ожирения – дисбаланс между приходом и расходом энергии. При повышенной калорийности рациона (переедании) или недостаточных энергозатратах избыток питательных веществ откладывается в адипоцитах в виде триглицеридов [44]. Однако немаловажную роль в развитии избыточной массы тела и ожирения играет генетическая предрасположенность [44, 68, 79, 95].

В результате действия совокупности внешних и внутренних факторов наблюдается нарушение регуляции энергетического обмена на различных уровнях, приводящее к накоплению жировой массы [88, 158].

Регуляция энергетического обмена и массы тела представляет собой сложный процесс с вовлечением различных систем и тканей организма человека (Рисунок 1).

Особую роль в регуляции энергообмена занимает гипоталамус, где располагаются центры контроля аппетита и насыщения. Они представлены

двумя пулами нейронов. Один пул нейронов продуцирует нейропептид Y (НПY) и агути-подобный белок (АПБ), другой пул клеток – проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ) [88]. Вся информация о количестве поступившей энергии в виде питательных веществ поступает именно в эти центры головного мозга посредством сигналов от различных гормонов и других БАВ, вырабатывающихся в органах ЖКТ и жировой ткани. К основным из них относятся: лептин, грелин, инсулин, резистин, холицистокинин, глюкагоноподобный пептид и др. Большую часть своих функций они реализуют посредством передачи информации в гипоталамус, откуда она поступает в лимбическую систему, а также в нижележащие отделы, передавая команды для внутренних органов [48, 177].

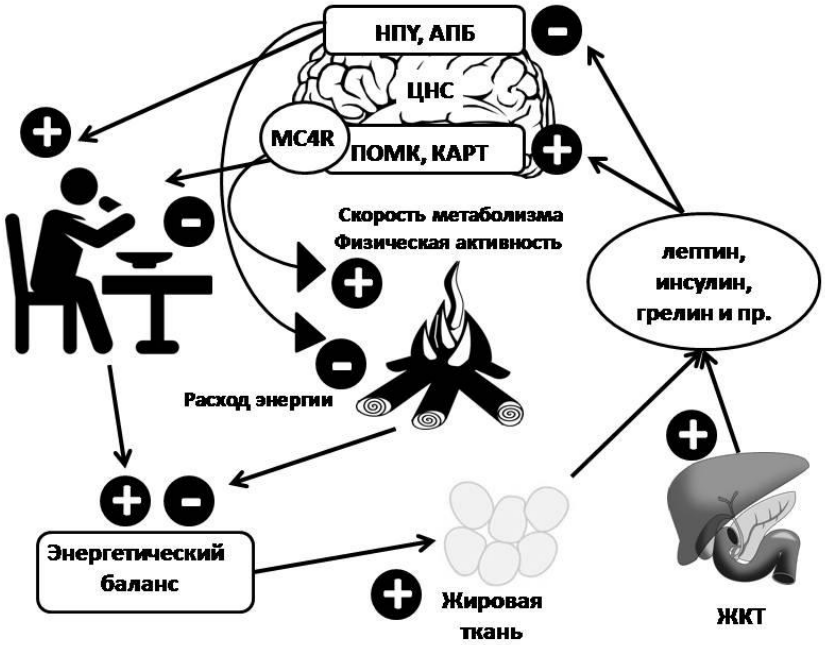

Рисунок 1 – Регуляция энергетического обмена.

При этом главным «медиатором» передачи сигналов является пептидный гормон лептин, секретирующийся жировой тканью. Уровень лептина в плазме крови коррелирует с массой тела [123], обусловленной количеством жировой ткани. Потеря веса, за счет сокращения количества жировой ткани ведет к снижению уровня лептина. Так, уменьшение веса на

10% приводит падению концентрации лептина на 53% [84]. При этом увеличение массы тела на 10% приводит к повышению содержания лептина в 3 раза [128].

Развитие ожирения может наблюдаться при нарушении работы системы энергообмена на любом уровне. Многими исследователями было показано нарушение энергетического обмена и быстрый набор веса при различных видах повреждения гипоталамуса. Также в патогенезе ожирения имеет значение дисфункция моноаминергической (серотонин, норадреналин, дофамин) передачи нервного сигнала в ЦНС, приводящая к депрессивным и тревожным состояниям [33]. Но большее внимание современные ученые уделяют роли гуморальных факторов, в частности роли нарушения обмена гормона лептина, приводящее к избыточному потреблению пищи [18].

Принято считать, что снижение уровня лептина ведёт к накоплению жировой массы и развитию ожирения. Однако это наблюдается только у пациентов с врожденным недостатком синтеза лептина [28]. В большинстве случаев ожирение ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации лептина: у лиц, страдающих ожирением, уровень лептина повышен: 40,3 нг/мл против 9,6 нг/мл, что объясняется развитием лептинорезистентности [71].

Согласно данным последних исследований существует несколько механизмов развития лептинорезистентности. Так, лептин, связываясь в крови с короткими изоформами своего рецептора способен проходить через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает поддержание его концентрации в тканях мозга и спинномозговой жидкости. При этом повышение концентрации лептина в сыворотке крови более 25–30 нг/мл не сопровождается параллельным увеличением его концентрации в тканях нервной системы. То есть резистентность к лептину может возникать на уровне гематоэнцефалического барьера [17, 18, 44, 109, 151]. Глюкокортикоиды способны подавлять действие лептина в гипоталамусе. В результате, повышенная концентрация глюкокортикоидов обуславливает развитие резистентности к лептину на гипоталамическом уровне [88]. Кроме

того, причиной развития резистентности к лептину может стать мутация в его гене или в гене его рецептора [68].

В результате действия упомянутых причин могут развиваться компенсаторные механизмы, направленные на стимуляцию роста жировой ткани и увеличение секреции лептина. Как следствие, это приводит к гипертрофии жировой ткани и в конечном итоге – к увеличению массы тела [44].

Наличие лептинорезистентности довольно часто сочетается инсулинорезистентностью [12]. Одной из особенностей пубертатного периода является снижение чувствительности тканей к инсулину. На развитие данного феномена влияют уровни половых гормонов, гормона роста и кортизола, характерные для пубертатного становления [14].

Описанные выше механизмы свидетельствуют о том, что несбалансированное питание и малоподвижный образ жизни приводят к развитию избыточной массы тела и ожирения. Однако у разных людей, в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности и ряда других факторов наблюдаются различия, как в распространенности данных патологических состояний, так и во времени манифестации и тяжести течения, что может быть связано с носительством различных генотипов полиморфных локусов генов предрасположенности к избыточной массе тела и ожирению [79, 211].

Таким образом, этиопатогенез избыточной массы тела представляет собой сложный процесс, вовлекающий множество органов и систем организма и, непосредственно, зависящий от сочетания внешних и внутренних факторов предрасположенности к в данному состоянию.

1.4 Генетические аспекты нарушения энергетического обмена

В настоящее время большое количество работ посвящено изучению наследственного фактора, который может играть как ключевую роль, в

развитии ожирения, так и являться только одной из причин накопления избыточной массы тела [66, 67, 76, 79, 118, 150].

На основе данного представления все мутации и полиморфизмы генов-кандидатов развития ожирения можно разделить на 3 группы, в зависимости от клинического проявления: мутации, приводящие к синдромальному детскому ожирению (моногенные формы: синдром Прадера–Вилли и др.), мутации и полиморфизмы генов, приводящие к ожирению без затрагивания психических функций и мутации и полиморфизмы предрасположенности к ожирению [102].

В первую группу входят 30 генов, мутации в которых приводят к развитию синдромальных состояний. Вторая группа включает в себя 8 генов (*LEP, LEPR, MC4R* и др.), ответственных за энергетический баланс организма. Мутации данных генов детерминируют избыточное потребление пищи, что определяет накопление избыточной массы тела [79]. В третью группу входят гены, полиморфизмы которых связаны с предрасположенностью к ожирению. Фенотипическое проявление полиморфных вариантов данных генов зависит от внешних факторов среды, в первую очередь от образа жизни [222].

В последние годы изучение полиморфизмов генов предрасположенности к избыточной массе тела и ожирению вызывает значимый интерес. Большую часть составляют гены энергетического обмена организма, в частности, гены, ответственные за синтез и функционирование гормона насыщения лептина [67, 222]: ген, ассоциированный с накоплением жировой массы *FTO*, ген лептина *LEP*, ген рецептора лептина *LEPR*, ген рецептора меланоцитстимулирующего гормона 4 *MC4R*, ген проопиомеланокортина *POMC*.

Перечисленные гены отвечают за синтез гормонов, рецепторов и медиаторов, участвующих в лептин-меланокортиновом пути регуляции энергетического обмена (Рисунок 2).

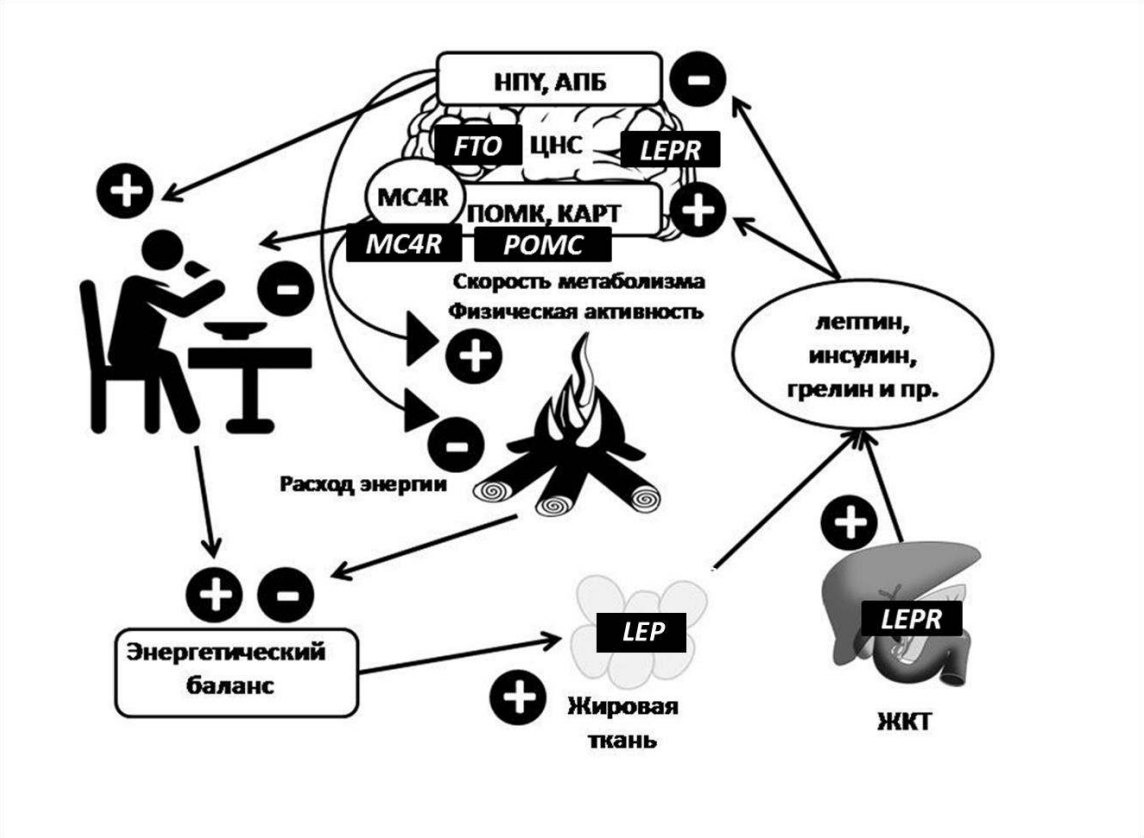

Рисунок 2 – Участие генов энергетического и обмена в регуляции потребления и расхода энергии.

Однако, к настоящему моменту недостаточно информации о механизмах взаимного влияния полиморфных локусов описанных генов, оказывающих эффект на развитие избыточной массы тела и ожирения [67, 68, 185,189].

1.4.1 Ген, ассоциированный с жировой массой (*FTO*)

Ген *FTO* локализован на длинном плече 16 хромосомы (16q12.2). Состоит из 502 пар нуклеиновых оснований с массой 58 кД [100]. *FTO* экспрессируется в разных тканях. В частности, высокий уровень экспрессии наблюдается в гипоталамусе, гипофизе, поджелудочной железе [98] и подкожно-жировой клетчатке [221]. Белковый продукт гена *FTO* влияет на активность 2-оксиглутарат Fe(II)-зависимой деметилазы нуклеиновых кислот,

которая катализирует реакции деметилирования азотистых оснований ДНК и РНК [132].

В экспериментах на мышах показано, что информационная РНК гена *FTO* является одной из наиболее активно экспрессируемых РНК в ядрах гипоталамуса, отвечающих за процессы насыщения, регулируя размеры тела, накопление жировой массы и способствуя регуляции скорости метаболизма и энергетического гомеостаза [103].

Существует ряд полиморфных локусов гена *FTO*, влияющих на предрасположенность к избыточной массе тела. Большая часть из них располагается в первом интроне. Первым изученным полиморфным локусом, для которого GWAS установили связь с избыточной массой тела и ожирением, является *rs9939609* [98].

Yang M. et al. (2014) при исследовании популяции детей из Китая выявили, что у носителей *AA* и *AT* генотипа наблюдались более высокие значения ИМТ, ОБ, ОТ, глюкозы и триглицеридов. Исследования детей (2-9 лет) из 8 европейских стран показало ассоциацию *A*-аллеля с развитием ожирения [135]. Подобные результаты получены в исследовании подростков из Индии и Африки [94, 113]. В исследовании выборки взрослых-европеоидов установлено, что носительство *A*-аллеля полиморфизма *FTO rs9939609* увеличивает риск развития ожирения в 2,4 раза [41]. При этом существует ряд научных работ с противоречивыми результатами. Так в исследовании детей из Китая в возрасте 12-14 лет не обнаружено значимой ассоциации полиморфизма *FTO rs9939609* с ожирением. Наряду с этим у девочек 15-18 лет выявлена связь носительства полиморфного локуса с увеличением ИМТ [223].

Полиморфизмы *rs8050136* и *rs1421085* гена *FTO* также располагаются в первом интроне. Исследование Dwivedi et al. (2012) показало, что полиморфный локус *rs8050136* находится в неравновесном сцеплении с *rs9939609*, в результате чего, анализ влияния двух полиморфизмов показали схожие результаты: риск развития ожирения у детей-носителей данных полиморфизмов в 2 раза выше, чем у взрослых, что также подтверждает

результаты исследований, описанных выше. Исследование общей популяции из Казахстана установило, что полиморфизмы *rs8050136* и *rs9939609* значимо ассоциированы с увеличением ИМТ, ожирением и метаболическим синдромом в общей популяции казахов [185].

Исследование взрослых европеоидов показало, что полиморфный локус *rs1421085* значимо ассоциирован с увеличением ИМТ, а также, с потреблением высококалорийной пищи [114]. Кроме того, носительство *C*-аллеля данного полиморфизма ассоциировано с риском развития ожирения у детей 6-12 лет из Португалии [61]. При этом роль полиморфного локуса *rs1421085* в развитии избыточной массы тела и ожирения среди представителей монголоидной расы на данный момент не подтверждена [143, 190].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных гену *FTO* и его полиморфизмам, остается ряд нерешенных вопросов. Так до настоящего времени не установлен точный механизм действия FTO на клеточном уровне. Кроме того, остается спорным вопрос о влиянии носительства полиморфных локусов данного гена на развитие избыточной массы тела ожирения в различных этнических группах.

1.4.2 Ген лептина (*LEP*)

Ген, ответственный за синтез лептина, локализован на длинном плече 7 хромосомы (7q32). Известно 958 полиморфизмов данного гена, но наиболее изученным являются полиморфизмы *2548G>A (rs7799039)* и *19A>G (rs2167270)* [134].

Полиморфизм *2548G>A* представляет собой замену гуанина на аденин в положении 2548 выше стартового участка ATG в локусе 7q31.3. Данный полиморфизм определяет увеличение секреции лептина адипоцитами [74]. Несмотря на достаточное количество исследований, нет однозначных данных о роли полиморфизма *2548G>A* в развитии избыточной массы тела. Так, Sahin

S. et al. (2013) выявили ассоциацию между носительством минорного *A*-аллеля исследуемого полиморфизма и повышенным ИМТ у лиц старше 18 лет, страдающих ожирением. При этом, пакистанские исследователи установили такую ассоциацию для детей и подростков и её отсутствие для взрослого населения. Исследователи из Университета имени Тунку Абдул Рахмана (Малайзия), не обнаружили ассоциацию между полиморфизмом *2548G>A* и развитием ожирения у взрослых, но показали наличие этнических различий в его распространенности [95].

Полиморфизм *LEP 19A>G* располагается в нетранслируемом регионе первого экзона и оказывает влияние на концентрацию лептина: генотип *GG* связан со значимым снижением уровня концентрации лептина в сравнении с генотипом *AA* [111], что показано в более поздних исследованиях [97]. Однако Березина с коллегами (2015) не обнаружили различий частоты носительства минорного аллеля данного полиморфизма между группой пациентов с установленным диагнозом ожирение и контрольной группой. При этом имеются данные о том, что носительство данного полиморфизма влияет на успешность потери веса при физических нагрузках. Так в исследовании ученых Центрального государственного Университета Коннектикута (США), включившим 242 европеоида, выявлено, что носители гомозиготы *GG* имеют больше преимуществ в потере веса в результате интенсивных физических нагрузок за счет расходования большего количества энергии, в сравнении с носителями *AA*-генотипа [206]. Кроме того, существуют исследования, подтверждающие влияние носительства полиморфных локусов гена лептина на развитие избыточной массы тела, за счет синергичности действия данных полиморфизмов с полиморфизмами гена рецептора лептина [68], что будет описано ниже.

Роль носительства полиморфных локусов гена лептина на развитие избыточной массы тела в разных этнических и возрастных группах на данный момент остается неоднозначной и противоречивой, не смотря на имеющиеся данные об ассоциации данных полиморфизмов с уровнем лептина.

1.4.3 Ген рецептора лептина (*LEPR*)

Ген рецептора лептина (LEPR) локализован на коротком плече 1 хромосомы [104]. Из 79 полиморфизмов, изученных на данный момент, полиморфизмы *Q223R* (*rs1137101; 668A>G*) и *K109R* (*rs1137100; A>G*) чаще всего описываются в исследованиях, посвященных изучению причин и механизмов развития избыточной массы тела [95, 179]. Полиморфизм *Q223R* представляет собой замену глутамина на аргинин в кодоне 223 [81]. Эта замена аминокислотной последовательности приводит к изменению заряда цепи, что влияет на функциональную активность рецептора, и как следствие, изменяет уровень сигналов от лептина, приводя к нарушению энергетического метаболизма [81]. Данные исследований по полиморфизму *Q223R* достаточно противоречивы. Так Şahın S. (2013) в соавторстве не обнаружил достоверных различий в частоте минорного аллеля полиморфного варианта *rs1137101* между группой с ожирением и контрольной группой, но выявил ассоциацию между повышенным риском развития ожирения и носительством гомозиготы по минорному аллелю. В бразильском исследовании детей и подростков с ожирением не найдено достоверных различий носительства минорного аллеля полиморфизма *rs1137101* между исследуемой группой и контролем [175]. Исследование Guızar-Mendoza и др. (2005), включившее 103 подростка (55 с ожирением и 48 с нормальным весом), показало увеличение процента жировой массы, уровня инсулина и лептина у носителей *G*-аллеля полиморфизма *Q223R* гена *LEPR*, при этом ассоциация данного полиморфизма с ИМТ у подростков не установлена. Подобные результаты получены в исследовании детей из Румынии [153]. Boumaiza I. (2012) показали отсутствие значимых различий в частотах данного полиморфизма между группой с ожирением и группой с избыточной массой тела, при этом установлен повышенный риск развития ожирения при носительстве гомозиготных вариантов по двум полиморфным локусам одновременно: *Q223R* гена рецептора лептина и *2548G>A* гена лептина.

Полиморфизм *K109R* гена *LEPR (rs1137100)* представляет собой замену A→G в положении 326 4–го экзона, что приводит к замене лизина на аргинин в аминокислотной последовательности белка рецептора [107]. Несмотря на то, что такая замена аминокислот может привести к последствиям в виде функциональных изменений рецептора, нет фактических доказательств их наличия. При этом имеется предположение о том, что данный полиморфный локус может быть генетическим маркером для других близко расположенных полиморфных локусов, находящихся в неравновесном сцеплении с настоящим и приводящих к функциональным изменениям рецептора лептина [134].

В исследовании ученых из Центра Фундаментальных Метаболических Исследований Фонда Ново Нордик (Дания) обнаружено, что носительство полиморфизма *K109R* значимо не связано с развитием детского и подросткового ожирения. При этом у детей с нормальным весом выявлено увеличение ИМТ у носителей *GG*–генотипа [122]. Отсутствие ассоциации данного полиморфизма с детским ожирением установлено в исследовании, проведенном на базе Варшавского Медицинского Университета [173]. При этом Okada T. et al. (2009) установлена ассоциация *A*-аллеля с развитием ожирения и избыточной массы тела у детей популяции Японии. Исследование общей популяции Малайзии не выявило ассоциации полиморфизмов *rs1137101* и *rs1137100* с развитием ожирения [95].

Противоречивость результатов исследований полиморфных локусов гена рецептора лептина делает актуальным их дальнейшее изучение, особенно в условии разрозненности результатов исследований подростков разных этнических групп.

1.4.4 Ген проопиомеланокртина (*POMC*)

Кроме полиморфизмов генов, ответственных за синтез и функционирование лептина, активно изучаются полиморфизмы в генах

медиаторов лептина, действующих на уровне гипоталамуса.

Одним из главных медиаторов является меланоцитстимулирующий гормон (МСГ α, β и γ), образующийся из своего предшественника – проопиомеланокортина (POMC). МСГ, взаимодействуя с рецепторами постсинаптической мембраны нейронов латеральной доли гипоталамуса, снижают чувство голода и активируют липолиз, тем самым предотвращая накопление жировых запасов [44]. Ген проопиомеланокотрина (*POMC*) располагается на коротком плече 2 хромосомы (2p23.3). Из 396 известных на данный момент полиморфных вариантов, ассоциация с лишним весом и ожирением найдена для 92 полиморфизмов [171]. Одним из наиболее изученных и распространенных из них является полиморфный вариант *rs1042571* (*8246C>T*). Исследователями из Института Генетики Человека (Великобритания) установлено, что носительство минорных аллелей *rs1042571* ассоциировано с соотношением талии и бедер [64]. Кроме того, другие ученые из Лондонского Университета Святого Жоржа (Великобритания) определили достоверную взаимосвязь с индексом массы тела и процентом жировой массы [75]. Также ассоциация с ИМТ была обнаружена Wang с коллегами для американских европеоидов, но не для афроамериканцев [207]. С другой стороны, учеными из Таиланда показано отсутствие взаимосвязи полиморфного локуса *rs1042571* с индексом массы тела и ожирением [130].

В результате относительно небольшого количества исследований полиморфного локуса *POMC rs1042571*, а также наличия этнических различий, на настоящий момент отсутствует информация о точных механизмах и степени его влияния на развитие избыточной массы тела и ожирения.

1.4.5. Ген рецептора меланоцитстимулирующего гормона 4 (MC4R)

Ген *MC4R*, является вторым в списке генов, ассоциированных с

ожирением, составленном по результатам исследований GWAS. Данный ген локализован на длинном плече 18 хромосомы (q21.32). Рецептор меланоцитстимулирующего гормона 4 был обнаружен в гипоталамусе, в центре, ответственном за контроль аппетита [120]. Известно 241 полиморфных вариантов данного гена, носительство, одного из которых – *rs17782313* (*T/C*) – является этиологическим фактором развития ожирения в 8% случаев [144]. Так по результатам 12 исследований GWAS установлена ассоциация данного варианта с процентом жировой массы, весом и ИМТ у детей и взрослых [145]. В последующие несколько лет проведение подобных исследований в европейских популяциях подтвердило влияние носительства *C*-аллеля на избыточную массу тела и ожирение [65, 108, 167, 174]. Подтверждение ассоциации *rs17782313* с ИМТ и ожирением показано для взрослой [76] и детской [215-216] выборок из Китая. Позднее в исследовании северного населения Индии установлена ассоциация *rs17782313* с ожирением [189].

Для данного полиморфного локуса установлены гендерные различия его влияния на индекс массы тела. В исследовании 3885 взрослых респондентов из Швеции показана значимая ассоциация локуса *rs17782313* с полом, указывающие на преобладание женщин [178]. С другой стороны, в исследовании французской выборки взрослых людей наблюдалась ассоциация *rs17782313* с ожирением и накоплением жировой массы в большей степени у мужчин, чем у женщин [71]. Более позднее исследование Liu et al. (2011) не обнаружило ассоциации с полом.

Также существует ряд исследований, указывающий на различный эффект носительства полиморфизма в зависимости от возраста. Так эффект *C*-аллеля на ИМТ тела был вдвое выше у детей, в сравнении с взрослыми [145]. На когорте NSHD показано наличие гено-возрастного взаимодействия, показывающие сильную ассоциацию, начиная с рождения и с пиком в 20 лет. После 20 лет эта взаимодействие ослабевает [115]. При этом в проспективном

исследовании не найдено взаимодействий между *rs17782313* ни с возрастом, ни с фенотипическими проявлениями ожирения [144].

Неоднозначный возрастно-половой эффект носительства полиморфизма *rs17782313* интересен для дальнейшего изучения, особенно, в подростковых выборках.

Таким образом, высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения как среди взрослого, так и среди детского населения, мультифакторность, сложность патогенеза и противоречивость данных литературы о роли наследственности, генетических, в том числе этногенетических факторов определяют актуальность поиска генетических детерминант избыточной массы тела и ожирения у детей подросткового возраста разных рас: европеоидной и монголоидной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика исследуемых групп. Дизайн исследования

Исследование проведено в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках государственной бюджетной темы №0542–2014–0002 «Кардиометаболические нарушения у детей и подростков, как патогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска». Исследование проведено в период с февраля 2015 года по май 2017 года на базе клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», и с января 2015 по апрель 2016 гг. на территории 9 из 15 сельских муниципальных районов Республики Бурятия (Баргузинский, Джидинский, Еравнинский, Закаменский, Кабанский, Курумканский, Мухоршибирский, Окинский, Тункинский районы); а также в апреле 2018 года в поселке Баяндай (Иркутская область).

Всего обследовано 736 подростков, из которых в исследование включено 354 подростка европеоидной (на примере русских, n=175, 49,4%) и монголоидной (на примере бурят, n=179, 50,6%) рас в возрасте от 13 до 18 лет (14,7±1,75), из них 168 мальчиков (46,0%) и 186 девочек (54,0%). Определение объема выборки проводили на основании размера генеральной совокупности. За генеральную совокупность принимали количество подростков русской и бурятской этнических групп, проживающих на территории Иркутской области и Республики Бурятия [40]. Предполагаемый объем выборки для данного исследования составил 383 человека (доверительный интервал 0,05).

По результатам опроса и антропометрического исследования все обследуемые разделены на 4 группы: подростки-европеоиды с нормальной массой тела (n=94), подростки-монголоиды с нормальной массой тела (n=101), подростки-европеоиды с избыточной массой тела и ожирением (n=81), подростки-монголоиды с избыточной массой тела и ожирением (n=78) (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп подростков двух этнических групп

Показатель	Европеоиды (N=175)		Монголоиды (N =179)		P
	Контроль (n=94) (1)	Основная (n =81) (2)	Контроль (n=101) (3)	Основная (n =78) (4)	
Пол (м/д)	44/50	40/41	42/59	42/36	P_{1-3}=0,463 P_{2-4}=0,574
P	0,851		0,140		
Возраст (лет)	15,0 (15,0;16,0)	15,0 (14,0;16,0)	15,0 (13,0;16,0)	14,0 (13,0;15,0)	P_{1-3}=0,125 P_{2-4}=0,082
Девочки	15,0 (15,0;16,0)	15,0 (14,0;16,0)	15,0 (14,0;16,0)	15,0 (14,0;16,0)	
Мальчики	15,0 (14,0;16,0)	15,0 (14,0;17,0)	15,0 (14,0;16,0)	14,0 (13,0;17,0)	
P	0,061 ($p_м$=0,407; $p_д$=0,419) $P_{м-д}$(к)=0,255 $P_{м-д}$(О)=0,101		0,515 ($p_м$=0,407; $p_д$=0,420) $P_{м-д}$(к)=0,139 $P_{м-д}$(О)=0,602		
Вес, кг	56,0 (50,0;62,0)	77,0 (72,0;86,0)	51,0 (47,0;57,9)	76,0 (71,0;85,0)	**P_{1-3}<0,001** **$P_{м1-3}$=0,047** **$P_{д1-3}$=0,012**
Девочки	55,0 (50,0;59,8)	76,0 (70,8;82,3)	50,6 (48,0;56,0)	73,0 (68,1;78,0)	
Мальчики	62,0 (53,0;68,5)	80,0 (72,5;96,0)	59,0 (50,0;61,9)	79,0 (46,0;120,0)	
P	**<0,001** ($p_м$**<0,001**; $p_д$**<0,001**) $P_{м-д}$(к)=0,002 $P_{м-д}$(О)=0,050		**<0,001** ($p_м$**<0,001**; $p_д$**<0,001**) $P_{м-д}$(к)= 0,0006 $P_{м-д}$(О)=0,0008		
ИМТ	20,8 (19,3;22,0)	28,4 (26,1;31,1)	19,7 (18,9;20,8)	28,7 (27,0;30,4)	**P_{1-3}=0,0002** **$P_{м1-3}$=0,031** $P_{д1-3}$=0,059
Девочки	20,7 (19,5;22,0)	28,3 (25,8;31,3)	20,0 (19,1;20,9)	28,8 (26,6;31,0)	
Мальчики	20,8 (19,2;22,0)	28,4 (27,9;30,4)	19,8 (19,2;20,6)	28,5 (18,0;35,8)	
P	**<0,001** ($p_м$**<0,001**; $p_д$**<0,001**) $P_{м-д}$(к)=0,842 $P_{м-д}$(О)=0,531		**<0,001** ($p_м$**<0,001**; $p_д$**<0,001**) $P_{м-д}$(к)=0,647 $P_{м-д}$(О)=0,959		
SDS ИМТ	0,270 (-0,370;0,710)	2,296 (1,735;2,630)	-0,050 (-0,046;0,310)	2,250 (2,000;2,500)	**P_{1-3}=0,007** **$P_{м1-3}$=0,002** $P_{д1-3}$=0,100
Девочки	0,280 (-0,460;0,750)	2,270 (1,710;2,635)	0,000 (-0,410;0,310)	2,230 (1,990;2,500)	
Мальчики	0,260 (-0,080;0,640)	2,320 (1,850;2,600)	-0,170 (-0,540;0,210)	2,250 (1,420;3,000)	
P	**<0,001** ($p_м$**<0,001**; $p_д$**<0,001**) $P_{м-д}$(к)=0,850 $P_{м-д}$(О)=0,925		**<0,001** ($p_м$**<0,001**; $p_д$**<0,001**) $P_{м-д}$(к)=0,398 $P_{м-д}$(О)=0,500		

В каждой группе подростки разделены на подгруппы по полу для выявления различий метаболических параметров. Между исследуемыми

группами отсутствуют значимые различия по полу и возрасту. При этом в группах с избыточной массой тела и ожирением значения веса, ИМТ и SDS ИМТ значимо выше, в сравнении с контрольными группами.

Критерии включения подростков в исследование:

– возраст подростков от 13 до 18 лет;

– принадлежность к европеоидам (на примере русских) или к монголоидам (на примере бурят);

– SDS ИМТ от –1 до +1 для контрольной группы (с нормальной массой тела) или SDS ИМТ от +1 для основной группы (с избыточной массой тела и ожирением);

– информированное согласие родителей (в случае возраста обследуемого меньше 14 лет) или информированное согласие обследуемого (в случае возраста обследуемого 14 и старше).

Критерии исключения подростков из групп исследования:

– возраст более 18 или менее 13 лет;

– иная этническая/расовая принадлежность;

– SDS ИМТ менее -1;

– наличие тяжелых нарушений гормонального статуса (избыток глюкокортикоидов, гипотиреоз, гипопитуитаризм, гипогонадизм);

– наличие избыточной массы тела/ожирения синдромального генеза (синдром Прадера-Вилли, синдром Дауна, синдром Олбрайта, синдром Кохена, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля и др.)

– избыточная масса тела/ожирение, обусловленные приемом лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, антидепрессанты и др.)

– отсутствие информированного согласия.

Национальную принадлежность определяли путем опроса обследуемых о национальности родственников I-III степени родства. Каждый обследуемый проходил следующие этапы:

1. Разъяснение необходимости выявления факторов риска избыточной массы тела и ожирения, значении наследственности в данном

заболевании, о целях и методах исследования. Все участники исследования, их родители (опекуны) были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в дальнейшей совместной работе в соответствии с п.5 ст.24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487–1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г), а также в соответствии с принципами Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964, последний пересмотр – Форталеза, Бразилия, октябрь 2013).

2. Клинический осмотр с обязательной оценкой антропометрических параметров.

3. Забор крови для проведения биохимических, гормональных и молекулярно-генетических исследований.

Все результаты исследования сообщались его участникам.

Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол заседания № 6 от 02.12.2015 г.).

2.2 Антропометрические методы

Антропометрические измерения проводились в утренние часы квалифицированным специалистом (педиатром). Подростки были в легкой одежде, без обуви. Вес тела обследуемых измеряли с точностью до 0,1 кг с помощью напольных электронных весов. Для измерения роста использовали фиксированный ростомер, калиброванный в сантиметрах. Обхватные параметры измерялись с помощью неэластичной измерительной ленты с точностью до 0,1 см: объем талии (ОТ) – на выдохе в средней точке между нижним ребром и гребнем подвздошной кости, ОБ – в положении стоя (ноги вместе) на уровне латеральных надмыщелков (вертела) бедренных костей (пальпируются на боковой поверхности бедер). Для значений ОТ и ОБ

рассчитывались значения перцентилей для данного возраста и пола, а также вычислялось отношение ОТ/рост с использованием специализированной программы Ped(z) (Германия).

Рост и вес оценивались по перцентильным таблицам Cole и соавт. (2000) для данного пола и возраста с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ), как отношения массы тела в килограммах к квадрату роста человека, выраженному в метрах и коэффициента стандартного отклонения (ИМТ SDS ИМТ) с помощью компьютерной программы Auxology 1,0 b17 (Pfizer, США). Масса тела классифицировалась как избыточная при значении SDS ИМТ от 1 до 2, ожирение диагностировали при SDS ИМТ >2.

2.3 Биохимические и гормональные методы

Для биохимического и гормонального исследований крови у каждого подростка утром натощак (согласно общепринятой методике) забирали кровь из локтевой вены в вакуумную пробирку без наполнителя (для биохимического исследования) и в пробирку с гелем (для гормонального исследования). Для получения сыворотки крови для биохимического и гормонального исследований, пробирки центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 минут. Дальнейшую работу проводили с сывороткой крови.

Биохимический анализ концентрации глюкозы и уровня гликированного гемоглобина (HBA1c) проводили на биохимическом анализаторе «Shenzen» (Mindray BioMedical Electornics Co., Ltd., КНР). Референсные значения принимали за 4,5-5,6 ммоль/л для глюкозы и >6,5% для HBA1c [20].

Гормональные исследования проводились иммуноферментным методом с определением концентраций инсулина и лептина в сыворотке крови с использованием наборов реактивов INSULIN ELISA kit и LEPTIN ELISA kit (DBC, Канада) с детекцией на микропланшетном фотометре MultiSkan ELX808 (Biotek, США). Норма лептина в сыворотке крови не определена международными стандартами, поэтому использованы референсные значения

производителя – 3,7–11,1 нг/мл для девочек и 2,0-5,6 нг/мл для мальчиков. Референсные значения для инсулина принимались за 9,0 мкМЕ/мл (согласно паспорту набора для данной возрастной группы). Производился расчет коэффициента инсулинорезистентности HOMA-IR согласно формуле: HOMA-IR = (Инсулин мкМЕ/мл*Глюкоза крови)/22,5. За референсы данного параметра принимали значение >3,1 [169].

2.4 Молекулярно–генетические методы

Выделение геномной ДНК. Кровь забирали в вакуэты объемом 4,0мл с ЭДТА (K_3EDTA). Хранение образцов крови проводили в морозильной камере при температуре -20°. Экстракцию ДНК проводили из цельной венозной крови коммерческими наборами «АмплиПрайм ДНК Сорб–Б» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, РФ), по методике, прилагаемой к набору: к 300 мкл лизирующего буфера добавляли 100 мкл образца цельной венозной крови, перемешивали в вортексе в течении 7–10 сек. Образцы прогревали в течении 5 мин при 65^0С, затем центрифугировали при 5000 об/мин 5 сек. Надосадочную жидкость переносили в чистые промаркированные пробирки и смешивали с 25 мкл ресуспендированного универсального сорбента, затем выдерживали при комнатной температуре 2 минуты, ресуспендировали, снова выдерживали при комнатной температуре 5 минут. Пробирки центрифугировали при 5000 об/мин – 30 сек, надосадочную жидкость удаляли. Сорбент последовательно промывали в 300 мкл отмывки №1 (дважды) и в 500 мкл отмывки №2, с центрифугированием при 5000 об/мин. Осадок сорбента высушивали при 65^0С 5-10 минут. На последнем этапе связанную сорбентом ДНК растворяли в 50 мкл ТЕ-буфера, прогревали при 65^0С 1 мин. Полученные образцы ДНК хранили при -20^0С.

Аллельный полиморфизм *23525A>T (rs9939609)* гена *FTO* определяли методом ПЦР с аллель специфическими праймерами и детекцией продуктов реакции в режиме реального времени с использованием набора

реактивов «SNP–ЭКСПРЕСС» фирмы «Литех» (Россия). Амплификацию и детекцию проводили в реакционной смеси объемом 20 мкл на детектирующем термоциклере DTPrime (ДНК–технология, РФ) по следующей программе амплификации, прилагаемой к набору:

1. 93^0C, 1 мин – 1 цикл

2. 93^0C, 10 сек

64^0C, 10 сек

72^0C 20 сек (детекция) – 35 циклов

А-аллель – дикий, Т-аллель –минорный.

Аллельный полиморфизм *rs1421085 T/C* гена *FTO* определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель С – канал VIC/HEX, аллель Т – канал FAM+/Green. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на детектирующем термоциклере DTPrime (ДНК–технология, РФ) по следующей программе:

1. 95^0C – 2 минуты – 1 цикл

2. 94^0C – 10 секунд

56^0C – 1:30 минут (детекция) – 40 циклов

Т-аллель – дикий, С-аллель –минорный.

Аллельный полиморфизм *rs8050136 C/A* гена *FTO* определяли ПЦР–методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель С – канал VIC/HEX, аллель А – канал FAM+/Green. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на детектирующем термоциклере DTPrime (ДНК–технология, РФ) по следующей программе:

1. 95^0C – 2 минуты – 1 цикл

2. 94^0C – 10 секунд

60^0C – 1 минута (детекция) – 40 циклов

С-аллель – дикий, А-аллель –минорный.

Аллельный полиморфизм *19A>G* гена *LEP (rs2167270)* определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель 19А – канал FAM+/Green, аллель 19G – канал VIC/HEX. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на детектирующем термоциклере (ДНК–технология, РФ) по следующей программе:

1. 96^0C – 2минуты – 1 цикл

2. 95^0C – 30 секунд

62^0C – 1 минута (детекция) – 40 циклов.

G-аллель – дикий, А-аллель – минорный.

Аллельный полиморфизм *2548G >A* гена *LEP (rs7799039)* определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель 19А – канал FAM+/Green, аллель 19G – канал VIC/HEX. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на детектирующем термоциклере (ДНК–технология, РФ) по следующей программе:

1. 96^0C – 2минуты – 1 цикл

2. 95^0C – 30 секунд

62^0C – 1 минута (детекция) – 40 циклов.

G-аллель – дикий, А-аллель – минорный.

Аллельный полиморфизм *Q223R (668A>G)* гена *LEPR (rs1137101)* определяли методом ПЦР с аллель специфическими праймерами и электрофоретической детекцией продуктов реакции с использованием набора

реактивов «SNP–ЭКСПРЕСС» фирмы «Литех» (Россия), Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 20 мкл на термоциклере Mastercycler Gradient (Eppendorf, Германия) по следующей программе амплификации, прилагаемой к набору:

1. 94^0C – пауза

2. 93^0C, 1 мин – 1 цикл

3. 93^0C, 10 сек

64^0C, 10 сек

72^0C 20 сек – 35 циклов

4. 72^0C, 1 мин – 1 цикл

5. 10^0C – хранение

Детекция результатов амплификации осуществлялась электрофоретическим методом в 1% агарозном геле согласно инструкции производителя. A-аллель – дикий, G-аллель – минорный.

Аллельный полиморфизм *K109R (Lys109Arg; A>G)* гена *LEPR (rs1137100)* определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель 109K – канал VIC/HEX, аллель 109R – канал FAM+/Green. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на детектирующем термоциклере DTPrime (ДНК–технология, РФ) по следующей программе:

1.95^0C – 2минуты – 1 цикл

2. 94^0C – 10 секунд

58^0C – 1:20 минута (детекция)

72^0C– 00:20 – 40 циклов.

A-аллель – дикий, G-аллель – минорный.

Аллельный полиморфизм *8246C>T* гена *POMC (rs1042571)* определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель

специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель 8426C – канал VIC/HEX, аллель 8426T – канал FAM+/Green. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на детектирующем термоциклере DTPrime (ДНК–технология, РФ) по следующей программе:

1.96^{0}C – 2минуты – 1 цикл

2. 95^{0}C – 30 секунд

62^{0}C – 1 минута (детекция) – 40 циклов

C-аллель – дикий, T-аллель – минорный.

Аллельный полиморфизм *rs17782313 T/C* гена *MC4R* определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель C – канал VIC/HEX, аллель T – канал FAM+/Green. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на детектирующем термоциклере DTPrime (ДНК–технология, РФ) по следующей программе:

1. 95^{0}C – 2 минуты – 1 цикл

2. 94^{0}C – 10 секунд

56^{0}C – 1:30 минут (детекция) – 40 циклов

T-аллель – дикий, C-аллель –минорный.

2.5 Статистические методы исследования

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного обеспечения «STATISTICA 8.0». Анализ результатов молекулярно-генетического анализа проводился с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йетса. Для определения закона распределения данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для описания распределений, не являющихся нормальными,

применяли медиану и квартили – Me (нижн. квартиль; верхн. квартиль). Сравнительный анализ исследуемых групп по антропометрическим, биохимическим и гормональным параметрам производился непараметрическими критериями Краскера-Уоллиса для сравнения трех независимых групп с последующим попарным сравнением с использованием критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости принимали за 5% (0,05).

Для оценки вклада полиморфных локусов в значения антропометрических и метаболических параметров подростков использовался факторный дисперсионный анализ (ANOVA). Критический уровень значимости принимали за 5% (0,05).

Межгенное взаимодействие полиморфных вариантов исследуемых генов оценивали с помощью биоинформативного метода мультифакторного моделирования геномных взаимодействий – снижение мультифакториальной размерности (Multifactor Dimensionaly Reduction или MDR) в программе открытого доступа MDR3.0.2 (www.epistesis.org/mdr.html).

Метод MDR позволяет одновременно оценивать взаимодействие всех исследуемых аллелей полиморфных вариантов генов, влияющих на заболевание, уменьшает размерность числа рассчитываемых параметров на основе создания новых переменных, с оценкой влияния сочетания генотипов на риск развития заболевания [161]. В итоге межгенного анализа заболевание-контроль, программа формирует оптимальные модели межгенных взаимодействий, характеризующиеся такими показателями тестируемая сбалансированная точность (training balanced accuracy, Tr. Bal. Acc), коэффициент перекрестной проверки или повторяемость (cross–validation consistency, C–V Cons), чувствительность (Sensitivity, Se) и специфичность (specificity, Sp.).

Наилучшей предложенной моделью является модель с C–V Cons не менее 90% (9/10) и с максимальной сбалансированной точностью, а также значимостью менее 0,05. На основании полученной наилучшей модели

проводится кластерный анализ с построением дендрограммы взаимодействия генов. Тип взаимодействия генов в дендрограмме оценивается по цветовой шкале (синергичное взаимодействие генов или усиление эффекта – красный и оранжевый цвета ветвей дендрограммы, коричневый – независимый эффект, зеленый – дублирование эффекта, синий – антагонистичное действие или ослабление), длина линии дендрограммы отражает силу взаимодействия генов (чем короче ветвь, тем сильнее взаимодействие и наоборот).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Характеристика антропометрических и метаболических параметров исследуемых групп

Первым этапом нашего исследования явилась оценка антропометрических и метаболических показателей в исследуемых группах подростков двух этнических групп с нормальной массой тела, а также страдающих избыточной массой тела и ожирением.

В основной группе девочек-европеоидов наблюдалось 37,6% подростков с избыточной массой тела и 62,3% подростка с ожирением I степени, в группе мальчиков данной выборки – 43,3% и 56,7%, соответственно (p=0,949). В основной группе девочек-монголоидов наблюдалось следующее распределение по диагнозам: 38,5% подростков с избыточной массой тела и 61,5% подростков с ожирением 1 степени; у мальчиков – 28,6% и 71,4%, соответственно (p=0,397). При сравнении основных групп по распределению диагнозов избыточной массы тела и ожирения значимых различий не выявлено (мальчики p=0,195; девочки p=0,795).

Значения антропометрических параметров исследуемых групп представлены в таблицах 2 и 3.

Результаты сравнительного анализа изучаемых антропометрических показателей указывают на значимое повышение всех вышеуказанных параметров у подростков с избыточной массой тела и ожирением, как у мальчиков, так и у девочек. При этом, у мальчиков соотношения ОТ/ОБ и ОТ/рост больше, чем у девочек, что свидетельствует о большей выраженности абдоминального типа ожирения среди мальчиков-подростков европеоидной выборки.

Таблица 2 - Сравнительная оценка антропометрических параметров исследуемых групп подростков-европеоидов

Показатель	Контроль (N=94)		Основная (N=81)		P
	Девочки (1) (n=44)	Мальчики (2) (n=50)	Девочки (3) (n=40)	Мальчики (4) (n=41)	
Рост, см	**163,0 (158,7;165,6)**	**169,0 (164,0;178,0)**	**164,7 (159,0;169,2)**	**172,0 (163,0;177,0)**	**P_{1-3}=0,005 P_{3-4}=0,101**
P	**0,005**		**0,032**		
ОТ, см	68,0 (64,0;72,0)	72,0 (68,0;76,0)	**83,0 (78,0;89,0)**	**94,0 (89,0;101,5)**	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
P	**0,0056**		**0,0009**		
ОТ, перцентили	43,0 (21,0;74,0)	46,0 (25,0;56,0)	94,0 (90,0;97,0)	97,0 (94,0–98,0)	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
P	0,905		0,170		
ОБ, см	**92,0 (88,0–95,0)**	**90,0 (85,0;92,0)**	102,0 (97,0;105,0)	100,0 (95,0;105,0)	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
P	**0,021**		0,636		
ОБ, перцентили	42,0 (19,0;61,0)	47,0 (31,0;62,0)	85,0 (69,0;91,0)	89,0 (86,0;94,0)	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
	0,587		0,202		
ОТ/ОБ	**0,737 (0,716;0,782)**	**0,807 (0,771;0,837)**	**0,826 (0,786;0,871)**	**0,930 (0,834;0,981)**	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
P	**<0,001**		**<0,001**		
ОТ/рост	0,415 (0,399;0,452)	0,423 (0,401;0,439)	**0,504 (0,478;0,542)**	**0,589 (0,566;0,511)**	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
	0,959		**0,034**		

В выборке подростков-монголоидов выявлены несколько иные закономерности антропометрических показателей. Так при сохранении более высоких показателей всех изучаемых параметров у подростков с избыточной массой тела и ожирением, как среди мальчиков, так и среди девочек, статистически значимых различий показателей ОТ/ОБ и ОТ/рост между мальчиками и девочками основной группы не выявлено. При этом в группе контроля подростков-монголоидов показаны более высокие значения ОТ/ОБ у мальчиков в сравнении с девочками. У девочек-монголоидов, напротив, соотношение ОТ/рост больше в сравнении с мальчиками (p=0,006).

Таблица 3 - Сравнительная оценка антропометрических параметров исследуемых групп подростков-монголоидов

Показатель	Контроль (N=101)		Основная (N=78)		P
	Девочки (1) (n=42)	Мальчики (2) (n=59)	Девочки (3) (n=42)	Мальчики (4) (n=36)	
Рост, см	**163,0 (158,7;165,6)**	**171,0 (161,5;175,0)**	**164,6 (159,8;169,2)**	**167,0 (164,0;178,0)**	**P_{1-3}=0,004 P_{3-4}=0,989**
P	**<0,001**		**<0,001**		
ОТ, см	**68,0 (64,0;72,0)**	**70,0 (64,0;73,0)**	**85,0 (78,0;91,0**	**87,0 (85,5;92,0)**	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
P	**0,030**		**0,046**		
ОТ, перцентили	**43,0 (21,0;74,0)**	**25,0 (7,0;51,0)**	96,0 (90,0;98,0)	94,5 (88,0;97,0)	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
P	**0,042**		0,782		
ОБ, см	92,0 (88,0–95,0)	89,0 (81,0;91,0)	102,0 (97,0;108,0)	97,0 (90,0;105,5)	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
P	0,077		0,535		
ОБ, перцентили	39,0 (19,0;54,0)	35,0 (17,0;52,0)	75,0 (55,0;87,0)	84,0 (47,0;94,0)	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
	0,323		0,162		
ОТ/ОБ	**0,737 (0,716;0,782)**	**0,778 (0,764;0,811)**	0,833 (0,786;0,876)	0,956 (0,768;1,103)	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
P	**<0,001**		0,079		
ОТ/рост	**0,415 (0,399;0,452)**	**0,400 (0,400;0,400)**	0,512 (0,484;0,563)	0,500 (0,500;0,600)	**P_{1-3}<0,001 P_{3-4}<0,001**
	0,006		0,377		

Анализ результатов антропометрического обследования подростков с нормальной массой тела показал значимо более высокие показатели у мальчиков-европеоидов в сравнении с мальчиками-монголоидами (вес, p=0,047; ИМТ, p=0,032; SDS ИМТ, p=0,002; $ОТ_{перцентили}$, p=0,008; $ОБ_{перцентили}$, p=0,036; ОТ/ОБ, p=0,049; ОТ/рост, p<0,001). Между контрольными группами девочек выявлены значимые различия по величине параметров веса (p=0,012) и $ОБ_{перцентили}$ (p=0,018) за счет их более высокого значения у девочек-европеоидов.

Таким образом, для всех изучаемых выборок подростков существует единая закономерность более высоких значений антропометрических параметров ($ОТ_{перцентили}$, $ОБ_{перцентили,}$ ОТ/ОБ, ОТ/рост) в сравнении с подростками-монголоидами. При этом если среди подростков-европеоидов с избыточной массой тела и ожирением можно констатировать наличие

статистически значимых различий ОТ/ОБ и ОТ/рост между девочками и мальчиками за счет их превышения среди мальчиков, то для подростков-монголоидов данных закономерностей не выявлено.

Далее нами проведен сравнительный анализ показателей углеводного и энергетического обмена в исследуемых выборках подростков. Результаты данного анализа представлены в Таблицах 4 и 5.

Таблица 4 - Сравнительный анализ показателей углеводного и энергетического обменов в исследуемых группах подростков-европеоидов

Показатель	Контроль (N=94)		Основная (N =81)		**P**
	Девочки (1) (n=44)	Мальчики (2) (n=50)	Девочки (3) (n=40)	Мальчики (4) (n=41)	
Глюкоза, моль/л	4,8 (4,5;5,2)	5,2 (4,9;5,3)	4,8 (4,4;5,1)	5,0 (4,7;5,4)	P_{1-3}=0,277 $P2_{-4}$=0,378
P	**0,013**		0,199		
HbA1c, %	4,8 (4,2;5,2)	5,0 (4,7;5,4)	5,0 (4,8;5,5)	5,0 (4,5;5,2)	P_{1-3}=**0,012** $P2_{-4}$=0,887
P	0,119		0,611		
Лептин, нг/мл	16,5 (12,3;24,7)	2,2 (1,3;5,3)	37,4 (26,1;61,3)	20,4 (8,3;38,3)	P_{1-3}**<0,001** $P2_{-4}$**<0,001**
P	**<0,001**		**0,003**		
ИН, мкМЕ/мл	11,2 (7,7;15,2)	10,5 (5,7;12,3)	15,5 (11,5;22,4)	13,5 (9,0;19,3)	P_{1-3}**<0,001** $P2_{-4}$=0,088
P	0,351		0,238		
HOMA-IR	2,10 (1,60;3,00)	2,00 (1,30;2,73)	3,40 (2,40;4,50)	3,3 (2,1;3,5)	**P_{1-3}=0,001** $P2_{-4}$=0,114
P	0,407		0,984		

У подростков с нормальной массой тела выявлен значимо более высокий уровень глюкозы (p=0,013) у мальчиков в сравнении с девочками, тогда как у девочек наблюдалось значимо более высокий и превышающий референсные значения уровень лептина (p<0,001).

В выборках подростков с избыточной массой тела и ожирением у девочек-европеоидов в сравнении с мальчиками выявлены более высокие значения лептина (p<0,001), гликированного гемоглобина (p=0,012), инсулина (p<0,001) и индекса HOMA-IR (p=0,001) (p=0,003).

Сравнение частоты встречаемости нарушений углеводного и энергетического обмена у мальчиков-европеоидов контрольной группы в сравнении с мальчиками с избыточной массой тела и ожирением указывает на большую частоту встречаемости в основной группе повышения уровня гликированного гемоглобина (20% случаев в основной группе против 0% - у мальчиков с нормальной массой тела, p=0,007) и уровня лептина (84,6% у подростков с избыточной массой тела против 13,6% у подростков с нормальной массой, p<0,001).

Так, нами выявлены гендерные различия изменения параметров энергетического и углеводного обмена у подростков-европеоидов, а именно:

1. у девочек группы контроля значения уровня лептина превышают референсные значения;

1. у девочек с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с мальчиками той же группы регистрируются нарушения углеводного обмена в виде повышения уровня гликированного гемоглобина, инсулина и индекса HOMA-IR.

Таблица 5 - Сравнительный анализ показателей углеводного и энергетического обменов в исследуемых группах подростков-монголоидов

Показатель	Контроль (N=101)		Основная (N =78)		**P**
	Девочки (1) (n=42)	Мальчики (2) (n=59)	Девочки (3) (n=42)	Мальчики (4) (n=36)	
Глюкоза, моль/л	4,9 (4,6;5,2)	5,2 (4,7;5,5)	5,1 (4,7;5,7)	5,1 (4,6; 5,8)	P_{1-3}=0,512 $P2_{-4}$=0,379
P	**0,042**		0,693		
HbA1c, %	5,1 (4,2;5,4)	5,0 (4,1;5,4)	5,2 (4,5;6,0)	5,2 (3,9;6,3)	P_{1-3}=0,205 $P2_{-4}$=0,887
P	0,491		0,764		
Лептин, нг/мл	17,1 (7,5;22,1)	1,9 (1,3;3,8)	34,2 (30,2;77,0)	18,0 (12,7;30,3)	**P_{1-3}<0,001** $P2_{-4}$**<0,001**
P	**<0,001**		**0,018**		
ИН, мкМЕ/мл	11,2 (9,2;12,6)	9,3 (6,0;10,4)	17,5 (10,8;23,2)	12,1 (8,0;18,3)	**P_{1-3}=0,023** $P2_{-4}$=0,088
P	**0,022**		0,269		
HOMA-IR	1,93 (1,64;2,58)	1,52 (0,90;2,34)	3,48 (2,79;5,73)	2,74 (1,68;3,76)	**P_{1-3}=0,008** $P2_{-4}$=0,113
P	**0,023**		0,162		

У подростков-монголоидов выявлены аналогичные закономерности изменения углеводного и энергетического обменов, как и у подростков-европеоидов:

1. уровень лептина у девочек, как с нормальной массой тела, так и с избыточной массой тела и ожирением, превышают референсные значения;
2. уровень глюкозы у мальчиков с нормальной массой тела выше, чем у девочек той же группы;
3. у подростков с избыточной массой тела и ожирением выше уровень лептина в сравнении с подростками с нормальной массой тела. Данная закономерность прослеживается как среди девочек, так и среди мальчиков;
4. у девочек с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с мальчиками той же группы регистрируются нарушения углеводного обмена в виде повышения уровня инсулина и индекса HOMA-IR.

Суммируя представленные результаты, можно сделать вывод об однонаправленных изменениях метаболических процессов у подростков обеих рас с избыточной массой тела и ожирением, т.е. вне зависимости от этнической принадлежности:

1. у девочек и мальчиков с избыточной массой тела и ожирением регистрируется гиперлептинемия;
2. у девочек с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с мальчиками той же группы наблюдаются нарушения углеводного обмена.

Однонаправленные изменения метаболических процессов, вне зависимости от этнической принадлежности, регистрируются у подростков с нормальной массой тела:

1. у мальчиков уровень глюкозы натощак выше, чем у девочек;
2. у девочек выше уровень лептина, чем у мальчиков.

Следующим этапом исследования явился поиск взаимосвязи таких антропометрических параметров как ОТ и ОТ/рост и метаболических показателей в изучаемых выборках. Известно, что в терапевтической практике широкое применение получил показатель ОТ/ОБ как индикатор состояния

здоровья. Вместе с тем методологические подходы в разных странах расходятся. Так, если экспертами ВОЗ рекомендовано измерять окружность талии в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части гребня подвздошной кости, а окружность таза - вокруг самой широкой части ягодиц, лента удерживается параллельно полу. То Национальный институт здравоохранения США использует результаты, полученные измерением талии на уровне верхней части подвздошного гребня. Зачастую, неспециалисты измеряют окружность талии на уровне пупка, что определяет расхождение результатов исследования, а также недооценку истинной окружности талии.

В педиатрической практике отношение ОТ/ОБ не нашло широкого применения в силу, прежде всего, его низкой информативности [63, 193]. Согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2007) одним из главных критериев наличия метаболического синдрома у подростков 11-16 лет является значение ОТ выше 90-го перцентиля для соответствующего возраста и пола [86, 212]. До настоящего времени отсутствуют референсные значения данного параметра для различных возрастных и расовых групп в связи с неоднозначностью результатов исследований [23, 31, 37, 137]. Кроме ОТ значительный интерес вызывает индекс отношения объема талии к росту (ОТ/рост; WHtR) [63, 77, 129, 162].

Для установления взаимосвязи показателей ОТ (перцентили) с метаболическими показателями в выборках подростков обеих этнических рас нами проведен двухфакторный дисперсионный анализ, результаты которого представлены на рисунках 3, 4 и 5.

По результатам анализа уровней глюкозы и гликированного гемоглобина значимых изменений, связанных со значениями перцентилей ОТ не выявлено ни в одной из исследуемых выборок подростков.

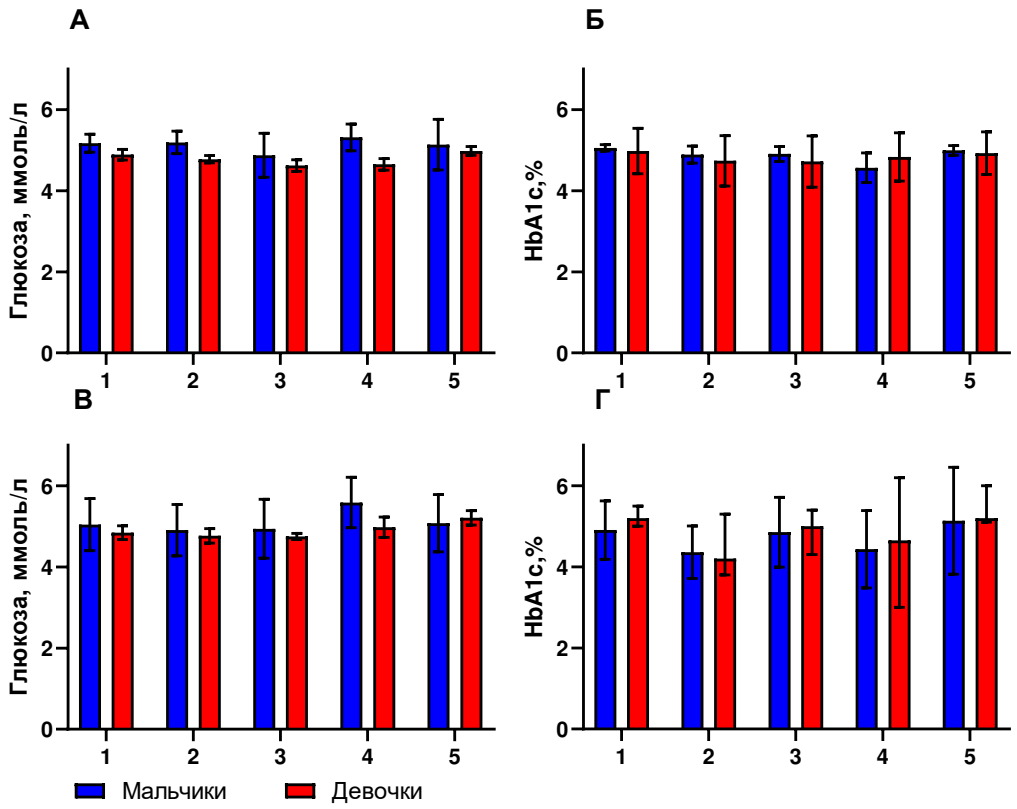

Рисунок 3 - Значения уровней глюкозы и гликированного гемоглобина у подростков изучаемых групп в зависимости от значения перцентилей ОТ: А - уровень глюкозы в выборке подростков-европеоидов; Б - уровень гликированного гемоглобина у подростков-европеоидов; В - уровень глюкозы в выборке подростков-монголоидов; Г - уровень гликированного гемоглобина у подростков-монголоидов; 1 – 0-25 перцентиль, 2 – 26-50 перцентиль, 3 – 51-75 перцентиль, 4 – 76-90 перцентиль, 5 - >90 перцентиля.

При этом, нами показано, что у девочек-монголоидов регистрируется значимое повышение уровня инсулина при значении ОТ между 75-м и 90-м перцентилями (p_{1-4}=0,013; p_{2-4}=0,014; p_{3-4}=0,033).

У девочек подросткового возраста обеих этнических выборок наблюдается значимое повышение уровня лептина в 2 раза при показателях ОТ выше 90-го перцентиля (девочки-европеоиды: p_{1-5}<0,001; p_{2-5}<0,001; девочки-монголоиды: p_{1-5}=0,0002; p_{2-5}=0,0002; p_{3-5}=0,0002; p_{4-5}=0,003). Для мальчиков выявлено значимое повышение уровня лептина при значениях ОТ выше 75-го перцентиля только в выборке подростков-монголоидов (p_{1-4}=0,0004; p_{2-4}=0,0009; p_{3-4}=0,002).

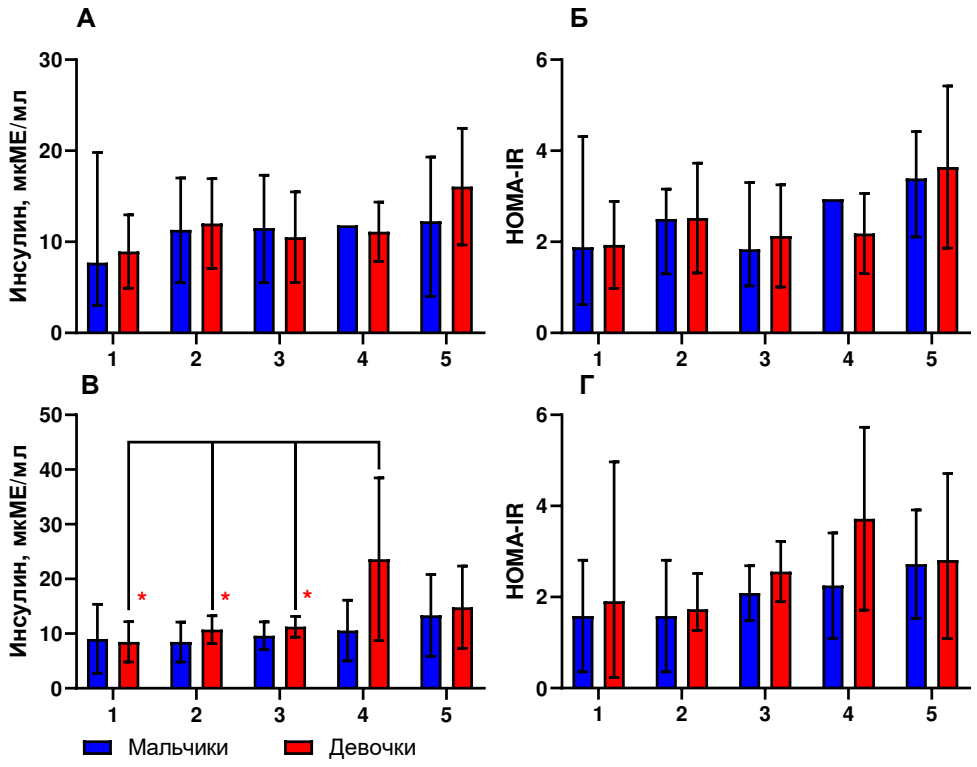

Рисунок 4 – Значения уровней инсулина и HOMA-IR у подростков изучаемых групп в зависимости от значения перцентилей ОТ: А – уровень инсулина у подростков-европеоидов; Б – уровень индекса HOMA-IR у подростков-европеоидов; В – уровень инсулина у подростков-монголоидов; Г – уровень индекса HOMA-IR у подростков-монголоидов; 1 – 0-25 перцентиль, 2 – 26-50 перцентиль, 3 – 51-75 перцентиль, 4 – 76-90 перцентиль, 5 - >90 перцентиля.

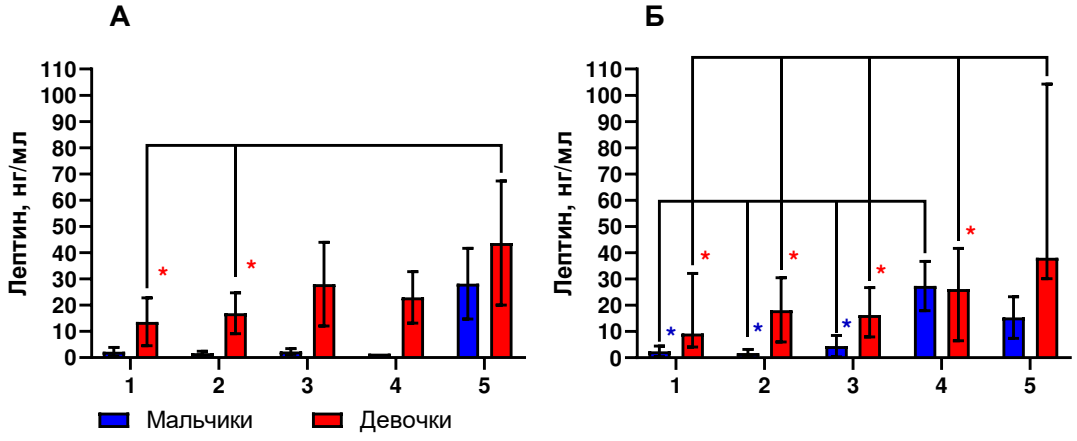

Рисунок 5 – Значения уровня лептина у подростков изучаемых групп в зависимости от значения перцентилей ОТ: А – уровень лептина у подростков-европеоидов; Б – уровень лептина у подростков-монголоидов; 1 – 0-25 перцентиль, 2 – 26-50 перцентиль, 3 – 51-75 перцентиль, 4 – 76-90 перцентиль, 5 - >90 перцентиля.

Таким образом, значения перцентилей объема талии значимо отражают повышенный уровень лептина и инсулина преимущественно у девочек обеих этнических выборок, что позволяет применять данный параметр для предварительной оценки наличия метаболических нарушений у девочек-подростков. При этом увеличение объема талии выше 90‰ ассоциировано с двухкратным повышением уровня лептина.

Многими исследователями показано, что значимым в отношении прогноза развития метаболических нарушений у подростков является индекс ОТ/рост, который коррелирует с количеством висцерального жира [63, 77, 129, 162]. В исследовании подростков 12-17 лет из Греции установлено, что значение отношения ОТ/рост более 0,5 можно использовать как параметр наличия ожирения в данной возрастной группе [63].

Результаты анализа изменений показателей углеводного и энергетического обмена в зависимости от изменения ОТ/рост представлены на рисунках 6,7 и 8.

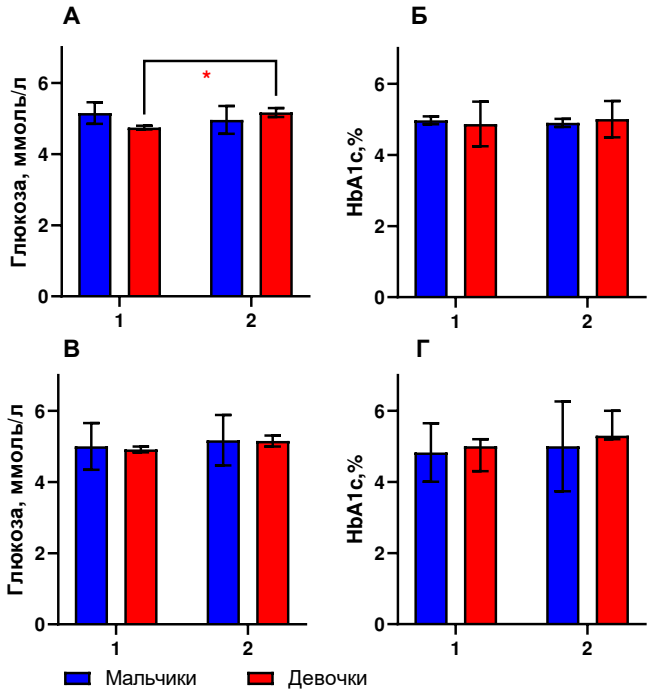

Рисунок 6 – Уровни глюкозы и гликированного гемоглобина у подростков изучаемых групп в зависимости от значения индекса ОТ/рост: А - уровень глюкозы в выборке подростков-европеоидов; Б - уровень гликированного гемоглобина у подростков-

европеоидов; В - - уровень глюкозы в выборке подростков-монголоидов; Г - уровень гликированного гемоглобина у подростков-монголоидов; 1 – ОТ/рост<0,5; 2 – ОТ/рост>=0,5.

Нами показано, что у девочек-европеоидов регистрируется более высокий уровень глюкозы при значении отношения ОТ/роста >0,5 (p=0,002). В выборке подростков-монголоидов значимых изменений уровня глюкозы и гликированного гемоглобина со значениями ОТ/рост не обнаружено.

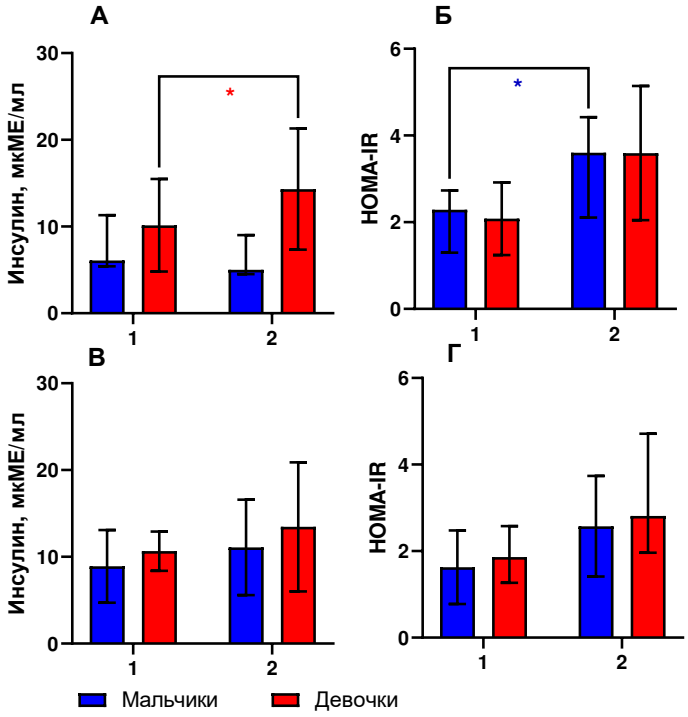

Рисунок 7 – Уровни инсулина и индекса HOMA-IR у подростков изучаемых групп в зависимости от значения индекса ОТ/рост: А – уровень инсулина у подростков-европеоидов; Б – уровень индекса HOMA-IR у подростков-европеоидов; В – уровень инсулина у подростков-монголоидов; Г – уровень индекса HOMA-IR у подростков-монголоидов; пол 1 – мальчики; пол 2 – девочки; 1 – ОТ/рост<0,5; 2 – ОТ/рост>=0,5.

Нами выявлено значимое повышение уровня инсулина у девочек (p=0,005) и индекса HOMA-IR у мальчиков (p=0,002) при значении ОТ/рост >0,5. В выборке подростков-монголоидов значимых изменений по данным параметрам не установлено.

Так показатель ОТ/рост значимо отражает наличие изменений углеводного обмена у подростков-европеоидов, тогда как для подростков-монголоидов данной выборки данный показатель мало информативен.

Для подростков обеих этнических групп установлено значимое повышение уровня лептина при значении показателя ОТ/рост >0,5 (мальчики: p=0,040; девочки: p=0,004), так и в выборке подростков-монголоидов (мальчики: p=0,049; девочки: p=0,0001) (Рисунок 8).

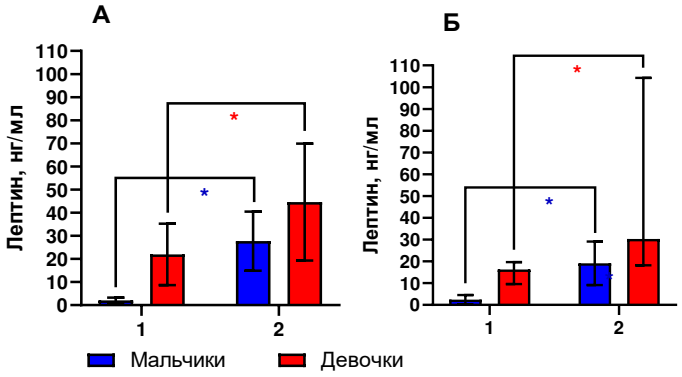

Рисунок 8 – Уровень лептина у подростков изучаемых групп в зависимости от значения индекса ОТ/рост: Д – уровень лептина у подростков-европеоидов; Ж – уровень лептина у подростков-монголоидов; 1 – ОТ/рост <0,5; 2 – ОТ/рост >=0,5.

Таким образом, сравнительный анализ взаимосвязи таких антропометрических параметров как ОТ и ОТ/рост с показателями энергетического (лептин) и углеводного (глюкоза натощак, гликированный гемоглобин, HOMA-IR, инсулин) обменов позволяет свидетельствовать о наличии диссоциации в информативности данных показателей. Так, превышение объема талии свыше 75‰ указывает на повышение инсулина у девочек-монголоидов и лептина у мальчиков-монголоидов. Превышение объема талии свыше 90‰ указывает на повышение уровня лептина у девочек. Превышение показателя ОТ/рост >0,5 регистрируется у подростков с гиперлептинемией вне зависимости от пола и этнической принадлежности, т.е. индекс ОТ/рост может быть предложен как универсальный индикатор гиперлептинемии у подростков с избыточной массой тела и ожирением. Более

того, индекс ОТ/рост более 0,5 свидетельствует о наличии нарушений углеводного обмена у подростков-европеоидов. Для монголоидов такой закономерности нами не выявлено.

На настоящий момент существует небольшое количество работ, направленных на выявление антропометрических и метаболических особенностей у подростков русской и бурятской этнических групп, проживающих на территории Восточной Сибири [2, 10, 29, 50]. Существуют работы, указывающие на то, что у детей и подростков коренных народов Севера наблюдаются более низкие весо-ростовые показатели, чем у русских [59]. В исследовании 183 женщин репродуктивного возраста 6 этнических групп (67 европеоидов, 23 гавайцев, 49 японцев, 14 китайцев, 11 филиппинцев и 19 метисов), показано, что у представительниц монголоидной расы наблюдаются более низкие уровни ИМТ и лептина, в сравнении с европеоидными [83]. При этом, согласно нашим данным, наряду с более низкими весовыми показателями у девочек-монголоидов контрольной группы в сравнении с девочками-европеоидами с нормальной массой тела, уровни лептина в данных группах не имеют значимых различий.

Об изменениях показателей углеводного и энергетического обмена у лиц, страдающих ожирением, в том числе и у подростков указывают: Матюшева Н.Б. и др. (2011), Малявская С.В. и др. (2010), Dwivedi O.P. et al., (2012), Hasnain S. et al. (2013), Шенеман Е.А. и др. (2018), Баирова Т.А. и др. (2009). Так исследование Hasnain S. et al. (2013) (средний возраст 11,59±0,65 лет) показало значимое повышение уровня индекса HOMA-IR выше 4,5 у подростков из Пакистана. Отечественными исследователями также установлено, что у подростков с ожирением наблюдается увеличение индекса HOMA-IR выше референсных значений (>4,0) [34,36]. При этом в нашем исследовании индекс HOMA-IR находился в пределах референсных значений для обеих этнических выборок, что согласуется с исследователями подростков из Индии [94]. Однако, нами обнаружено, что у девочек-подростков обеих этнических выборок наблюдаются значимые изменения параметров

углеводного обмена при сравнении контрольных и основных групп, тогда как у мальчиков такие изменения касаются только относительного повышения индекса HOMA-IR у подростков-европеоидов с избыточной массой тела и ожирением.

Считается, что повышение уровня лептина выше 25-30 нг/дл характерно для ожирения и характеризует развитие лептинорезистентности [42]. В исследовании подростков из Пакистана (средний возраст 11,59±0,65 лет) выявлено значимое повышение уровня лептина более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой [116], что согласуется с результатами нашего исследования.

Согласно рекомендациям ВОЗ, установление диагнозов избыточная масса тела и ожирение у детей и подростков осуществляется при значениях SDS ИМТ +1-+2 и >+2, соответственно [172]. При этом важным является определение ОТ для оценки абдоминального ожирения и прогнозирования метаболических осложнений [16], что особенно актуально для представителей монголоидной расы, в связи с высоким риском развития метаболических осложнений при более низких значениях уровня ИМТ в сравнении с европеоидами [106]. В нашем исследовании ассоциация уровня ОТ с параметрами углеводного и энергетического обмена обнаружена только у девочек.

Другим актуальным на данный момент критерием абдоминального ожирения и риска метаболических нарушений у подростков считается отношение ОТ/рост [63]. Согласно нашим результатам, данный показатель значимо ассоциирован с повышением уровня лептина в обеих этнических выборках, тогда как его ассоциация с углеводным обменом установлена только у подростков-европеоидов и отсутствует у подростков-монголоидов.

Таким образом, нами установлены как универсальные, так и этноспецифические особенности антропометрических и метаболических показателей у подростков с избыточной массой тела и ожирением, а именно:

1. У девочек с нормальной массой тела в сравнении с аналогичной

группой мальчиков повышено содержание лептина вне зависимости от этнической принадлежности.

Вне зависимости от этнической принадлежности у девочек в сравнении с мальчиками чаще встречаются нарушения углеводного обмена в виде увеличения инсулина и индекса HOMA-IR.

2. Ассоциация уровня лептина с индексом ОТ/рост у подростков-европеоидов и подростков-монголоидов позволяет рассматривать данный параметр как универсальный маркер нарушения обмена лептина.

3.2 Сравнительная характеристика распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов энергетического обмена

На втором этапе нашего исследования проведен анализ частотных характеристик: частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов энергетического обмена у подростков групп популяционного контроля и групп с избыточной массой тела и ожирением.

Результаты генотипирования подростков-европеоидов по 9 полиморфным локусам и сравнительный анализ их частотных характеристик в исследуемых группах представлены в Таблице 6.

Как в популяционной выборке, так и среди пациентов выявлены все три генотипа: *AA, AT, TT* полиморфного локуса *rs9939609* гена *FTO*; *CC, CT, TT* полиморфного локуса *rs1421085* гена *FTO*; *AA AC, CC* полиморфного локуса *rs8050136* гена *FTO*; *AA, AG, GG* полиморфного локуса *rs1137101* гена *LEPR*; *AA, AG, GG* полиморфного локуса *rs1137100* гена *LEPR*; *AA, AG, GG* полиморфного локуса *rs2167270; AA, AG, GG* полиморфного локуса гена *LEP; rs7799039* гена *LEP; CC, CT, TT* полиморфного локуса *rs17782313* гена *MC4R и CC, CT, TT* полиморфного локуса *rs1042571* гена *POMC*.

Таблица 6 – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов генов энергетического обмена в группах подростков европеоидной выборки

Полиморфизм	Контрольная группа, n=94					Основная группа, n=81					P Генотипы	P Аллели
	AA	AB	BB	A	B	AA	AB	BB	A	B		
FTO rs993960923525A>T	41	38	15	120	68	31	33	17	104	76	0,642	0,365
Частота	0,44	0,40	0,16	0,64	0,36	0,38	0,41	0,21	0,59	0,41		
FTO rs1421085 T/C	**31**	**56**	**7**	**118**	**70**	**13**	**59**	**10**	**85**	**79**	**0,029**	**0,049**
Частота	**0,33**	**0,60**	**0,07**	**0,63**	**0,37**	**0,16**	**0,73**	**0,12**	**0,52**	**0,48**		
FTO rs8050136 C/A	70	10	14	150	38	47	21	13	115	47	**0,025**	0,162
Частота	0,74	0,11	0,15	0,80	0,20	0,58	0,26	0,16	0,71	0,29		
LEPR rs1137101 Q223R, 668A>G	32	41	21	105	83	22	40	19	84	78	0,467	0,218
Частота	0,34	0,44	0,22	0,56	0,44	0,27	0,49	0,24	0,52	0,48		
LEPR rs1137100 K109R, A>G	21	42	31	84	104	29	35	17	98	80	0,169	0,060
Частота	0,22	0,45	0,33	0,45	0,55	0,36	0,43	0,21	0,55	0,45		
LEP rs216727019A>G	10	81	3	101	80	12	67	2	91	71	0,640	0,972
Частота	0,11	0,86	0,03	0,54	0,43	0,15	0,83	0,02	0,56	0,44		
LEP rs77990392548G>A	4	76	14	84	104	4	62	14	70	90	0,250	0,866
Частота	0,04	0,81	0,15	0,45	0,55	0,05	0,78	0,17	0,43	0,57		
MC4R rs17782313, T/C	61	24	9	146	42	42	32	6	116	44	0,177	0,252
Частота	0,65	0,26	0,10	0,78	0,22	0,52	0,40	0,07	0,72	0,28		
POMC rs10425718246C>T	1	16	77	18	170	2	17	62	21	141	0,404	0,244
Частота	0,01	0,17	0,88	0,10	0,90	0,02	0,21	0,77	0,13	0,87		

Примечание: AA – гомозигота по дикому аллелю, AB – гетерозигота, BB – гомозигота по минорному аллелю

Статистически значимые различия частотных характеристик между группой популяционного контроля и группой с избыточной массой тела и

ожирением выявлены по полиморфным локусам: *FTO rs1421085* за счет большей встречаемости носителей *CC*-генотипа (p=0,027) и *C*-аллеля (p=0,047) в основной группе; *FTO rs8050136* за счет большей встречаемости гомозиготных носителей минорного *A*-аллеля (p=0,025) в группе подростков с избыточной массой тела и ожирением.

Результаты генотипирования подростков-монголоидов по 9 полиморфным локусам генов энергетического обмена и сравнительный анализ их частотных характеристик между группами с нормальной массой тела и группой с избыточной массой тела и ожирением представлены в Таблице 7.

Как в популяционной выборке, так и среди пациентов выявлены следующие генотипы: *AA, AT, TT* полиморфного локуса *rs9939609* гена *FTO*; *CC (*только для основной группы), *CT, TT* полиморфного локуса *rs1421085* гена *FTO*; *AA AC, CC* полиморфного локуса *rs8050136* гена *FTO*; *AA, AG, GG* полиморфного локуса *rs1137101* гена *LEPR*; *AA, AG, GG* полиморфного локуса *rs1137100* гена *LEPR*; *AA*, *AG, GG* полиморфного локуса *rs2167270* гена *LEP; AA, AG, GG* полиморфного локуса гена *LEP; rs7799039* гена *LEP; CC ,CT, TT* полиморфного локуса *rs17782313* гена *MC4R, CT* и *TT* полиморфного локуса *rs1042571* гена *POMC;*.

Значимые различия частотных характеристик между группой популяционного контроля и пациентами выявлены по полиморфным локусам: *FTO rs9939609* за счет большего числа носителей *AA*-генотипа (p<0,001) и *A*-аллеля (p<0,001), *LEPR rs1137101(*p<0,001) счет большего числа носителей *GG*-генотипа (p=0,004) и *G*-аллеля (p<0,001), *LEPR rs1137100* (p<0,001) счет большего числа носителей GG-генотипа (p<0,001) и G-аллеля (p<0,001), *MC4R rs17782313* счет большего числа носителей CC-генотипа (p=0,008) в контрольной группе и C-аллеля (p=0,030) в группе с избыточной массой тела и ожирением, соответственно.

Таблица 7 – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов энергетического обмена в группах контроля и основной группе у подростков монголоидной выборки

Полимор-физм	контроль n=101					Основная n=78					P Гено-типы	P Алле-ли
	AA	AB	BB	A	B	AA	AB	BB	A	B		
FTO rs9939609 23525A>T	**25**	**33**	**42**	**83**	**117**	**42**	**26**	**13**	**110**	**52**	**<0,001**	**<0,001**
Частота	**0,25**	**0,33**	**0,42**	**0,41**	**0,59**	**0,52**	**0,32**	**0,16**	**0,68**	**0,32**		
FTO rs1421085 T/C	57	43	0	157	473	35	45	1	115	47	0,114	0,217
Частота	0,57	0,43	0	0,79	0,21	0,43	0,56	0,01	0,71	0,29		
FTO rs8050136 C/A	81	14	5	176	29	63	11	7	148	32	0,438	0,122
Частота	0,81	0,14	0,05	0,88	0,16	0,77	0,14	0,09	0,85	0,15		
LEPR rs1137101 Q223R, 668A>G	**34**	**29**	**37**	**97**	**103**	**14**	**18**	**49**	**46**	**116**	**0,004**	**<0,001**
Частота	**0,34**	**0,29**	**0,37**	**0,49**	**0,51**	**0,17**	**0,22**	**0,61**	**0,28**	**0,72**		
LEPR rs1137100 K109R (A>G)	**25**	**36**	**39**	**86**	**114**	**12**	**11**	**48**	**35**	**107**	**<0,001**	**<0,001**
Частота	**0,25**	**0,36**	**0,39**	**0,43**	**0,57**	**0,15**	**0,14**	**0,71**	**0,22**	**0,78**		
LEP rs2167270 19A>G	5	71	24	81	125	1	69	11	71	91	0,052	0,569
Частота	0,05	0,71	0,24	0,40	0,60	0,01	0,86	0,13	0,44	0,56		
LEP rs7799039 2548G>A	28	58	14	114	86	19	56	6	94	68	0,231	0,854
Частота	0,28	0,58	0,14	0,57	0,43	0,23	0,69	0,07	0,58	0,42		
MC4R rs17782313, T/C	55	33	12	159	39	37	39	4	113	47	0,197	0,368
Частота	0,55	0,33	0,12	0,71	0,24	0,46	0,49	0,05	0,70	0,30		
POMC rs1042571 8246C>T	0	4	96	4	196	0	8	73	8	154	1,000	0,156
Частота	0,00	0,04	0,96	0,02	0,98	0,00	0,10	0,90	0,05	0,95		

Примечание: AA – гомозигота по дикому аллелю, AB – гетерозигота, BB – гомозигота по минорному аллелю

За последние годы накоплено достаточно данных о распространенности и вкладе носительства полиморфных локусов генов энергетического и

липидного обмена в развитие избыточной массы тела и ожирения в различных этнических и возрастных группах [94, 116, 163, 175]. Однако многие из этих данных противоречивы [95, 111, 122, 153, 173].

Так существуют данные об ассоциации носительства дикого *A*-аллеля полиморфизма *FTO rs9939609* с избыточной массой тела и ожирением в выборках Европы [135], Индии [94], Африки [113] и России [41]. При анализе ассоциации 9 полиморфизмов генов *FTO* с ожирением у пациентов из двух кросс-секционных исследований (Singapore Malay EyeStudy (SiMES) и Survey (NHS98) выявлена значимая связь носительства полиморфизмов *rs8050136*, *rs1421085* и *rs9939609* с ожирением у китайцев и малазийцев, проживающих в Сингапуре [95]. Несмотря на многочисленные подтверждения роли носительства полиморфного локуса *FTO rs9939609* в развитии избыточной массы тела и ожирения в различных популяциях, в нашем исследовании выявлена значимое повышение частоты рискового *A*-аллеля только в выборке подростков-монголоидов ($p<0,001$).

В исследовании 12-летних подростков их Португалии обнаружена значимая ассоциация носительства *C*-аллеля полиморфизма *FTO rs1421085* с ожирением, но не с избыточной массой тела [61]. В исследовании ассоциации носительства полиморфизмов гена *FTO* с ожирением у жителей Таиланда обнаружена значимая связь *C*-аллеля полиморфизма *rs1421085* с ожирением [80]. При этом у взрослых европеоидов, поживающих на территории Южной Африки, частота рискового *C*-аллеля не ассоциирована с ожирением, но имеется значимая связь с увеличением ИМТ [114]. Отсутствие ассоциации данного полиморфного локуса также обнаружено в выборке коренных жителей Монголии [224]. В нашем исследовании значимое увеличение частоты носительства полиморфизма *FTO rs1421085* показано только для выборки подростков-европеоидов, но не монголоидов.

Имеются достаточно противоречивые результаты о вкладе полиморфизмов гена рецептора лептина. Для полиморфизмов *LEPR rs1137101* и *LEPR rs1137100* показано как наличие [116,163, 175], так и отсутствие [95,

111, 122, 153, 173] ассоциации с избыточной массой тела и ожирением у подростков различных этнических групп. По нашим данным носительство минорных *G*-аллелей полиморфных локусов *LEPR rs1137101* и *LEPR rs1137100* значимо ассоциировано с наличием избыточной массы тела и ожирения в выборке подростков-монголоидов с избыточной массой тела и ожирением. В результате чего мы предполагаем, что данные полиморфизмы являются этноспецифичными рисковыми факторами избыточной массы тела и ожирения в данной этнической выборке.

Далее нами проведен сравнительный анализ частот аллелей в изученных выборках с данными других исследователей мира (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительный анализ частот аллелей в изученных выборках с данными других исследователей мира [96, 100, 139-142, 156, 171, 195-203]

Выборка	N	Частота минорной аллели	P европеоиды	P монголоиды
FTO rs9939609, 23525A>T				
Датчане	202	0,325	**<0,001**	0,1392
Итальянцы	176	0,466	**0,006**	0,343
Поляки	814	0,47	**0,001**	0,2204
Казахи	282	0,243	**<0,001**	**0,001**
Ханы	170	0,122	**<0,001**	**<0,001**
Японцы	90	0,167	**<0,001**	**0,0002**
Корейцы	1422	0,13	**<0,001**	**<0,001**
Европеоиды (наст. иссл.)	94	0,644	–	**0,001**
Монголоиды (наст. иссл.)	119	0,407	**0,001**	–
FTO rs1421085, T>C				
Европеоиды	99	0,455	0,232	**<0,001**
Итальянцы	107	0,491	0,0883	**<0001**
Ханы	103	0,150	**0,005**	0,2493
Японцы	104	0,178	**0,003**	0,5481
Европеоиды (наст. иссл.)	94	0,370	–	**0,011**
Монголоиды (наст. иссл.)	119	0,210	**0,011**	**–**
FTO rs8050136, C>A				
Итальянцы	70	0,443	**0,001**	**<0,001**
Русские	96	0,427	**0,001**	**<0,001**
Финны	92	0,431	**0,001**	**<0,001**
Французы	58	0,47	**0,001**	**<0,001**
Ханы	100	0,150	0,360	0,753
Японцы	96	0,300	0,113	0,256
Корейцы	108	0,148	0,330	0,695
Европеоиды (наст. иссл.)	94	0,200	–	0,359
Монголоиды (наст. иссл.)	119	0,160	0,197	–

LEP rs2167270, 19A>G				
Африканцы	661	0,443	0,078	0,419
Мексиканцы (Калифорния)	64	0,516	0,766	0,144
Европеоиды	226	0,513	0,660	0,053
Итальянцы	204	0,505	0,575	0,078
Финны	99	0,399	0,051	0,084
Британцы	91	0,390	**0,042**	0,849
Китайцы	93	0,129	**<0,001**	**<0,001**
Ханы	274	0,201	**<0,001**	**0,002**
Японцы	284	0,226	**<0,001**	**<0,001**
Европеоиды (наст. иссл.)	94	0,540	**–**	**0,048**
Монголоиды (наст. иссл.)	119	0,403	**0,048**	**–**
LEP rs7799039, 2548G>A				
Африканцы	661	0,402	**0,006**	0,540
Мексиканцы (Калифорния)	64	0,367	**0,024**	0,395
Европеоиды	99	0,485	0,361	0,435
Итальянцы	107	0,463	0,215	0,640
Финны	99	0,465	0,234	0,626
Британцы	91	0,412	0,060	0,772
Китайцы	93	0,742	**0,007**	**<0,001**
Ханы	103	0,757	**0,003**	**<0,001**
Японцы	104	0,764	**0,002**	**<0,001**
Европеоиды (наст. иссл.)	94	0,551	–	0,086
Монголоиды (наст. иссл.)	119	0,432	0,086	–
LEPR rs1137101, Q223R, 668A>G				
Африканцы	661	0,595	0,005	0,077
Мексиканцы (Калифорния)	64	0,477	0,644	0,690
Русские	50	0,500	0,311	0,925
Финны	50	0,420	0,791	0,287
Британцы	91	0,390	0,465	0,090
Французы	58	0,600	0,066	0,261
Китайцы	93	0,887	**<0,001**	**<0,001**
Ханы	103	0,869	**<0,001**	**<0,001**
Японцы	104	0,846	**<0,001**	**<0,001**
Корейцы	106	0,869	**<0,001**	**<0,001**
Якуты	50	0,08	**<0,001**	**<0,001**
Европеоиды (наст. иссл.)	94	0,443	–	0,347
Монголоиды (наст. иссл.)	119	0,508	0,347	–
LEPR rs1137100, K109R, A>G				
Русские	48	0,690	**0,002**	0,147
Финны	50	0,518	0,058	0,811
Французы	56	0,820	**<0,001**	**0,002**
Ханы	88	0,08	**<0,001**	**<0,001**
Японцы	56	0,250	**0,038**	**0,001**
Корейцы	106	0,111	**<0,001**	**<0,001**
Якуты	42	0,300	**<0,001**	**<0,001**
Европеоиды (наст. иссл.)	94	0,551	–	0,086
Монголоиды (наст. иссл.)	119	0,571	0,086	–
MC4R rs17782313 (T>C)				
Европеоиды	290	0,28	0,342	0,093
Финны	100	0,162	0,233	0,469

Итальянцы	107	0,28	0,420	0,160
Ханы	103	0,184	0,462	0,763
Японцы	104	0,264	0,581	0,288
Европеоиды (наст. иссл.)	94	0,223	–	0,710
Монголоиды (наст. иссл.)	119	0,240	0,710	–
POMC rs1042571 (8246C>T)				
Африканцы	661	0,113	0,774	**0,002**
Мексиканцы (Калифорния)	64	0,125	0,667	**0,004**
Европеоиды	99	0,212	**0,040**	**<0,001**
Финны	99	0,116	0,658	**<0,001**
Итальянцы	107	0,201	**0,049**	**<0,001**
Ханы	103	0,015	**0,018**	0,778
Японцы	104	0,02	**0,005**	0,545
Корейцы	106	0,035	**0,056**	0,5230
Европеоиды (наст. иссл.)	94	0,103	**–**	**0,011**
Монголоиды (наст. иссл.)	119	0,021	**0,011**	**–**

Согласно представленной таблице, частота встречаемости аллелей широко варьирует в разных популяциях. Наши данные распространенности аллелей полиморфных локусов генов энергетического обмена в выборке подростков-европеоидов (на примере русских) достоверно отличаются от результатов популяционных исследований в других европеоидных выборках по пяти полиморфизмам: *FTO rs9939609* за счет большей частоты встречаемости дикого аллеля в выборке подростков-европеоидов, *LEPR rs1137100* (за счет большей частоты встречаемости минорного аллеля в выборке подростков-европеоидов) и полиморфизму *POMC rs1042571* (за счет меньшей частоты встречаемости минорного аллеля в выборке подростков-европеоидов). При этом стоит отметить, что частотные характеристики полиморфизмов *LEPR rs1137100* и *POMC rs1042571* в популяционных выборках финнов значимо не отличаются от наших результатов, что свидетельствует о наличии гетерогенности распространенности данных полиморфных локусов среди представителей европеоидной расы.

По результатам сравнительного анализа частоты аллелей в выборке подростков-монголоидов (на примере бурят) с другими азиатскими популяциями мира выявлено: значимое различие по *FTO rs9939609* за счет большей частоты встречаемости дикого А-аллеля в выборке подростков-

монголоидов, *LEP rs2167270* – за счет большей частоты встречаемости минорного А-аллеля, *LEPR rs1137101* – за счет большей частоты встречаемости минорного *G*-аллеля, *LEPR rs1137100* – за счет большей частоты встречаемости минорного *G*-аллеля, соответственно.

Также при сравнении контрольных групп двух этнических выборок значимые различия частоты аллелей выявлены для следующих полиморфизмов *FTO rs9939609, LEP rs2167270* и *POMC rs1042571,* что подтверждает наличие генетической гетерогенности между представителями русской и бурятской этнических групп, которая может является основой для различий генетических механизмов развития избыточной массы тела и ожирения.

Таким образом, наши результаты сравнительного анализа частотных характеристик некоторых изучаемых генетических маркеров отличаются от аналогичных данных других зарубежных исследований. Сопоставление частот распространенности генотипов между выборками группы контроля и подростков с избыточной массой тела и ожирением продемонстрировало значимые различия частот генотипов у подростков-европеоидов по полиморфизму *FTO rs1421085*; у подростков-монголоидов – *FTO rs9939609, LEPR rs1137101* и *LEPR rs1137100, LEP rs2167270, и MC4R rs17782313*. Различия частот аллелей по полиморфному локусу *FTO rs1421085* в выборке подростков-европеоидов позволяет предварительно рассматривать носительство *T*-аллеля данного полиморфизма как фактор риска развития избыточной массы тела и ожирения. В выборке подростков-монголоидов этноспецифичным в отношении риска избыточной массы тела и ожирения является носительство аллелей полиморфных локусов *FTO rs9939609 (A), LEPR rs1137100 (G)* и *LEPR rs1137101 (G).*

3.3 Ассоциации носительства полиморфных локусов генов энергетического обмена с антропометрическими, биохимическими и гормональными параметрами

Нами проведен сравнительный анализ антропометрических, биохимических и гормональных параметров у подростков – носителей разных генотипов изучаемых полиморфных локусов генов энергетического обмена для оценки вклада носительства аллелей изученных локусов в изменения метаболических параметров. Результаты анализа приведены в Приложениях 1, 2, 3 и 4. В таблице 9 представлены результаты сравнения статистически значимых антропометрических параметров у подростков изучаемых рас.

Таблица 9 – Антропометрические параметры у подростков – носителей разных генотипов изучаемых полиморфных локусов

Показатель	Европеоиды (n=175)		Монголоиды (n=179)	
	Контроль (n=94)	Основная (n=81)	Контроль (n=101)	Основная (n=78)
FTO rs9939609 (23525A>T)				
ОТ/рост	–	–	AA>AT>TT	–
FTO rs8050136				
SDS ИМТ	–	–	AA+AC>CC	–
FTO rs1421085 (T/C)				
ОБ, перцентили	CC+CT>TT	–	–	–
LEP rs7799039				
SDS ИМТ	–	AA>AG+GG	–	–
ОТ, перцентили	–	AA>AG+GG	–	–
ОТ/рост	–	AA>AG+GG	–	–
MC4R rs17782313				
SDS ИМТ	CC+CT>TT	–	–	–

Согласно представленным результатам у подростков-европеоидов с нормальной массой тела носительство минорного *C*-аллеля полиморфизма *FTO rs1421085* в гомо- и гетерозиготном состоянии значимо ассоциировано с увеличением перцентилей ОБ (p=0,006). При этом для подростков-европеоидов с избыточной массой тела и ожирением показаны ассоциации

антропометрических параметров с полиморфизмом гена *LEP rs7799039:* значимое увеличение SDS ИМТ (p=0,007), ОТ (p=0,007) и отношения ОТ/рост (p=0,003) (Приложение 1).

Нами также показаны значимые ассоциации двух других полиморфных локусов гена *FTO* с антропометрическими параметрами у подростков-монголоидов контрольной группы: носительство дикого *A*-аллеля полиморфизма *rs9939609* значимо связано с увеличением отношения ОТ/рост (p=0,044), носительство полиморфного локуса *rs8050136* – с увеличением SDS ИМТ (p=0,032), а носительство *C*-аллеля полиморфизма *rs17782313* гена *MC4R* – с увеличением SDS ИМТ (p=0,020). В группе подростков-монголоидов с избыточной массой тела и ожирением значимых ассоциаций антропометрических параметров с носительством изученных полиморфизмов генов энергетического обмена не выявлено (Приложение 2).

Таким образом, у подростков-европеоидов доказана ассоциация минорного *A*-аллеля *LEP rs2167270* с антропометрическими параметрами в группе с избыточной массой тела и ожирением. У подростков-монголоидов показана значимая ассоциация полиморфных локусов генов *FTO* с антропометрическими параметрами в группе с нормальной массой тела, что, основываясь на результатах предыдущей главы, не дает возможности на данном этапе определить изученные полиморфные локусы как рисковые в отношении избыточной массы тела и ожирения у подростков-европеоидов и монголоидов.

Выше указано, что наибольшая экспрессия РНК гена *FTO* наблюдается в жировой ткани, поджелудочной железе и гипоталамусе. FTO способен влиять на метаболические процессы на всех уровнях организма. При этом наиболее изучен механизм его действия на уровне гипоталамуса. Так в исследовании на мышах показано, что выключение гена *FTO* ведет к метаболическим нарушениям и снижению жировой массы, однако у мышей с диетой, богатой жирами, предотвращает развитие ожирения.

Гиперэкспрессия, наоборот, обуславливает быстрое увеличение жировой массы [69].

Исследования последних лет указывают на значимый вклад носительства *A*-аллеля полиморфного локуса *FTO rs9939609* в развитие избыточной массы тела и ожирения у респондентов разного возраста и этнической принадлежности [41, 110, 219]. В том числе, исследования выборки русской популяции показали значимую ассоциацию носительства *A*-аллеля с увеличением ИМТ, а также с увеличением риска развития ожирения как у подростков [24], так и у взрослых [12]. По нашим данным носительство *A*-аллеля у подростков-европеоидов не ассоциировано с антропометрическими параметрами, как в контрольной, так и в основной группе. При этом установлена значимая взаимосвязь ОБ с носительством *C*-аллеля локуса *FTO rs1421085* как в контрольной, так и основной группе, что совпадает с данными португальских [61] и мексиканских [204] исследователей.

Ассоциация полиморфных локусов гена *FTO* в популяциях коренных (монголоидных) народов Восточной Сибири не изучена. Результаты исследований среди детей и подростков из Китая указывают, что носительство полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* повышает риск развития ожирения в 2-2,5 раза [219]. В нашем исследовании подростков-монголоидов выявлена ассоциация носительства локусов *rs9939609* и *rs8050136* гена *FTO* с антропометрическими параметрами в контрольной группе. Стоит отметить, что частота дикого *A*-аллеля полиморфизма *rs9939609* значимо выше в группе с избыточной массой тела и ожирением. Однако отсутствие ассоциаций данного полиморфного локуса с антропометрическими параметрами у подростков основной группы не дает возможности выделить полиморфный локус *rs9939609* гена *FTO* как рисковый в отношении избыточной массы тела и ожирения для подростков-монголоидов.

Центральную роль в регуляции энергетического обмена занимает пептидный гормон лептин, эффекторное действие которого обеспечивается на

уровне гипоталамуса [88]. Некоторые полиморфные локусы гена лептина способны влиять на его экспрессию и функциональную активность. В результате чего возможно нарушение энергетического равновесия в сторону потребления и запасания энергии, что фенотипически проявляется в накоплении жировой массы [92].

Не смотря на достаточное количество исследований, посвященных ассоциации полиморфного локуса *LEP* rs*7799039* с избыточной массой тела и ожирением в различных этнических выборках, отсутствуют однозначные результаты, показывающие влияние его носительства на антропометрические параметры подростков [74, 95, 181]. По нашим данным носительство *A*-аллеля данного полиморфного локуса значимо ассоциировано с увеличением антропометрических параметров у подростков-европеоидов, но не у монголоидов.

На следующем этапе нами проведен сравнительный анализ показателей углеводного и энергетического обменов у подростков – носителей разных генотипов изучаемых полиморфных локусов суммированы в таблице 10.

В контрольной группе подростков-монголоидов показано, что дикий *A*-аллель полиморфизма *rs9939609* значимо ассоциирован с более высоким уровнем инсулина (p=0,036) и низким уровнем гликированного гемоглобина (p<0,001); в основной группе такой зависимости не выявлено.

Для полиморфизма *FTO rs1421085* выявлена значимая ассоциация носительства *CC*–генотипа с увеличением уровня лептина в контрольной группе подростков-европеоидов (p=0,049) и снижением уровня гликированного гемоглобина (p=0,027), но в основной группе такая закономерность не установлена. Для подростков-монголоидов выявлена значимая связь *C*-аллеля с увеличением уровня гликированного гемоглобина в контрольной (p=0,015) и основной (p=0,027) группах, что может свидетельствовать о том, что носительство полиморфизма *FTO rs1421085* оказывает воздействие на углеводный обмен у подростков-монголоидов.

Таблица 10 – Показатели энергетического и углеводного обмена у подростков-носителей разных генотипов изучаемых полиморфных локусов

Показатель	Европеоиды		Монголоиды	
	Контроль	Основная	Контроль	Основная
FTO rs9939609 (23525A>T)				
HBA1c	–	–	AA<AT<TT	–
Инсулин	–	–	AA>AT>TT	–
FTO rs1421085 (T/C)				
HBA1c	CC+CT<TT	–	CC+CT>TT	CC+CT>TT
Лептин	CC+CT>TT	–	–	–
FTO rs8050136				
HBA1c	–	–	AA+AC<CC	–
LEP rs2167270 (19G>A)				
HBA1c	–	AA+AG>GG	AA+AG>GG	–
HOMA	–	–	–	AA+AG<GG
Инсулин	–	AA+AG>GG	–	AA+AG<GG
Лептин	–	–	–	AA+AG<GG
LEP rs7799039 (2548G>A)				
HBA1c	–	–	AA+AG>GG	
Лептин	AA+AG>GG	–	AA+AG<GG	–
Инсулин		–	AA+AG<GG	–
LEPR rs1137101				
HBA1c	–	–	AA<AG<GG	–
LEPR rs1137100 (K109R, A>G)				
HBA1c	–	–	AA>AG>GG	–
Лептин	–	AA<AG<GG	–	–
Инсулин	–	–	AA<AG<GG	–
MC4R rs17782313 (C/T)				
HBA1c	–	–	CC+CT>TT	–
Лептин	–	CC+CT>TT	–	–
POMC rs1042571 (8246C>T)				
Глюкоза	–	CC+CT<TT	–	–

При этом носительство *A*-аллеля полиморфного локуса *FTO rs8050136* значимо ассоциировано со снижением гликированного гемоглобина в контрольной группе, но не в основной (p=0,006).

Сравнение параметров углеводного и энергетического обменов у носителей разных генотипов полиморфизма *LEP rs2167270* выявило, что носительство рискового *A*-аллеля связано с увеличением уровня инсулина (p=0,037) в группе подростков-европеоидов с избыточной массой тела и ожирением. При этом исследование подростков-монголоидов показало противоречивые результаты. Так в контрольной группе *A*-аллель значимо

ассоциирован с увеличением уровня гликированного гемоглобина (p=0,001), а в основной группе – с уменьшением уровня инсулина (p=0,041), HOMA-IR (p=0,056) и лептина (p=0,042).

Для полиморфизма *rs7799039* гена лептина выявлено значимое увеличение уровня лептина (p=0,007) в контрольной группе подростков-европеоидов, а в основной группе – значимое увеличение гликированного гемоглобина (p=0,022). В контрольной группе подростков-монголоидов наблюдаются противоречивые результаты для данного полиморфного локуса: носительство *A*-аллеля значимо ассоциировано с увеличением уровня гликированного гемоглобина (p<0,001) и с уменьшением уровней лептина (p=0,006) и инсулина (p=0,001).

При анализе влияния полиморфных локусов гена рецептора лептина на изменения показателей углеводного и энергетического обменов показано, что носительство минорного *G*-аллеля полиморфизма *rs1137101* значимо ассоциировано только с повышением уровня гликированного гемоглобина (p=0,012) в контрольной группе подростков-монголоидов. При этом для полиморфного локуса *rs1137100* в контрольной группе показана обратная зависимость (p=0,002). Также выявлена значимая ассоциация носительства *G*-аллеля полиморфизма *rs1137100 с* увеличением уровня инсулина (p=0,023) в контрольной группе подростков-монголоидов.

Носительство *C*-аллеля полиморфизма гена *MC4R* значимо ассоциировано с увеличением уровня лептина в основной группе подростков-европеоидов (p=0,011), а в контрольной группе подростков-монголоидов с увеличением уровня гликированного гемоглобина (p=0,012).

Результаты по полиморфному локусу *POMC rs1042571* указывают, что в основной группе подростков-европеоидов носительство *C*-аллеля значимо ассоциировано с уменьшением уровня глюкозы (p=0,044).

Таким образом, по итогам анализа параметров углеводного и энергетического обмена у подростков-носителей аллелей изученных полиморфных локусов нами показана значимая ассоциация носительства

обеих полиморфных локусов гена лептина: *LEP rs2167270* и *LEP rs7799039* с изменением параметров углеводного и энергетического обмена у подростков обеих этнических групп. Для подростков-европеоидов специфическим является дикий *A*-аллель полиморфизма *rs2167270,* приводящий к повышению параметров углеводного обмена в группе с избыточной массой тела и ожирением, тогда как *G*-аллель полиморфизма *LEP rs7799039* является специфичным для подростков-монголоидов за счет значимой ассоциации с увеличением уровней инсулина, лептина и индекса HOMA-IR в группе избыточной массой тела и ожирением. Также для подростков-европеоидов показана значимая ассоциация носительства полиморфизма гена *MC4R* с увеличением уровня лептина.

Кроме регуляции аппетита и энергетического обмена, лептин играет роль в других процессах в организме человека, в том числе в углеводном обмене за счет увеличения чувствительности тканей к инсулину [160]. Многочисленные исследования взаимодействия лептина и инсулина показывают, что уровень лептина коррелирует с уровнем инсулина [13]. С одной стороны, это объясняется тем, что, как количество вырабатывающегося лептина, так и инсулина, напрямую зависят от массы жировой ткани [147]. Так чрезмерное накопление жировой массы ведет к появлению резистентности к данным гормонам, что в дальнейшем усугубляет состояние пациента, приводя к развитию такого осложнения ожирения, как сахарный диабет [152]. Кроме того, имеются данные, указывающие на прямое взаимодействие лептина и инсулина. Так лептин, снижая глюконеогенез, синтез и секрецию инсулина, повышает чувствительность тканей к последнему, исключая жировую ткань [73]. Инсулин, наоборот, стимулирует синтез и секрецию лептина [13, 183]. Данные процессы происходят как на уровне аутокринной [166], так и на уровне центральной регуляции [152]. Также лептин и инсулин оказывают совместное действие на POMC-нейроны, тем самым обеспечивая центральную регуляцию гомеостаза глюкозы [182].

К настоящему моменту имеются данные об ассоциациях полиморфных локусов генов энергетического обмена не только с уровнем лептина, но и с показателями углеводного обмена: глюкозой, гликированным гемоглобином и инсулином, что предполагает роль данных полиморфизмов в развитии инсулинорезистентности [90, 116, 133, 136, 148, 219].

Так исследования вклада полиморфизмов гена *FTO* в вариативность параметры углеводного и энергетического обмена указывают на значимую ассоциацию носительства полиморфизма *rs9939609* с уровнями глюкозы, инсулина и индекса HOMA-IR в различных этнических и возрастных группах [61, 219], в том числе среди детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением европеоидной [91] и монголоидной [125] рас. По нашим данным *A*-аллель ассоциирован с изменениями углеводного обмена у подростков-монголоидов в контрольной группе.

Ассоциация носительства полиморфного локуса *FTO rs1421085* с показателями углеводного и энергетического обменов к настоящему моменту недостаточно изучена. Имеются данные об ассоциации носительства минорного *C*-аллеля с быстрым инсулиновым ответом у взрослых европеоидов и с эффективностью глюкозы у африканцев [214]. Также, в исследовании Quebec Family Study (QFS), обнаружена значимая ассоциация с увеличением уровня инсулина [90]. В нашем исследовании показана значимая ассоциация *C*-аллеля полиморфизма *FTO rs1421085* с уровнем лептина у подростков-европеоидов с нормальной массой тела и с уровнями гликированного гемоглобина у подростков-монголоидов контрольной и основной групп.

Полученные результаты ассоциации полиморфных локусов гена *FTO* с параметрами углеводного и энергетического обмена не позволяют выделить ни один из изученных локусов в качестве универсальных или специфических маркеров риска метаболических нарушений ввиду отсутствия однонаправленных тенденций в контрольных и основных группах одновременно.

Исследования влияния полиморфных локусов гена лептина на уровень его гормона противоречивы. Так в исследованиях популяции Северной Индии [89] и многих выборках европеоидов [133, 136, 148] установлена значимая ассоциация *A*-аллеля полиморфизма *LEP rs7799039* с ожирением и уровнем лептина, тогда как в выборках Тайвани [210], Бразилии [121] и Финляндии [124] рисковым является *T*-аллель. Это соотносится с нашими результатами: у европеоидов контрольной группы *A*-аллель ассоциирован с увеличением лептина, а у подростков-монголоидов с избыточной массой тела и ожирением, наоборот, со снижением уровня как лептина, так и инсулина.

По другому изученному нами полиморфному локусу *LEP rs2167270* существует множество работ, подтверждающих и опровергающих его роль в развитии избыточной массы тела и ожирения [95, 112, 181, 206]. При этом практически отсутствуют исследования об ассоциации данного полиморфизма с уровнями глюкозы, инсулина и лептина. Так в исследовании взрослой выборки Южной Индии показана значимая ассоциация носительства *A*–аллеля полиморфизма *LEP rs2167270* с уровнем лептина [89]. Результаты нашего исследования по данному полиморфизму противоречивы, но схожи с результатами по полиморфизму *LEP rs7799039,* что может быть связано со сцепленным наследованием данных полиморфизмов.

Лептин обеспечивает свое действие через рецептор (LEPR). Он имеет 6 изоформ: ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, и ObRf [138]. Данные изоформы отличаются друг от друга длиной и последовательностью аминокислот внутриклеточных доменов, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга [92]. Короткие формы ObRa и ObRc обеспечивают транспорт лептина через гематоэнцефалический барьер, а длинная изоформа ObRb ответственна за сигнальную функцию. В гипоталамусе это проявляется в виде стимулирования нейронов аркуатного ядра, отвечающих за чувство насыщение и ингибирование анорексигенных нейронов [92]. Мутации в гене рецептора лептина детерминируют нарушения его транспортной/сигнальной функции и обуславливают развитие лептинорезистентности, что определяет

дизрегуляцию энергетического обмена и накопление жировой массы [88]. Однонуклеотидные замены в данном гене способны снижать экспрессию рецептора или его сигнальную функцию. Так полиморфизм *rs1137100 (K109R; A>G)* представляет собой замену аденина на гуанин в кодирующей части гена, что обуславливает изменение аминокислотной последовательности белка рецептора [107]. На данный момент точно не установлена взаимосвязь данного полиморфизма с подростковым ожирением. Существуют исследования, которые как подтверждают, так и опровергают ассоциацию локуса *rs1137100* с избыточной массой тела и ожирением в различных этнических выборках [95, 122, 163, 173].

Многие исследователи показывают значимую роль носительства полиморфизмов генов рецептора лептина в изменении показателей углеводного и энергетического обмена. Так исследование Guızar–Mendoza et al. (2005), включившее 103 подростка (55 с ожирением и 48 с нормальным весом), показало увеличение уровня инсулина и лептина у носителей *G*-аллеля полиморфизма *rs1137101* гена *LEPR*. Подобные результаты получены в исследовании детей из Румынии [153].

Большое количество работ направлено на установление влияния полиморфизма *rs1137101* на концентрации лептина и развитие лептинорезистентности. Ряд из них показывают связь носительства данного полиморфизма с повышением уровня сывороточного лептина в общей популяции, а также у детей и подростков [118, 173]. Однако некоторые исследователи утверждают об отсутствии ассоциации полиморфизма *Q223R* с уровнем лептина у лиц подросткового возраста [78, 194]. В исследовании коренного народа Индонезии показана значимая ассоциация полиморфизмов *rs1137101* и *rs1137100* с уровнем лептина [117]. В нашем исследовании больше значимых ассоциаций показано для менее изученного полиморфизма *rs1137100.* При этом если в основной группе подростков-европеоидов носительство *G*-аллеля ассоциировано с увеличением уровня лептина, то в

контрольной группе подростков-монголоидов – со снижением гликированного гемоглобина и увеличением инсулина.

Ген *MC4R* экспрессируется в центральной нервной системе и участвует в лептин-меланокортиновом пути регуляции питания и энергетического гомеостаза [192]. Многими исследователями показана ассоциация носительства полиморфизма *MC4R rs17782313* с избыточной массой тела и ожирением у детей и подростков [101, 145, 174, 216]. Механизм действия данного полиморфного локуса может быть связан с увеличением потребления высококалорийной пищи, приводящее к перееданию [220]. При этом существует небольшое количество исследований, в которых на ряду с присутствием значимой ассоциации с ИМТ отсутствовала взаимосвязь с показателями углеводного обмена [62, 101]. Согласно нашим результатам, носительство *C*-аллеля полиморфизма *rs17782313* значимо ассоциировано с увеличением уровня лептина у подростков-европеоидов с избыточной массой тела и ожирением. У подростков-монголоидов выявлена значимая связь с увеличением гликированного гемоглобина в контрольной группе.

Таким образом, нами показано, что для обеих этнических выборок маркерами нарушения углеводного и энергетического обмена является полиморфный локус *LEP rs2167270*, при этом для подростков-европеоидов рисковым является *A*-аллель (ассоциирован с повышением уровня лептина и гликированного гемоглобина), а для подростков-монголоидов – *G*-аллель (ассоциирован с повышением уровня инсулина, HOMA-IR, а также лептина).

Кроме того, рисковыми аллелями у подростков-монголоидов следует считать *FTO rs1421085* (дикий *T*-аллель которого ассоциирован с повышением гликированного гемоглобина). Для подростков-европеоидов не выявлена ассоциация изученных полиморфизмов *FTO* с метаболическими и антропометрическими показателями. При этом фактором риска развития лептинорезистентности для подростков-европеоидов является носительство *C*-аллеля полиморфизма *MC4R*.

3.4 Анализ межгенного взаимодействия полиморфных вариантов генов энергетического обмена в группах подростков двух этнических групп с избыточной массой тела

На третьем этапе для анализа межгенных взаимодействий полиморфизмов генов энергетического обмена нами использован биоинформатический метод – Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) с использованием программы открытого доступа MDR 3.0.2.

Данный метод специально разработан с целью изучения характера межгенных взаимодействий для популяционно-генетических исследований мультифакторных и полигенных заболеваний, к которым относится ожирение. Межгенное взаимодействие оценивают сравнением группы больных с группой контроля (метод случай-контроль).

Анализ проводили в режиме всестороннего поиска (exhaustive search algorithm), который позволяет оценить все возможные комбинации полиморфных генотипов при попарном сравнении групп, где одна группа – группа сравнения, а другая – изучаемая.

Полученные модели характеризуются коэффициентом перекрестной проверки CV (cross–validation) (не менее 90% (9/10) и точностью теста (balanced accuracy, Bal. Acc.), а также ошибкой предсказания (Pre. Err.). Выбирая из полученных результатов модель с наименьшей ошибкой предсказания и наибольшим коэффициентом перекрестной проверке, определяют оптимальную модель межгенного взаимодействия.

По результатам MDR-анализа для подростков выборки европеоидов выделена 1 значимая девятилокусная модель межгенных взаимодействий (сочетание полиморфных локусов), влияющих на развитие избыточной массы тела и ожирения:

FTO rs9939609 (A/T), FTO rs1421085 (C/T), FTO rs8050136 (A/C), LEP rs2167270 (G/A), LEP rs7799039 (A/G), LEPR rs1137101 (A/G), LEPR rs1137100

(A/G), MC4R rs17782313 (T/C), POMC rs1042571 (C/T), (Bal.Acc.=0,916, CV=100%, Se=0,933, Sp=0,899, Pre.Err.=0,107)

Для полученной модели взаимодействия генов проведен кластерный анализ и построена дендрограмма межгенного взаимодействия – Рисунок 9.

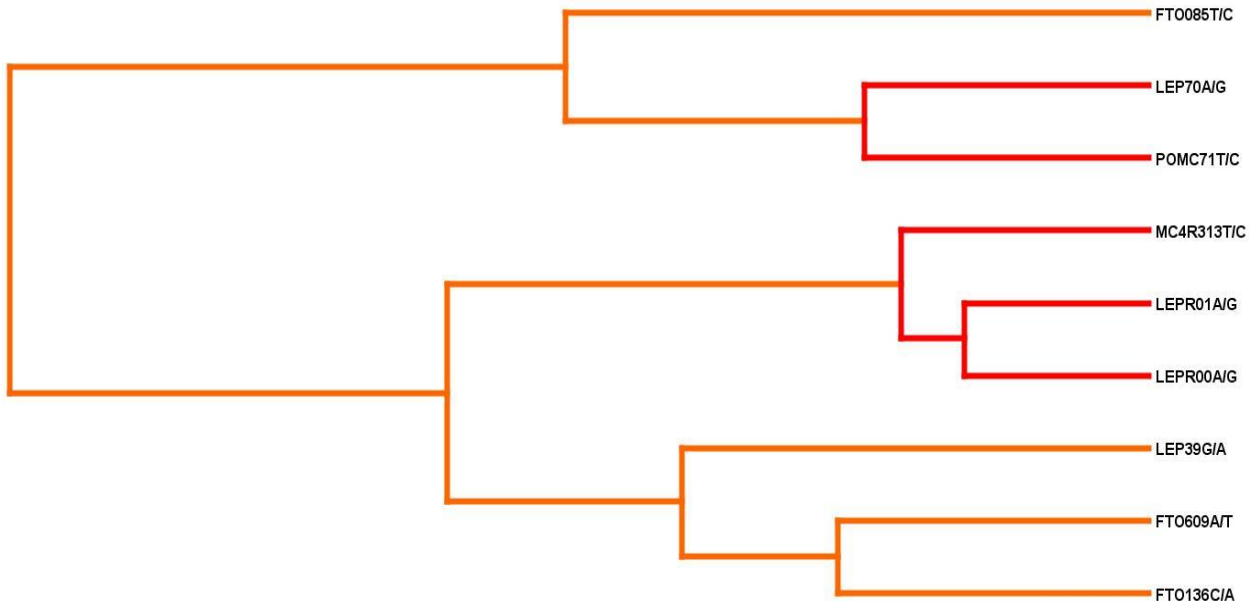

Рисунок 9 – Дендограмма межгенных взаимодействий у подростков-европеоидов с нормальной и избыточной массой тела и ожирением для девятилокусной модели взаимодействия полиморфных вариантов генов энергетического обмена.

Кластеризация генов проведена от максимального к наименьшему синергизму.

Максимальный синергизм:

LEP rs2167270 (G/A) + POMC rs1042571 (C/T) (длинные красные ветви сверху)

LEPR rs1137101 (A/G) + LEPR rs1137100 (A/G), (короткие красные ветви по центру);

MC4R rs17782313 (T/C) (длинные красные ветви в одном кластере с предыдущей группой)

Умеренный синергизм:

FTO rs9939609 (A/T) + *FTO rs8050136 (C/A)* (длинные оранжевые ветви снизу).

LEP rs7799039 (A/G) (длинные оранжевые ветви в одной группе с предыдущим кластером)

FTO rs1421085 (T/C) (длинные оранжевые ветви сверху, в одном кластере с верхней группой);

Далее построен график энтропии межгенных взаимодействия для полученной двенадцатилокусной модели (Рисунок 10).

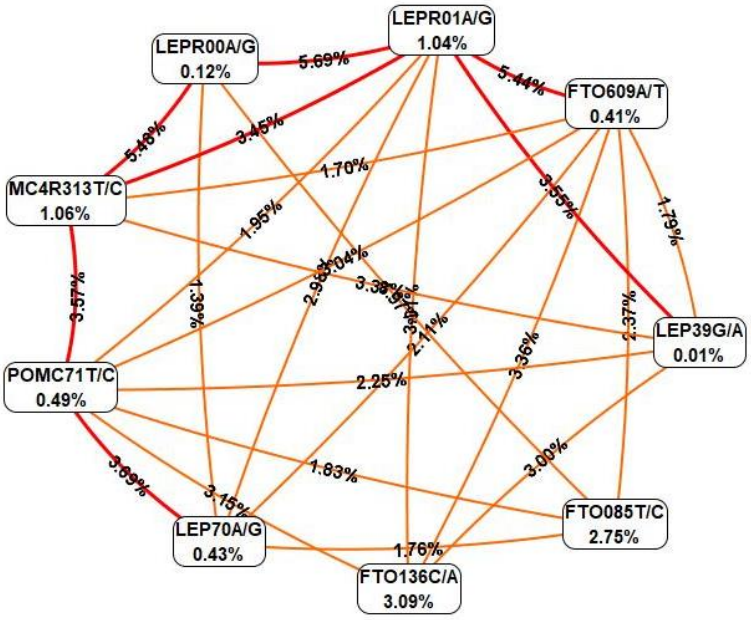

Рисунок 10 – График энтропии межгенных взаимодействий генов энергетического обмена в группах подростков-европеоидов с нормальной массой тела и с избыточной массой тела и ожирением.

Оценка величины информации или процента энтропии для каждого полиморфного варианта изучаемых генов, а также оценка вклада их попарного взаимодействия показала, что в полученной модели максимальная синтропия выявлена для следующих полиморфных вариантов*: FTO rs1421085(T/C)*=2,75%, *FTO rs8050136(C/A)*=3,09%, *MC4R rs17782313 (T/C)=1,06%; LEPR rs1137100 (A/G)=1,04%.*

Максимальное синергичное взаимодействие наблюдается между *LEPR rs1137101 (A/G) + LEPR rs1137100 (A/G)* (5.69%), *LEPR rs1137100 (A/G) + MC4R rs17782313 (T/C) (5,48%), FTO rs9939609 (A/T) + LEPR rs1137101 (A/G) (5,44%), LEP rs2167270 (G/A) + POMC rs1042571 (C/T) (3,69%); MC4R rs17782313 (T/C) + POMC rs1042571 (C/T)* (3,57%); *LEP rs7799039 (A/G) + LEPR rs1137101 (A/G) (3,55%)*

Кроме того, наблюдается множественный умеренный синергизм между анализируемыми полиморфными локусами, самыми высокие из которых являются для следующих пар: *FTO rs9939609 (A/T) + FTO rs8050136 (C/A) (3,15%); FTO rs8050136 (C/A) + POMC rs1042571 (C/T)* (3,15%); *FTO rs9939609 (A/T) + POMC rs1042571 (C/T)* (3,04%); *FTO rs8050136 (C/A) + LEP rs7799039 (A/G) (3,00%).*

По результатам MDR-анализа для подростков монголоидной расы с нормальной массой тела и избыточной массой тела и ожирением выделена также 1 значимая девятилокусная модель межгенных взаимодействий, влияющих на развитие избыточной массы тела и ожирения в данной группе: *FTO rs9939609 (A/T), FTO rs1421085 (C/T), FTO rs8050136 (A/C), LEP rs2167270 (G/A), LEP rs7799039 (A/G), LEPR rs1137101 (A/G), LEPR rs1137100 (A/G), MC4R rs17782313 (T/C), POMC rs1042571 (C/T)*, (Bal.Acc.=0,955, CV=100%, Se=,969, Sp=0,940, Pre.Err.=0,105).

Для полученной модели взаимодействия генов проведен кластерный анализ, и построена дендрограмма межгенного взаимодействия – Рисунок 11.

Кластеризация генов проведена от максимального к наименьшему синергизму.

Максимальный синергизм:

FTO rs9939609 (A/T) + FTO rs1421085 (T/C) (короткие красные ветви сверху)

Слабый синергизм:

LEP rs7799039 (A/G) (короткие оранжевые ветви под первым кластером)

FTO rs8050136 (A/C) + MC4R rs17782313 (T/C) (короткие оранжевые ветви снизу)

Антагонистическое действие:

LEPR rs1137101 (A/G) + LEPR rs1137100 (A/G) (синие короткие ветви по центру)

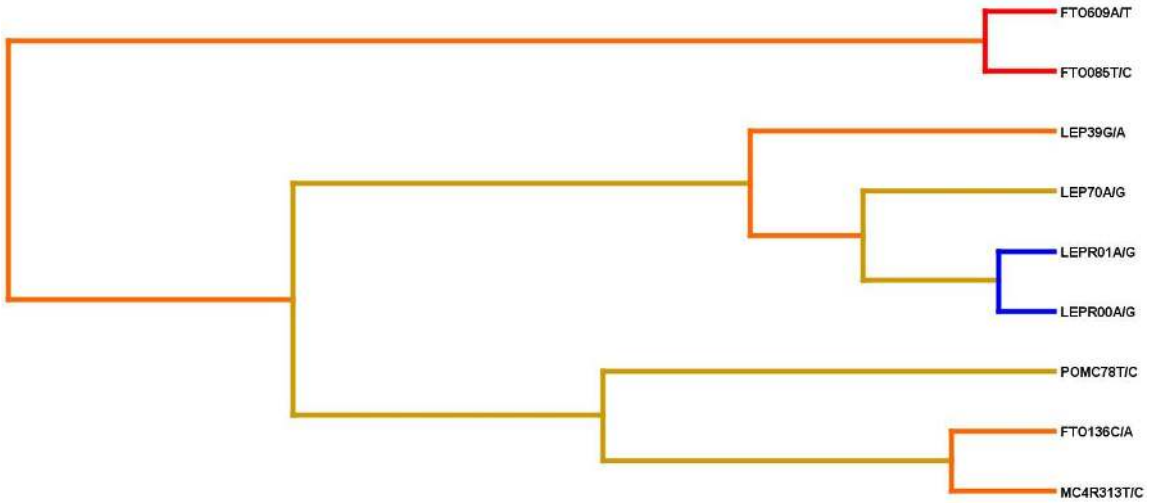

Рисунок 11 – Дендограмма межгенных взаимодействий у подростков-монголоидов с нормальной и избыточной массой тела и ожирением для девятилокусной модели взаимодействия полиморфных вариантов генов энергетического обмена.

Далее построен график энтропии межгенных взаимодействия для полученной двенадцатилокусной модели (Рисунок 12).

Оценка величины информации или процента энтропии для каждого полиморфного варианта изучаемых генов, а также оценка вклада их попарного взаимодействия показала, что в полученной модели максимальная синтропия выявлена для следующих полиморфных вариантов: *LEPR rs1137100 (A/G)=19,06%, LEPR rs1137101 (A/G)=8,62%, FTO rs9939609 (A/T)=6,18%).*

Максимальное синергичное взаимодействие наблюдается между *FTO rs9939609 (A/T) + FTO rs1421085 (T/C) (5,56%); FTO rs9939609 (A/T) + FTO rs8050136 (C/A) (5,13%).*

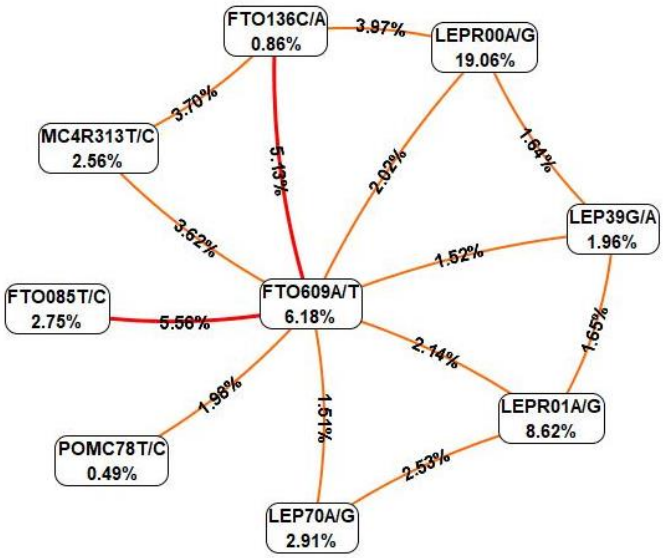

Рисунок 12 – График энтропии межгенных взаимодействий генов энергетического у обмена в группах подростков-монголоидов с нормальной массой тела и с избыточной массой тела и ожирением.

Кроме того, наблюдается множественный умеренный синергизм между анализируемыми полиморфными локусами, самыми высокие из которых являются для следующих пар: *FTO rs8050136 (C/A) + LEPR rs1137100 (A/G) (3,97%); FTO rs8050136 (C/A) + MC4R rs17782313 (T/C) (3,70%); FTO rs9939609 (A/T) + MC4R rs17782313 (T/C) (3,62%); LEP rs2167270 (G/A) + LEPR rs1137101 (A/G) (2,53%); FTO rs9939609 (A/T) + LEPR rs1137100 (A/G) (2,02%); LEPR rs1137100 (A/G) + LEP rs7799039 (A/G) (1,96%); LEPR rs1137101 (A/G) + LEP rs7799039 (A/G) (1,58%); FTO rs9939609 (A/T) + LEP rs7799039 (A/G) (1,52%);*

Также определено наличие дублирующего эффекта для полиморфных локусов генов лептина и рецептора лептина (*LEPR rs1137100 (A/G) + LEP rs2167270 (G/A) = –1,65%)*, а также антагонистическое действие (*LEPR rs1137100 (A/G) + LEPR rs1137101 (A/G) = 6,91%).*

Результаты проведенного анализа межгенных взаимодействий по определению уровня энтропии в исследуемых выборках представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Величина энтропии комбинаций вариантов генов энергетического обмена в группах подростков двух этнических групп с избыточной массой тела и ожирением

Синергизм полиморфных вариантов генов	Европеиоды	Монголоиды
LEPR rs1137101 (A/G) + LEPR rs1137100 (A/G)	5,69%	–5,91%
LEPR rs1137100 (A/G)+MC4R rs17782313 (T/C)	5,48%	0,73%
FTO rs9939609 (A/T) + LEPR rs1137101 (A/G)	5,44%	2,54%
LEP rs2167270(G/A) + POMC rs1042571(C/T)	3,69%	0,24%
MC4R rs17782313(T/C)+ POMC rs1042571 (C/T)	3,57%	0,63%
LEP rs7799039(A/G) + LEPR rs1137101 (A/G)	3,55%	1,55%
FTO rs9939609(A/T) + FTO rs1421085 (T/C)	2,37%	5,56%
FTO rs9939609(A/T) + FTO rs8050136 (C/A)	3,36%	5,13%

Исходя из представленных результатов, наибольший вклад в наличие избыточной массы тела и ожирения в обеих этнических выборках вносит полиморфный *LEPR rs1137100.* При этом стоит отметь, что синергичный эффект носительства полиморфного локуса *LEPR rs1137100* в выборке подростков-монголоидов значительно выше в сравнении с европеоидами.

При анализе попарного эффекта изученных полиморфных локусов нами обнаружены универсальные попарные сочетания трех полиморфных локусов гена *FTO* (гаплотипы, которые для подростков-монголоидов обладают максимальным синергичным эффектом и умеренным - для подростков-европеоидов).

Также нами выявлены специфические маркеры для каждой этнической выборки: для подростков-европеоидов – полиморфизмы гена *FT*О (*rs1421085 и rs8050136)* и *MC4R rs17782313;* для подростков-монголоидов – полиморфизмы гена рецептора лептина и *FTO rs9939609*. При этом максимальным синергичным эффектом у подростков-европеоидов обладают пары с участием полиморфизмов гена рецептора лептина, а подростков-монголоидов – полиморфизмов гена *FTO*.

Таким образом, исходя из представленных результатов анализа межгенных взаимодействий, установлен характер и сила взаимодействия

изученных комбинаций полиморфных локусов, ассоциированных с развитием избыточной массы тела и ожирения у подростков европеоидной и монголоидной рас. В выборке европеоидов синергичный эффект установлен для локусов *LEPR rs1137101* и *LEPR rs1137100* (величина энтропии = 5,69%). В выборке подростков – монголоидов синергичный эффект установлен для локусов *FTO rs1421085* и *FTO rs8050136* (величина энтропии = 5,56%).

При этом, если для локусов *LEPR rs1137101* и *LEPR rs1137100* в выборках подростков-европеоидов установлен синергичный эффект (величина энтропии = 5,69%), то для подростков-монголоидов показан антагонистичный характер их взаимодействия по отношению к таким мультифакторным фенотипам как избыточная масса тела и ожирение (величина энтропии = -5,91%).

Таким образом, использование биоинформационного подхода к анализу значимости изучаемых полиморфных локусов генов энергетического обмена при ожирении позволило установить наличие этнодифференцированного вклада указанных генов в формировании ожирения, отражая особенности генетической детерминации изучаемой патологии.

3.5 Анализ вклада совместного носительства полиморфных локусов генов энергетического обмена, обладающих максимальным синергизмом

На основании результатов предыдущего раздела нами проведен анализ ассоциации носительства пар локусов, обладающих максимальным синергизмом, с изменением метаболических параметров в исследуемых выборках.

Для этого использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Результаты анализа приведены в Таблице 12.

Таблица 12 – Ассоциация сочетаний полиморфизмов генов энергетического и липидного обмена, обладающих наибольшим синергизмом, в изменения метаболических параметров подростков изучаемых этнических выборок

Параметр	**Пары полиморфизмов**		
Европеоиды			
LEPR rs1137100 +MC4R rs17782313			
	AA+AG/TT	GG+CC/CT	P
Лептин, нг/мл	16,9 (7,8;29,9)	41,9 (27,9;50,1)	<0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	11,5 (7,9;16,0)	15,8 (12,9;19,3)	0,010
MC4R rs17782313+ POMC rs1042571			
HOMA-IR выше референсных значений, %	17,6%	50,0%	0,041
Монголоиды			
FTO rs9939609 + FTO rs1421085			
	TT+GG	AA/AT+CC/CG	P
HbA1c, %	4,9 (4,0;5,2)	5,2 (4,5;5,4)	0,024
FTO rs9939609 + FTO rs8050136			
	AA/AT+AA/AC	TT+CC	
Лептин, нг/мл	4,8 (1,6;12,9)	10,3 (6,5;20,3)	0,011
Лептин выше референсных значений, %	27	56	0,040
Инсулин, мкМЕ/мл	9,3 (6,1;11,3)	11,1 (9,8;13,2)	0,041

По результатам проведенного анализа нами показано, что в выборке подростков-европеоидов совместное носительство генотипа *GG* полиморфизма *rs1137100* гена *LEPR* и *C*-аллеля *MC4R rs17782313* обуславливает повышение уровня лептина более чем в два раза (p=0,011) и инсулина (p=0,010) в сравнении с носителями *A*-аллеля полиморфизма *rs1137100* гена *LEPR* и *TT*-генотипа полиморфизма *MC4R rs17782313*. Также показано, что у носителей *C*-аллелей полиморфизмов генов *MC4R* и *POMC* повышение индекса HOMA-IR наблюдается в 50% случаев, против 17,6% у носителей Т-аллелей данных полиморфных локусов (p=0,041).

Для подростков-монголоидов показано, что при сочетании носительства *A*-аллеля полиморфизма *FTO rs9939609* и *C*-аллеля *FTO rs1421085* наблюдается значимо более высокий уровень гликированного гемоглобина (p=0,024). Сочетание полиморфизмов *FTO rs9939609* и *FTO rs8050136* значимо ассоциировано с более высоким уровнем лептина (p=0,011), более высокой частотой повышенного уровня лептина (p=0,040), а также более высоким уровнем инсулина (p=0,041).

Для определения степени влияния сочетаний полиморфных локусов генов энергетического обмена, установленных в результате анализа межгенных взаимодействий на увеличение массы тела и изменение метаболических параметров, применен факторный анализ. В Таблице 13 показаны результаты для значимых моделей.

Таблица 13 – Значимые модели влияния совместного носительства локусов полиморфизмов генов энергетического обмена на антропометрические, биохимические и гормональные показатели в исследуемых этнических выборках.

Модель		R	F	P
Зависимый параметр	Предикторы			
Европеоиды				
SDS ИМТ	*LEPR rs1137100+ LEPR rs1137101*	0,256	11,99	0,001
	LEPR rs1137100+ MC4R rs17782313	0,240	8,01	0,005
Лептин	*LEPR rs1137100+ MC4R rs17782313*	0,347	16,40	<0,001
Инсулин	*LEPR rs1137100+ MC4R rs17782313*	0,255	8,38	0,004
HOMA-IR	*MC4R rs17782313+ POMC rs1042571*	0,496	32,1	<0,001
Монголоиды				
Лептин	*FTO rs9939609+ FTO rs8050136*	0,298	6,35	0,014
Инсулин	*FTO rs9939609+ FTO rs8050136*	0,268	5,10	0,028

Согласно представленным результатам, в выборке подростков-европеоидов носительство рисковых аллелей полиморфизмов *LEPR rs1137100+LEPR rs1137101* (p<0,001) и *LEPR rs1137100+MC4R rs17782313* (p=0,005), определяют увеличение SDS ИМТ на 25,6% и 24,0%, соответственно. Совместно носительство рисковых аллелей полиморфизмов *LEPR rs1137100+MC4R rs17782313* детерминируют повышение уровня лептина на 34,7% (p=0,024) и инсулина на 25,5% (p=0,004). Также носительство рисковых аллелей полиморфизмов *MC4R rs17782313+POMC rs1042571* обуславливают повышение HOMA-IR на 49,6% (p<0,001).

В выборке подростков-монголоидов показан вклад носительства одного гаплотипа гена *FTO (rs9939609+rs8050136),* детерминирующего повышение уровней лептина на 29,8% (p=0,014) и инсулина на 26,8% (p=0,028).

Таким образом, нами установлен значимый вклад носительства сочетаний полиморфных локусов генов энергетического обмена в вариативность антропометрических и метаболических параметров у подростков европеоидной и монголоидной рас. Во всех случаях влияние носительства полиморфных локусов оказывает слабый эффект (менее 50%), что объясняется наличием других, не рассматриваемых в данной работе, факторов, предрасполагающих к развитию мультифакториального ожирения.

В целом, результаты проведенного исследования, особенности метаболизма и роли полиморфизмов генов энергетического обмена в избыточной массе тела и ожирении у подростков изучаемых этнических выборок можно представить в виде схемы (Рисунок 13).

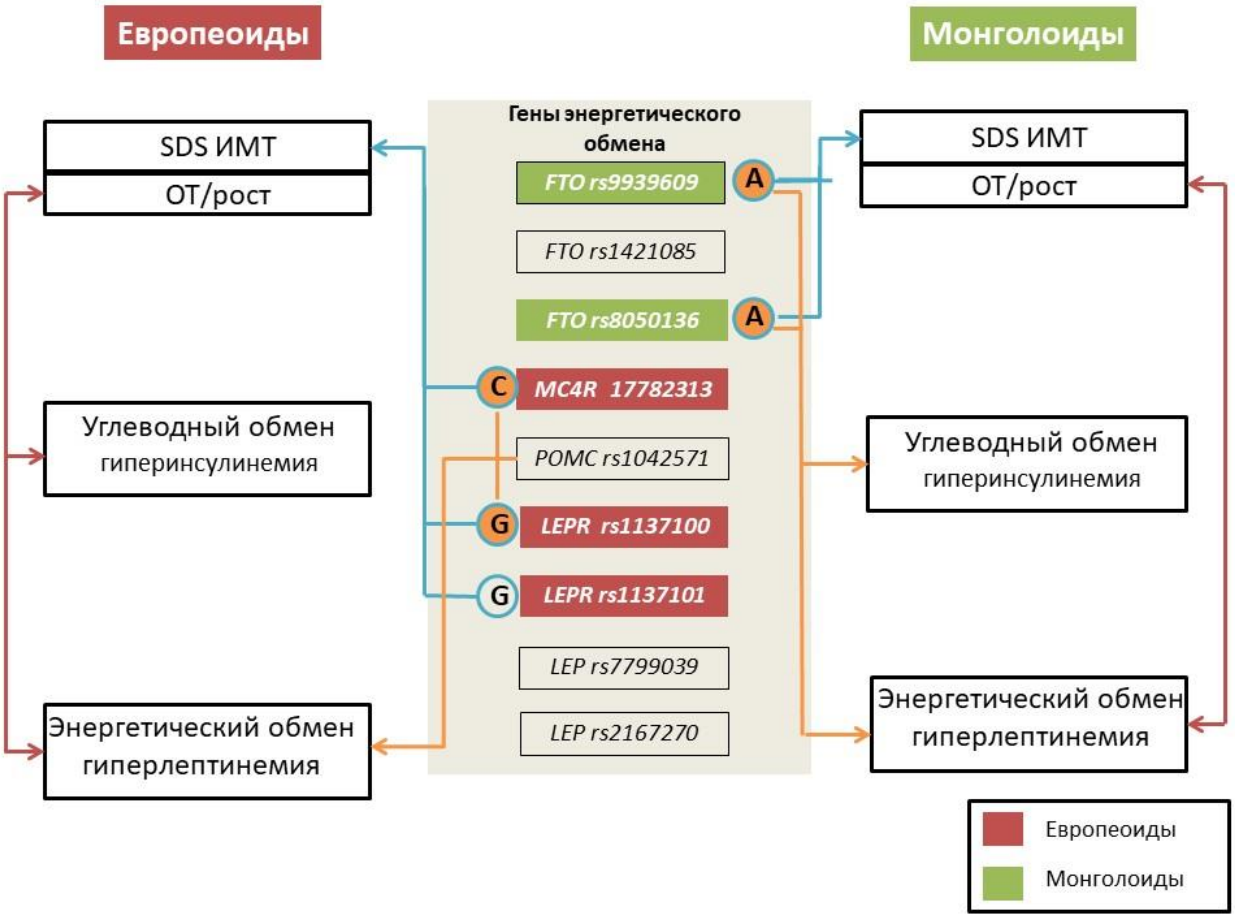

Рисунок 13 – Схема генетической детерминации избыточной массы тела и метаболических нарушений у подростков двух этнических групп.

Согласно первому этапу исследования, а именно анализу антропометрических и метаболических параметров подростков исследуемых групп нами определен универсальный клинический критерий риска метаболических нарушений у подростков-европеоидов (на примере русских) и подростков-монголоидов (на примере бурят): вне зависимости от этнической принадлежности значение индекса ОТ/рост выше 0,5 у подростков значимо ассоциировано с повышением уровня лептина и развитием гиперлептинемии.

Помимо этого, повышение индекса ОТ/рост выше 0,5 может указывать на наличие нарушения углеводного обмена в виде гиперинсулинемии у подростков-европеоидов. Однако для оценки риска нарушений углеводного обмена у подростков-монголоидов данный показатель не информативен.

Благодаря проведенному анализу ассоциации носительства полиморфных локусов генов энергетического обмена с параметрами углеводного и энергетического обменов нами выявлены специфические маркеры метаболических изменений для обеих этнических выборок. Так для подростков-европеоидов рисковым в отношении гиперлептинемии является совместное носительство *C*-аллеля полиморфизма *MC4R rs17782313* и *G*-аллеля полиморфизма *LEPR rs1137101*. Для подростков-монголоидов установлено, что гаплотип А/А полиморфных локусов *rs9939609* и *rs8050136* гена *FTO* является значимым маркером наличия нарушений углеводного обмена в виде гиперинсулинемии и энергетического обмена – в виде гиперлептинемии.

Согласно поэтапному анализу взаимосвязи полиморфных локусов генов энергетического обмена с наличием избыточной массы тела и ожирения у подростков-европеоидов и монголоидов, анализу их межгенного взаимодействия, а также выявлению ассоциаций их совместного носительства с наличием избыточной массы тела и ожирением, нами установлены этноспецифические генетические маркеры избыточной массы тела и ожирения для подростков обеих этнических групп. Так для подростков-европеоидов специфическим генетическим маркером риска развития данных

патологических состояний является носительство полиморфных локусов рецептора лептина (*rs1137100* и *rs1137101*) и минорного *C*-аллеля полиморфизма *MC4R rs17782313.* Для подростков-монголоидов рисковыми в отношении избыточной массы тела и ожирения является носительство гаплотипа A/A полиморфных локусов *rs9939609* и *rs8050136* гена *FTO.*

Таким образом, благодаря проведенному комплексному исследованию нами определены универсальные и этноспецифические, клинические и генетические факторы риска избыточной массы тела и ожирения у подростков двух этнических групп: европеоидов и монголоидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Razquin C. et al. (2011), генетические факторы занимают ведущее место в структуре факторов риска развития избыточной массы тела, составляя от 25% до 70%. Среди множества генов предрасположенности выделяют гены энергетического обмена, который обеспечивается за счёт совместной работы трёх составляющих: жировая ткань, энтероинсулярная сеть и ядра гипоталамуса. Однонуклеотидные замены в генах, кодирующих информацию о гормонах, медиаторах и рецепторах данной системы способны приводить к дизрегуляции и нарушению энергетического гомеостаза [23, 27, 59, 66, 78, 92, 94, 154]

Исследования последних десятилетий доказывают дифференцированный вклад носительства того или иного полиморфного локуса в разных популяциях, в том числе разных этнических выборках [71, 94, 158]. С другой стороны, каждый индивидуум может быть носителем не одного рискового полиморфизма, а нескольких десятков, что определяет целесообразность поиска механизмов межгенного взаимодействия данных полиморфных локусов для улучшения диагностики и коррекции лечения избыточной массы тела и ожирения [98].

Нами обследовано 354 подростка-европеоида (на примере русских) и монголоида (на примере бурят), разделенных на четыре группы: подростки-европеоиды с нормальной массой тела (n=94), подростки-монголоиды с нормальной массой тела (n=101), подростки-европеоиды с избыточной массой тела и ожирением (n=81), подростки-монголоиды с избыточной массой тела и ожирением (n=78).

Для решения поставленных задач нами проведены антропометрические, биохимические, гормональные, молекулярно-генетические исследования, с дальнейшим применением статистических методов анализа, в том числе с применением специфического метода MDR для изучения вклада ген-генных

взаимодействий полиморфных локусов генов энергетического обмена в формирование ожирения у подростков разных рас.

На первом этапе нами проведен сравнительный анализ антропометрических и метаболических параметров подростков двух этнических групп, в результате которого выявлено, что как у европеоидов, так и монголоидов имеются однонаправленные изменения в группах с избыточной массой тела и ожирением:

1. Увеличение антропометрических параметров (вес, ИМТ, SDS ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/рост);

2. В группах девочек-подростков обеих этнических выборок наблюдаются нарушения углеводного обмена в виде более высокого уровня гликированного гемоглобина (европеоиды: 4,8% против 5,0%, p=0,012), инсулина (европеоиды: 11,2 мкМЕ/мл против 15,5 мкМЕ/мл, p=0,023; монголоиды: 11,2 мкМЕ/мл против 17,5 мкМЕ/мл; p=0,001) и индекса HOMA-IR (европеоиды: 2,10 против 3,40; p=0,001; монголоиды: 1,93 против 3,48; p=0,008).

3. Выявлена значимая ассоциация высоких значений перцентилей ОТ с уровнем лептина у подростков обеих этнических выборок (девочки-европеоиды: p<0,001 при значениях ОТ выше 90-го перцентиля; девочки-монголоиды: p<0,001 при значениях ОТ выше 90-го перцентиля; мальчики- монголоиды: p<0,001 при значениях ОТ 76-90 перцентилей) кроме группы мальчиков-европеоидов.

4. Установлена значимая ассоциация значения показателя ОТ/рост больше 0,5 с повышенным уровнем лептина как у подростков-девочек (европеоиды p=0,004; монголоиды p=0,0001), так и у подростков-мальчиков (европеоиды p=0,040; монголоиды p=0,049);

Также выявлены этноспецифические особенности:

1. Для подростков-монголоидов в контрольной группе показаны более низкие значения антропометрических параметров в сравнении с мальчиками-европеоидами группы контроля: у мальчиков - вес: 59,0 кг против

62,0 кг (p=0,047); ИМТ: 19,8 кг/м^2 против 20,8 кг/м^2 (p=0,0002); SDS ИМТ: -0,170 против 0,260 (p=0,002); ОБ: 90,3см против 91,5см, (p<0,0001); ОТ$_{перцентили}$: 25,0 против 46,0; (p=0,008); ОБ$_{перцентили}$: 35,0 против 47,0 (p=0,036); ОТ/ОБ: 0,778 против 0,807 p=0,049; ОТ/рост: 0,400 против 0,423 p<0,001; девочки – вес: 50,6 кг против 55,0 кг, p=0,012; ОБ$_{перцентили}$ 39,0 против 42,0; p=0,018) и уровня лептина - 7,2 нг/мл против 14,3 нг/мл, (p=0,036).

2. Индекс ОТ/рост выше 0,5 значимо ассоциирован с параметрами углеводного обмена у подростков-европеоидов, как у девочек (глюкоза p=0,002; инсулин p=0,005), так и у мальчиков (индекс HOMA, p=0,002).

По результатам сравнительного анализа частотных характеристик полиморфизмов генов энергетического обмена в исследуемых группах, определены некоторые этноспецифические маркеры риска избыточной массы тела и ожирения: для подростков-европеоидов – *A*-аллель полиморфизма *FTO rs1421085 (*частота *C*-аллеля в контрольной группе – 0,37; в основной группе – 0,48; p=0,049) *;* для подростков-монголоидов – *A*-аллель полиморфизма *FTO rs9939609* (частота *A*-аллеля в контрольной группе – 0,41; в основной группе – 0,68; p<0,001) *G*-аллеля полиморфных локусов *rs1137100* (частота G-аллеля в контрольной группе – 0,57; в основной группе – 0,78; p<0,001) и *rs1137101* (частота *G*-аллеля в контрольной группе – 0,51; в основной группе – 0,72; p<0,001) генов рецептора лептина, что позволило поставить задачу для следующего этапа исследования, а именно: провести сравнительный анализ метаболических параметров у подростков-носителей разных генотипов полиморфизмов генов энергетического обмена.

По результатам данного анализа выявлены универсальные маркеры изменений углеводного и энергетического обменов в обеих этнических группах:

1. Носительство *C*-аллеля полиморфизма *FTO rs1421085* у подростков-европеоидов контрольной группы ассоциировано с увеличением уровня лептина (p=0,049); у подростков-монголоидов обеих групп

носительство *C*-аллеля данного локуса значимо ассоциировано с более высоким уровнем HbA1c (контрольная группа: 5,2% у носителей *C*-аллеля против 5,0% у носителей TT-генотипа, p=0,015; основная группа: 5,2% у носителей *C*-аллеля против 5,1% у носителей TT-генотипа, p=0,027);

2. Носительство *AA*-генотипа полиморфизма *LEP rs2167270* имеет значимую взаимосвязь с углеводным обменом у подростков-европеоидов с избыточной массой тела и ожирением (уровень инсулина: 21,7 мкМЕ/мл у носителей *AA*-генотипа против 12,6 мкМЕ/мл у носителей *AG* и *GG*-генотипов, p=0,037).

3. 3. Носительство *AA*-генотипа полиморфизма *LEP rs7799039* значимо ассоциировано с более высоким уровнем гликированного гемоглобина (5,2% у носителей *AA*-генотипа против 5,0% у носителей *AG* и *GG*-генотипов, p=0,022) в группе подростков-европеоидов с избыточной массой тела и ожирением; Носительство *G*-аллеля данного полиморфного локуса ассоциировано с более низким уровнем HbA1c (4,1% у носителей *GG*-генотипа против 5,2% у носителей *AA*-генотипа, p<0,001) и более высокими уровнями инсулина (11,4 мкМЕ/мл у носителей *GG*-генотипа против 7,7 мкМЕ/мл у носителей *AA*-генотипа, p=0,001) и лептина (10,3 нг/мл против 2,5 нг/мл, p=0,006) у подростков-монголоидов с нормальной массой тела;

4. Носительство *G*-аллеля полиморфного локуса *LEPR rs1137100* у подростков-европеоидов с избыточной массой тела и ожирением значимо ассоциировано с повышением уровня лептина (41,9 нг/л у носителей *GG*-генотипа и 32,7нг/л у носителей *AG*-генотипа против 26,1 нг/л у носителей *AA*-генотипа, p=0,018); у подростков-монголоидов контрольной группы носительство данного аллеля ассоциировано с более низкими значениями гликированного гемоглобина (4,3% против 5,3%, p=0,002) и высоким уровнем инсулина (10,9 мкМЕ/мл против 9,3 Мед/л, p=0,023).

5. Носительство *C*-аллеля полиморфного локуса *MC4R rs17782313* значимо ассоциировано с увеличением уровня лептина в группе подростков-европеоидов с избыточной массой тела и ожирением (38,4 нг/л у

носителей *C*-аллеля, против 26,1нг/л у носителей *TT*-генотипа, p=0,011); у подростков-монголоидов с нормальной массой тела носительство *C*-аллеля данного полиморфизма ассоциировано с более высокими значениями гликированного гемоглобина (5,2% против 4,9%, p=0,012).

Также выявлены специфические маркеры для каждой этнической выборки:

1. Носительство *A*-аллеля полиморфного локуса *FTO rs9939609* в контрольной группе подростков-монголоидов значимо ассоциировано с более низкими значениями уровня HbA1c (4,10% у носителей *AA*-генотипа против 5,10% у носителей *TT*-генотипа, p<0,001) и более высоким уровнем инсулина (11,1 мкМЕ/мл у носителей *AA*-генотипа против 9,3 мкМЕ/мл у носителей *T*-аллеля, p=0,036);

2. Носительство *A*-аллеля полиморфизма *FTO rs8050136* значимо ассоциирован с более низким уровнем HbA1c у подростков-монголоидов с нормальной массой тела (4,3% у носителей *A*-аллеля против 5,1% у носителей *CC*-генотипа, p=0,006);

3. Носительство *G*-аллеля полиморфизма *rs2167270* гена лептина у подростков-монголоидов ассоциировано с нарушением углеводного и энергетического обменов за счет повышения уровня инсулина (20,5 мкМЕ/мл против 12,0 мкМЕ/мл, p=0,041) и лептина (55,5 нг/л против 30,2 нг/л; p=0,042) в основной группе.

4. Носительство *GG*-генотипа полиморфизма *rs1137101* гена *LEPR* значимо ассоциирован с более высоким уровнем HbA1C у подростков-монголоидов контрольной группы (5,3% против 4,4%, p=0,012) и повышенным уровнем лептина у подростков-европеоидов основной группы (41,9 нг/л против 26,1 нг/л, p=0,018).

Далее нами проведен анализ характера межгенных взаимодействий 9-ти полиморфных локусов генов энергетического обмена, благодаря которому для каждой этнической группы выделены этноспецифические полиморфные локусы: в европеоидной выборке - *FTO rs1421085* (2,75%) и *FTO rs8050136*

(3,09%) а в монголоидной выборке - *LEPR rs1137100* (19,06%) и *LEPR rs1137101* (8,62%). Благодаря проведенному анализу межгенных взаимодействий выявлено, что в выборке подростков-европеоидов максимальным синергичным эффектом обладают полиморфизмы *LEPR rs1137101* + *LEPR rs1137100* (5,69%), *FTO rs9939609* + *LEPR rs1137101* (5,44%) и *LEPR rs1137100* +*MC4R rs17782313* (5,48%), тогда как для подростков-монголоидов максимальный синергичный эффект показан для следующих пар: *FTO rs9939609* + *FTO rs1421085* (5,56%) *и FTO rs9939609* + *FTO rs8050136* (5,13%).

На основании анализа межгенных взаимодействий проведен анализ вклада совместного носительства полиморфных локусов генов энергетического обмена, обладающих максимальным синергизмом, согласно которому выявлены специфические сочетания генетических маркеров для каждой этнической выборки:

1. У подростков-европеоидов носительство полиморфных локусов *LEPR rs1137101* + *LEPR rs1137100* и *LEPR rs1137100* + *MC4R rs17782313* ассоциированы с SDS ИМТ, увеличивая данный параметр на 25,6% (F=11,99, p=0,0001) и 24,0% (F=8,01, p=0,005), соответственно.

2. Носительство *G*-аллеля полиморфизма *LEPR rs1137100* и *C*-аллеля полиморфизма *MC4R rs17782313* детерминируют повышение уровня лептина и инсулина на 34,7% (F=16,4; p<0,001) и 25,5% (F=8,38; 0,004).

3. Совместное носительство *C*-аллеля полиморфизма *MC4R rs17782313* и *C*-аллеля полиморфного локуса *POMC rs1042571* детерминирует повышение индекса HOMA-IR на 49,6% (A=32,1; p<0,001).

4. У подростков-монголоидов гаплотип *A/A* полиморфизмов *FTO rs9939609* и *FTO rs8050136* детерминирует повышение уровня лептина и инсулина на 29,8% (F=6,35, p=0,014) и 26,8% (F=5,10; p=0,028), соответственно.

Таким образом, нами выявлены специфические маркеры избыточной массы тела и ожирения для подростков-европеоидов (на примере русских) и

подростков-монголоидов (на примере бурят). Так для подростков-европеоидов специфическими маркерами избыточной массы тела и ожирения послужили полиморфизмы *LEPR rs1137101, LEPR rs1137100* и *MC4R rs17782313,* для подростков-монголоидов – полиморфные локусы *FTO rs9939609* и *FTO rs8050136.*

ВЫВОДЫ

1. У девочек подросткового возраста с нормальной массой тела уровень лептина в сыворотке крови превышает референсные значения вне зависимости от этнической принадлежности: европеоиды – 16,5 (12,3;24,7) нг/мл, монголоиды – 17,1 (7,5;22,1) нг/мл. У мальчиков с нормальной массой тела уровень лептина находится в пределах референсных значений: европеоиды 2,2 (1,3;5,3) нг/мл, монголоиды – 1,9 (1,3;3,8) нг/мл.

2. В выборках группы контроля уровень глюкозы натощак выше у мальчиков в сравнении с девочками вне зависимости от этнической принадлежности: европеоиды - 5,2 (4,9;5,3) ммоль/л у мальчиков против 4,8 (4,5;5,2) ммоль/л у девочек; монголоиды – 5,2 (4,7;5,5) ммоль/л у мальчиков против 4,9 (4,6;5,2) ммоль/л у девочек.

3. У подростков с избыточной массой тела и ожирением регистрируется гиперлептинемия вне зависимости от пола и этнической принадлежности: мальчики-европеоиды – 20,4 (8,3;38,3) нг/мл, девочки-европеоиды – 37,4 (26,1;61,3) нг/мл; мальчики-монголоиды – 18,0 (12,7;30,3) нг/мл, девочки 34,2 (30,2;77,0) нг/мл. Формирование ожирения у девочек сопровождается более ранними проявлениями нарушений углеводного обмена в виде гиперинсулинемии, повышения уровня гликированного гемоглобина и инсулинорезистентности в сравнении с мальчиками.

4. У подростков-европеоидов наблюдается значимая взаимосвязь индекса ОТ/рост с нарушениями углеводного обмена (у мальчиков значимое повышение индекса HOMA-IR; у девочек – повышение уровня глюкозы и инсулина).

5. Сравнительная оценка антропометрических параметров (ОТ, ОТ/рост) с изучаемыми показателями углеводного и энергетического обмена свидетельствует о высокой информативности ОТ/рост у подростков в отношении гиперлептинемии, что позволяет рассматривать значение данного показателя более 0,5 как универсальный маркер нарушений энергетического

обмена у подростков вне зависимости от пола и этнической принадлежности.

6. Анализ частотных характеристик показывает значимое повышение частоты аллелей локуса *FTO rs1421085* у подростков-европеоидов и повышение частоты аллелей полиморфизмов *FTO rs9939609, LEPR rs1137101* и *LEPR rs1137100* у подростков-монголоидов в группах с избыточной массой тела и ожирением;

7. Характер и сила взаимодействия изучаемых комбинаций полиморфных локусов, ассоциированных с развитием избыточной массы тела и ожирения у подростков европеоидной и монголоидной рас дифференцирована. В выборке европеоидов синергичный эффект установлен для локусов *LEPR rs1137101* и *LEPR rs1137100* (величина энтропии = 5,69%). В выборке подростков – монголоидов синергичный эффект установлен для локусов *FTO rs1421085* и *FTO rs8050136* (величина энтропии = 5,56%). При этом, если для локусов *LEPR rs1137101* и *LEPR rs1137100* в выборках подростков-европеоидов установлен синергичный эффект (величина энтропии = 5,69%), то для подростков-монголоидов показан антагонистичный характер их взаимодействия по отношению к таким мультифакторным фенотипам как избыточная масса тела и ожирение (величина энтропии = -5,91%).

8. Специфическими генетическими маркерами риска ранней реализации метаболических нарушений у подростков с избыточной массы тела и ожирением является носительство гаплотипа *LEPR rs1137100* + *MC4R rs17782313* за счет значимого вклада в увеличение уровня лептина (34,7%, $p<0,001$) и инсулина (25,5%, $p=0,004$); и *MC4R rs17782313* + *POMC rs1042571*($p<0,001$) за счет значимого вклада в увеличение индекса HOMA-IR (49,6%, $p<0,001$); тогда как для подростков-монголоидов специфическими генетическими маркерами нарушения углеводного и энергетического обмена является носительство гаплотипа *FTO rs9939609* + *FTO rs8050136* за счет значимого вклада в увеличение уровня лептина (29,8%, $p=0,014$) и инсулина (26,8%, $p=0,028$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Оценка результатов молекулярно-генетических исследований с целью выявления риска развития избыточной массы тела и ожирения и ассоциированных с ними нарушений углеводного и энергетического обменов у подростков должны проводиться с учетом этнической принадлежности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаева Л.Л., Жуковская Н.Л. Буряты // М.: Наука, 2004. С.634.

2. Астахова, Т.А. Состояние здоровья подростков основных этносов Восточной Сибири/ Т.А. Астахова, Л.В. Рычкова, А.В. Погодина [и др.] // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. № 1.1 – С. 14-17.

3. Баглушкина, С.Ю. Гигиеническая оценка фактора риска артериальной гипертензии у взрослого населения: автореф.дис.… к-та мед. Наук: 14.01.04,14.02.01 / Баглушкина Светлана Юрьевна – Иркутск, 2014 – С. 64.

4. Баирова, Т.А. Взаимосвязь гена метилентетрагидрофолатредуктазы и эссенциальной артериальной гипертензии у подростков разных этнических групп, проживающих на территории Бурятии/ Т.А. Баирова, В.В. Долгих, А.Б-Ж. Бимбаев, И.В. Тугутова// БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – №4 (42). – С.104-107.

5. Баирова, Т.А. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и его роль в реализации эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии/ Т.А. Баирова, Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 88, №5. – С. 37-42.

6. Баирова, Т.А. Ген аполипопротеина А1 и его роль в развитии дислипидемии у пациентов разных этнических групп с эссенциальной артериальной гипертензией/ Т.А. Баирова, В.В. Долгих, Л.И. Колесникова, Д.М. Мункоева//Российский кардиологический журнал. – 2012. – В. 6 (98). – С.19-23.

7. Баирова, Т.А. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири/ Т.А. Баирова, В.В. Долгих, Л.И. Колесникова, О.А. Первушина// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №4, (92). – С. 87-92.

8. Баирова, Т.А. Распространенность полиморфного локуса 681G>A гена *CYP2C19* в русской популяции/ Т.А. Баирова, С.А. Чурбанова, С.И. Колесников, О.В. Калюжная// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – №6 (100). – С. 105-107.

9. Баирова, Т.А. Ген FTO и его роль в развитии ожирения и избыточной массы тела у детей Т.А. /Т.А. Баирова, Е.А. Шенеман, Л.В. Рычкова, К.Д. Иевлева// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т.96, №4. – С.186-193.

10. Бальжиева, В.В. Этногенетические аспекты ожирения у детей и подростков/В.В. Бальжиева, Т.А. Баирова, Л.В. Рычкова [и др.]// Вопросы детской диетологии. - 2017. – Т.15, №5. – С.29-34.

11. Батурин, А.К. Изучение полиморфизма генов при ожирении у жителей России / А.К. Батурин, А.В. Погожева, Е.Ю. Сорокина [и др.]// РМЖ. – 2015. – №1. – С.7.

12. Белик, Е.В. Инсулин и лептин: спорные и нерешенные вопросы их взаимодействия при ожирении/ Е.В. Белик, О.В. Груздева, Е.И. Паличева//Уральский Медицинский Журнал. – 2019. – №3(171). – С.17-24.

13. Беляева, Е.В. Полиморфизм генов глутатион-s-трансфераз у детей разных этнических групп/ Е.В. Беляева, О.А. Первушина// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №3 (85), Часть 1. – с. 9-11.

14. Березина, М. В. Ожирение, механизмы развития / М. В. Березина, О. Г. Михалева, Т. П. Бардымова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 7. – С. 16.

15. Боринская С.А. Гены и традиции питания/ С.А. Боринская, А.И. Козлов, Н.К. Янковский//Этнографическое обозрение. – 2009. – №3. – С.117-137.

16. Бородина, О.В. Ожирение в детском возрасте/ Бородина, О.В. // Диабет. Образ жизни. –2007. – № 3. – С.18-20.

17. Бородкина, Д.А. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики/ Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, О.Е. Абкашева [и

др.]//Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т.64, №1. – С.62-66.

18. Бородкина Д.А., Резистентность к лептину: возможные механизмы формирования и потенциальные возможности коррекции/ Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Е.Е. Бычкова [и др.]// Врач. – 2021. – Т.32, №2. – С. 27-32.

19. Дедов, И.И. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования/ И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова [и др.]// Терапевтический архив. – 2007. – № 10. – С. 28.

20. Дедов И.И., Петеркова В.И. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. – М.: Практика, 2014. – 442 с.

21. Деренко, М.В. Молекулярная филогеография коренного населения Северной Азии по данным об изменчивости митохондриальной ДНК/ М.В. Деренко// Вестник ДВО РАН. – 2010. – №4. – С.3-11.

22. Ершова, О.А. Распространенность полиморфизма –262C/T гена каталазы (rs1001179) у русских и бурят Восточной Сибири с эссенциальной артериальной гипертензией/ О.А. Ершова, Т.А. Баирова// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – №3 (103). – С.70-730

23. Журавлев, Ю.И. Взаимосвязи медико-социальных показателей и пищевого поведения пациентов с метаболическим синдромом и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.И. Журавлев, В.М. Тхорикова, П.А. Шептун // Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация» – 2013. – Т. 24. № 25 (168). – С. 20—24.

24. Завьялова Л.Г. Ассоциации полиморфизмов генов FTO и TCF7L2 с кардиометаболическими параметрами у подростков Сибири/ Л.Г. Завьялова, Д.В. Денисова, Г.И. Симонова [и др.]// Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т.31, №5. – С. 5-13.

25. Залесский, В. Н. Молекулярные механизмы нутриентзависимой регуляции экспрессии генов и стабилизации ДНК: основы диетомики / В.Н.

Залесский, Н.В. Великая, О.Б. Дынник// [электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2006/n06_1_3.htm (31 May 2019).

26. Иевлева, К.Д. Распространенность полиморфизма *2756A>G* гена метионинсинтазы в популяциях Восточной Сибири/ Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Колесников С.И., Калюжная О.В.// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 6 (100). – С. 108-110.

27. Избыточный вес и ожирение: вопросы и ответы. Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области [электронный ресурс] дата обращения: 10.10.2017. Режим доступа: http://38.rospotrebnadzor.ru/search?p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=2&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch

28. Коваренко, М. А. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия/ Коваренко М. А., Руяткина Л. А., Петрищева М. С. [и др.]// Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2003. – Т.1, Вып.1. – С.59-74.

29. Колесникова, Л.И. Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса / Л.И. Колесникова, Л.В. Рычкова, С.И. Колесников [и др.] // Вопр. питания. – 2018. – Т. 87. № 1. – С. 28-34.

30. Колесникова, Л.И. Показатели редокс-статуса у подростков-монголоидов при развитии экзогенно-конституционального ожирения и жирового гепатоза / Л.И. Колесникова, Л.В. Рычкова, М.А. Даренская [и др.] // Вопр. питания. – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 13-19.

31. Красноперова, О.И. Факторы, приводящие к развитию ожирения у детей и способствующие его трансформации в метаболический синдром / О.И. Красноперова, Е.Н. Смирнова, Н.Б. Мерзлова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С. 306-310.

32. Курашова, Н.А. Ассоциация полиморфных маркеров гена *GSTP1* с бесплодием у мужчин/ Н.А. Курашова, Е.В. Беляева, О.А.Ершова и др.// Урология. – 2019. – № 2. – С. 50-54.

33. Лебедькова, С.Е. О метаболическом синдроме у детей и подростков с ожирением / С.Е. Лебедькова, Т.Н. Игнатова, О.Ю. Трусова, [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – №2. – С.151-155.

34. Малявская С.И. Метаболический портрет детей с ожирением/ С.И. Малявская, А.В. Лебедев // Рос вестн перинатол и педиат. – 2015. – №6. – С.73-81.

35. Мартинчик, А. Н. Гендерные и возрастные особенности и тенденции распространенности ожирения среди взрослого населения России в 1994 – 2012 гг. / А. Н. Мартинчик, А. К. Батурин, Э. Э. Кешабянц // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84. – № 3. – С. 50-57.

36. Матюшева, Н. Б. Гормонально-метаболический патоморфоз нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением/ Н.Б. Матюшева, Т.В, Саприна, И.Н. Ворожцова, [и др.]// СМЖ. – 2011. – №4-2. – С.141-145.

37. Машанская, А.В. Метаболический синдром как комплексный фактор риска развития сердечно- сосудистых заболеваний и немедикаментозные методы лечения и профилактики у детей и подростков / А.В. Машанская, О.Ю. Киргизова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С.16-21.

38. Мягмарсурэн, Т. Характеристика кардиометаболического риска и его взаимосвязи с поражением миокарда, сосудов и почек среди организованного трудоспособного населения Монголии: Дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2015. – 140 с.

39. Намазова-Баранова, Л.С. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования/ Л.С. Намазова-Баранова, К.А. Елецкая, Е.В. Кайтукова, С.Г. Макарова// Педиатрическая фармакология. – 2018. – №1, Т.4. – С. 333-342.

40. Население по национальности и владению русским языком по

субъектам Российской Федерации// Том 4. Национальный состав и владение языками, гражданство. Всероссийская перепись населения 2010 Режим доступа:
http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm

41. Насибулина, Э.С. Ассоциация полиморфизма гена FTO с избыточной массой тела в российской популяции/ Э.С. Насибулина, Р.Р. Шагимарданова, А.В. Борисова [и др.]// Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93, №5. – С.823-826.

42. Одуд, Е.А. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения / Е. А. Одуд, О. В. Бородина, А. В. Тимофеев // Фарматека. – 2003. – № 8. – С. 18-21.

43. Ожирение и избыточный вес. Всемирная Организация Здравоохранения. [электронный ресурс] Дата обращения: 10.02.2015. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

44. Панкрушина, А.Н. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения / А.Н. Панкрушина, К.Ю. Толстых// Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология». – 2008. – Т.10. – С. 91-97.

45. Петеркова, В. А. Ожирение в детском возрасте/ В.А. Петеркова, О.В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. – 2004. – №1– С.235.

46. Петрова Е.В. Особенности формирования и современные аспекты развития русского населения в этносоциальной структуре республик Сибири // Вестник ЧелГУ. – 2008. – №11. – С.79-90.

47. Полубояринова И.В. Антропометрические, метаболические и гормональные особенности течения ожирения, дебютировавшего в детском, подростковом и репродуктивном периодах: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.03. – Москва, 2008. – 24 с.

48. Романцова, Т.И. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена / Т.И. Романцова, Г.Е. Волкова // Ожирение и метаболизм. – 2005. – №2. – С.2-9.

49. Романцова, Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины/ Т.И. Романцова Т.И.// Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 5-19.

50. Рычкова, Л. В. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия: результаты поперечного исследования/ Л.В. Рычкова, Ж.Г. Аюрова, А.В. Погодина, А.С. Косовцева// Вопросы современной педиатрии. – 2017. – В.16 (6). – с.509-515.

51. Рязанов А.С. Клинико-генетические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка / А.С. Рязанов // Российский кардиологический журнал. – 2003. – №2. – С. 23-27.

52. Степанов, В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина/ В.А. Степанов// Acta Naturae. – 2010. – Т. 2 № 4 (7). – С. 18-34.

53. Тихонов, В.В. Отличительные элементы материального наследия этносов и этнических групп, сформировавших историко-культурный потенциал предбайкалья второй половины XIX – начала XX века/ В.В. Тихонов// Вестник КемГУКИ. – 2013. – №23. – С.93-100.

54. Трифонова, Е.А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена MTHFR в популяциях Северной Евразии/ Е. А. Трифонова, Е. Р. Еремина, Ф. Д. Урнов, В. А. Степанов// Acta Naturae. – 2012. – Т. 4 № 1. – С. 55-71.

55. Туркина, Т.И. Некоторые вопросы генетики ожирения и метаболизма у детей и подростков/ Т.И. Туркина, С.Н. Щербо, В.В. Талицкий// Медицинский алфавит. – 2017. – № 6, Т.1. – С. 5-8.

56. Тутельян, В.Л. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование/ В.Н. Тутельян, А.К. Батурин, И.Я. Конь [и др.]// Педиатрия. – 2014. – № 5. – С.28-31.

57. Шенеман, Е.А. Клинико-метаболические, молекулярно-генетические и психологические характеристики типов экзогенно-

конституционального ожирения у девочек подросткового возраста автореф.дис.… к-та мед. Наук: 14.01.08 / Шенеман Екатерина Алексеевна – Иркутск, 2018 – С.23.

58. Щербакова М.Ю. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков/ М.Ю. Щербакова, Г.И. Порядина// Педиатрия. – 2012. – Т.91, №3 – С.122-130.

59. Ямпольская, Ю.А. Региональное разнообразие и стандартизированная оценка физического развития детей и подростков/ Ямпольская Ю.А.// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – №6. – С.73-76.

60. Ahmad, T. Lifestyle interaction with fat mass and obesity-associated (FTO) genotype and risk of obesity in apparently healthy U.S. women/ T. Ahmad, I.M. Lee, G. Pare [et al.] //Diabetes Care. – 2011. – №34, Is.3. – P.675-680.

61. Albuquerque D. Association of *FTO* Polymorphisms with Obesity and Obesity–Related Outcomes in Portuguese Children/ D. Albuquerque, C. Nóbrega, L. Manco// PLoS One. – 2013. – V.8(1). – P.e54370.

62. Almeida, S.M. Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children/ S.M. Almeida, J.M. Furtado, P. Mascarenhas [et al.] // Endocrine. – 2018. – V.60(3). – P.466-478.

63. Bacopoulou, F. Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents/ F. Bacopoulou, V. Efthymiou, G. Landis, [et al.]//BMC Pediatr. – 2015. – V. 15. – P.50.

64. Baker, M. Association between common polymorphisms of the proopiomelanocortin gene and body fat distribution: a family study/ M. Baker// Diabetes. – 2005. – Vol.54(8). – P.2492-6.

65. Beckers, S. Association study of MC4R with complex obesity and replication of the rs17782313 association signal/ S. Beckers, D. Zegers, F. de Freitas [et al.] // Mol Genet Meta. – 2011. – V.103(1). – P.71-5.

66. Berezina, A. Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals/A. Berezina, O. Belyaeva, O. Berkovich [et al.] // Biomed Res Int. – 2015. – №2015. – P.548734.

67. Bouchard, C. Childhood obesity: are genetic differences involved?/ C. Bouchard // Am J Clin Nutr. – 2009. – Vol.89, №.5. – P.1494S–1501S.

68. Boumaiza, I. Relationship Between Leptin G2548A and Leptin Receptor Q223R Gene Polymorphisms and Obesity and Metabolic Syndrome Risk in Tunisian Volunteers/ I. Boumaiza, A. Omezzine, J. Rejeb [et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2012. – V.16, №7. – 726–733.

69. Bravard, A. FTO contributes to hepatic metabolism regulation through regulation of leptin action and STAT3 signaling in liver/ A. Bravard, G. Vial //Cell Commun Signal. – 2014. – №12. – P.4.

70. Cannon, B.Brown adipose tissue: function and physiological significance/ B. Cannon, J. Nedergaard // Physiol Rev. –2004. – V.84. – P.277-359.

71. Caro, J.F. Decreased cerebrospinal–fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance/ J.F. Caro, J.W. Kolaczynski, M.R. Nyce [et al.] // Lancet. – 1996. – V.348(9021). – P.159–61.

72. Cecil, J.E. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children/ J.E. Cecil, R. Tavendale, P. Watt [et al.] // The New England journal of medicine. – 2008. – №359, Vol.24. – P.2558-2566.

73. Ceddia, R.B. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance/ R.B. Ceddia, H.A. Koistinen, J.R. Zierath//Sweeney GFASEB J. – 2002. – №16, Vol.10. – P.1163–76.

74. Chen, J. Leptin–2548G/A gene polymorphism in association with antipsychotic–induced weight gain: a meta–analysis study/ J. Chen, W. Ge, J. Zhang [et al.] // Psychiatria Danubina. –2014. – V.26(2). – P.145–151.

75. Chen, Y. Proopiomelanocortin gene variants are associated with serum leptin and body fat in a normal female population/ Y. Chen, H. Snieder, X. Wang // Eur. J. Hum. Genet. – 2005. – V.13. – P. 772–780.

76. Cheung, C.Y. Obesity susceptibility genetic variants identified from recent genome–wide association studies: implications in a Chinese population/ C.Y. Cheung, A.W. Tso, B.M. Cheung [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – V.95(3). – P.1395–1403.

77. Chiotis, D. Body mass index and prevalence of obesity in subjects of Hellenic origin aged 0–18 years, living in the Athens area/ D. Chiotis, X. Krikos, G. Tsiftis, [et al.]// Ann Clin Pediatr Univ Atheniensis. – 2000. – V. 51. – P.139-54.

78. Chiu, K.C. Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance/ K.C. Chiu, A. Chu, L.M. Chuang [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2004. – №150(5). – P.725–729.

79. Choquet, H. Meyre D. Genetics of obesity: what have we learned / H. Choquet, D. Meyre// Current Genomics. – 2011. – №12(3). – P.169–179

80. Chuenta W, Phonrat B, Tungtrongchitr A, Common variations in the FTO gene and obesity in Thais: a family–based study/ W. Chuenta, B. Phonrat, A. Tungtrongchitr [et al.] // Gene. – 2015. – V.558. – P.75-81.

81. Chung, W.K. Exonic and intronic sequence variation in the human leptin receptor gene (LEPR)/ W.K. Chung, L. Power–Kehoe, M. Chua [et al.]// Diabetes. – 1997. – V.46. – P.1509–1511.

82. Clément, K. Genetic variation in the beta 3–adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity/ K. Clément, C. Vaisse , B.S. Manning [et al.]// N Engl J Med. – 1995. – N333. – P.352–354.

83. Conroy, M. Leptin, Adiponectin, and Obesity among Caucasian and Asian Women Shannon/ M. Conroy, W. Chai, U. Lim, [et al.]// Mediators of Inflammation. – 2011. – Vol. 2011. – P.7.

84. Considine, R.V. Serum immunoreactive–leptin concentrations in normal weight and obese humans // R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman, A. Kriauciunas [et al.]// Engl. J. Med. – 1996. – V.334, N5. – P. 292-295.

85. Constantin, A. Leptin G–2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects/ A. Constantin,

G. Costache, A.V. Sima [et al.]// Biochem Biophys Res Commun. – 2010. – V.391. – P.282–286.

86. Cook, S. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994/ S. Cook, M. Weitzman, P. Auinger [et al.]// Arch Pediatr Adolesc Med. – 2003. – Vol.157. – P.821-827.

87. Cotillard, A. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers / A. Cotillard, S.P. Kennedy, L.C. Kong [et al.]// Nature. – 2013. – Vol.29., №500. – P. 541-546.

88. Dardeno, T.A. Leptin in Human Physiology and Therapeutics/ T.A. Dardeno, S.H. Chou, H.S. Moon [et al.]// Front Neuroendocrinol. – 2010. – №31(3). – P.377-393.

89. Dasgupta, S. Genetic variants in leptin: Determinants of obesity and leptin levels in South Indian population/ S. Dasgupta, M. Salman, L.B. Siddalingaiah [et al.]// Adipocyte. – 2014. – V.4, №2. – P.135-140.

90. Do, R. Genetic Variants of FTO Influence Adiposity, Insulin Sensitivity, Leptin Levels, and Resting Metabolic Rate in the Quebec Family Study/ R. Do, S.D. Bailey, K. Desbiens [et al.]// Diabetes. – 2008. – V.57(4). – P.1147-1150.

91. do Nascimento, G.A.FTO rs9939609 Does Not Interact with Physical Exercise but Influences Basal Insulin Metabolism in Brazilian Overweight and Obese Adolescent/ G.A. do Nascimento, N. Leite, L. Furtado-Alle, [et al.]//. J Obes. – 2018. – Vol.2018. – P.3134026.

92. Domínguez–Reyes, T. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects/ T. Domínguez–Reyes, C.C. Astudillo–López, L. Salgado–Goytia [et al.]// Lipids in Health and Disease. – 2015. – №14. – P.106.

93. Duicu, C. FTO rs 9939609 SNP Is Associated With Adiponectin and Leptin Levels and the Risk of Obesity in a Cohort of Romanian Children Population

C. Duicu, C.O. Mărginean, S. Voidăzan [et al.]// Medicine (Baltimore). – 2016. – V.95(20). – P.e3709.

94. Dwivedi, O.P. Common variants of FTO are associated with childhood obesity in a cross–sectional study of 3,126 urban Indian children/ O.P. Dwivedi, R. Tabassum, G. Chauhan// PLoS One. – 2012. – V.7(10). – P. e47772.

95. Fan, S.H. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian suburban population/ S.H. Fan, Y.H. Say// J Physiol Anthropol. – 2014. – V.33. – P.15.

96. Fat mass and obesity associated locus. ALFRED. The allele frequency database. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.04.2016. Режим доступа: https://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo.asp?UNID=LO001515M

97. Fourati, M. Association between Leptin gene polymorphisms and plasma leptin level in three consanguineous families with obesity/ M. Fourati , M. Mnif , N. Kharrat [et al.]// Gene. – 2013. – V.527,№1. – P.75-81.

98. Frayling, T.M. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity/ T.M. Frayling, N.J. Timpson, M.N. Weedon [et al.]// Science. – 2007. –V.316. – P.889–894.

99. Freathy, R.M. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI/ R.M. Freathy, N.J. Timpson, D.A. Lawlor // Diabetes. – 2008. – V.57(5). – P.1419-1426.

100. FTO gene. Gene Cards, The Human Gene Database [электронный ресурс]. Дата обращения: 20.12.2015. Режим доступа: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FTO&keywords=FTO

101. García-Solís, P. Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children/ P. García-Solís, M. Reyes-Bastidas, K. Flores, [et al.]// Br. J. Nutr. – 2016. – V.10. P.1-7.

102. Garver, W.S. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients/ W.S. Garver, S.B. Newman, D.M. Gonzales-Pacheco, [et al.] //Genes Nutr. – 2013. – Vol.8(3). – P.271–287.

103. Gerken, T. The obesity–associated FTO gene encodes a 2–oxoglutarate–dependent nucleic acid demethylase/ T. Gerken, C.A. Girard, Y.C. Tung// Science. – 2007. – №318. – P.5855.

104. Gill, R. Whole–exome sequencing identifies novel LEPR mutations in individuals with severe early onset obesity/ R. Gill, Y.H. Cheung, Y. Shen et al.// Obesity (Silver Spring). – 2014. – V.22, №2. – P.576-84.

105. Goodarzi, M.O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications/ M.O. Goodarzi// Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. –Vol.6(3). – P.223-236.

106. Goossens, G.H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function/ G.H. Goossens // Obes. Facts. – 2017. – Vol.10, N 3. – P. 207-215.

107. Gotoda, T. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population/ T. Gotoda, B.S. Manning, A.P. Goldstone// Hum Mol Gen. – 1997. – V.6. – P.869-876.

108. Grant, S.F. Investigation of the locus near MC4R with childhood obesity in Americans of European and African ancestry/ S.F. Grant, J.P. Bradfield, H. Zhang [et al.]// Obesity (Silver Spring, Md). – 2009. – V.17(7). – P.1461-5.

109. Gruzdeva, O. leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis/ O. Gruzdeva, E. Uchanova, Y. Dyleva [et al.]//Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. – 2019. – Vol.12. – P.191-198.

110. Gu, F.H. The Common FTO Genetic Polymorphism rs9939609 is Associated with Increased BMI in Type 1 Diabetes but not with Diabetic Nephropathy/ F.H. Gu, A. Alvarsson, K. Brismar// Biomarker Insights. – 2010. – V.27, №5. – P.29-32.

111. Guızar-Mendoza, J.M. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in

Mexican adolescents/ J.M. Guızar-Mendoza, N. Amador-Licona, S.E. Flores-Martınez [et al.]// J Hum Hypertens. – 2005. – V.19. – P.341-346.

112. Hager, J. Clement K, Francke S, A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels/ J. Hager, K. Clement, S. Francke [et al.]// Int J Obes Relat Metab Disord. – 1998. – V.22(3). – P.200-5.

113. Hallman, D.M. The association of variants in the FTO gene with longitudinal body mass index profiles in non–Hispanic white children and adolescents/ D.M. Hallman, V.C. Friedel, M.A. Eissa [et al.]// Int J Obes (Lond). – 2012. – V.36(1). – P.61-8.

114. Harbron, J. Fat Mass and Obesity–Associated (FTO) Gene Polymorphisms Are Associated with Physical Activity, Food Intake, Eating Behaviors, Psychological Health, and Modeled Change in Body Mass Index in Overweight/ J. Harbron , L. van der Merwe , M.G. Zaahl //Obese Caucasian Adults. Nutrients. – 2014. – №6(8). – P.3130-52.

115. Hardy, R. Life course variations in the associations between size/ R. Hardy, A.K. Wills, A. Wong et al.// Human Molecular Genetics. – 2010. – V.19(3). – P.545-552.

116. Hasnain, S. Effect of the Common Fat Mass and Obesity Associated Gene Variants on Obesity in Pakistani Population: A Case-Control Study/ Shabana and Shahida Hasnain // Biomed Res Int. – 2015. – V.2015. – P.852920.

117. Hastuti, P. Polymorphism in leptin receptor gene was associated with obesity in Yogyakarta, Indonesia/ P. Hastuti, I. Zukhrufia, M.H. Padwaswari [et al.]// Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2016. – V.17, Is.3. – P.271-276.

118. Heo, M. A meta–analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference / M. Heo, R.L. Leibel, K.R. Fontaine [et al.]// Int J Obes. – 2002. – №26. – P.640-646.

119. Hill, J.W. Direct insulin and leptin action on pro–opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility/ J.W. Hill, C.F. Elias, M. Fukuda [et al.]// – Cell Metab. – 2010. – V.11(4). – P.286-97.

120. Hinney, A. Melanocortin–4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis/A. Hinney, A.L. Volckmar, N. Knoll// Prog Mol Biol Transl Sci. – 2013. – V.114. – P.147-91.

121. Hinuy, H.M. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women/ Hinuy, H.M., Hirata M.H., Forti N. [et al.]// Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. – 2008. – V.52. – P.611–6.

122. Hollensted, M. Common variants in LEPR, IL6, AMD1, and NAMPT do not associate with risk of juvenile and childhood obesity in Danes: a case–control study/ M. Hollensted, T. S. Ahluwalia, C. T. Have [et al.]// BMC Medical Genetics. – 2015. – V.16. – P.105

123. Huang, L. Leptin: a multifunctional hormone / Huang L., Li C.// Cell Res. – 2000. – V.10. – P.81-92.

124. Huuskonen, A. Genetic variations of leptin and leptin receptor are associated with body composition changes in response to physical training/ A. Huuskonen, J. Lappalainen, M. Tanskanen [et al.]// Cell Biochem Function. – 2010. – V.28. –P.306-12.

125. Iskandar, K. Effect of FTO rs9939609 variant on insulin resistance in obese female adolescents/ K. Iskandar, S.Y. Patria, E. Huriyati, [et al.]//BMC Res Notes. – 2018. – Vol.11(1). – P.300.

126. Kazak, L. Genetic depletion of adipocyte creatine metabolism inhibits diet-induced thermogenesis and drives obesity/ L. Kazak, E.T. Chouchani, G.Z. Lu [et al.]// Cell Metab. – 2017. – V.26(4). – P.660–671.e3.

127. Khella, The (FTO) gene polymorphism is associated with metabolic syndrome risk in Egyptian females: a case–control study/ M.S. Khella, N.M. Hamdy, A.I.Amin, H.O. El-Mesallamy // BMC Medical Genetics. – 2017. –V.18(1). – P.101.

128. Kolaczynski, J.W. Response of leptin to short–term and prolonged

overfeeding in humans / J.W. Kolaczynski, J. Ohannesian, R.V. Considine [et al.]// J. Clin. Endo. Metab. – 1996. – V.81, №11. – P.4162-4165.

129. Kuba, V.M. Is waist-to-height ratio a useful indicator of cardio-metabolic risk in 6-10-year-old children? /V.M. Kuba, C. Leone, D. Damiani // BMC Pediatr. – 2013. – V.13. – P.91.

130. Kulanuwat, S. Association between rs155971 in the PCSK1 gene and the lipid profile of obese Thai children: a family-based study/ S. Kulanuwat, J. Santiprabhob, B. Phonrat, C. Limwongse// Genet. Mol. Res. – 2015. – V.14(3). – P.9136-9144.

131. Kulecka, M. Prolonged transfer of feces from the lean mice modulates gut microbiota in obese mice / M. Kulecka, A. Paziewska, N. Zeber-Lubecka [et al.]// Nutr Metab (Lond). – 2016. – Vol.13. – №1. – P.57-63.

132. Jia, G. N6–methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity–associated FTO/ G. Jia, Y. Fu, X. Zhao [et al.]// Nat Chem Biol. – №7. – P. 885-887.

133. Jonathan, C.P. G-2548A leptin promoter and Q223R leptin receptor polymorphisms in Mexican population/ C.P. Jonathan, L. Jeronimo, C. Brenda [et al.]// Am J Agricultural and Biological Science. – 2013. – V.8. – P.34–43.

134. Lakka, T.A. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and changes in glucose homeostasis in response to regular exercise in nondiabetic individuals: the HERITAGE family study/ T.A. Lakka, T. Rankinen, S.J. Weisnagel [et al.]// Diabetes. – 2004. – V.53. – P.1603-1608.

135. Lauria, F. Prospective Analysis of the Association of a Common Variant of FTO (rs9939609) with Adiposity in Children: Results of the IDEFICS Study/ F. Lauria, A. Siani, K. Bammann [et al.]// PLoS One. – 2012. – V.7 (11). – P. e48876.

136. Le Stunff, C. common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls/ C. Le Stunff, C. Le Bihan, N.J. Schork, P. Bougneres // Diabetes. – 2000. – V. 49. – P.2196-200.

137. Lebiedowska, M.K. Human body shape index based on an experimentally derived model of human growth / M.K. Lebiedowska, K.E. Alter, S.J. Stanhope // J. of Pediatrics. – 2008. – Vol. 152 (1). – P. 45-49.

138. Lee, G.H. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice/ G.H. Lee, R. Proenca, J.M. Montez // Nature. – 1996. – V.379(6566). – P.632-635.

139. LEP gene (protein coding). Gene cards human gene database. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LEP&keywords=lep

140. LEPR gene (protein coding). Gene cards human gene database. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: http://www. genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LEPR&keywords=Lepr.

141. Leptin locus. ALFRED. The allele frequency database. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.04.2016. Режим доступа: https://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo.asp?UNID=LO024685Z

142. Leptin receptor locus. ALFRED. The allele frequency database. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.04.2016. Режим доступа: https://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo.asp?UNID=LO004255Q

143. Liu, C. FTO Gene Variant and Risk of Overweight and Obesity among Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis/ C. Liu, S. Mou, Y. Cai// PLoS One. – 2013. – V.8(11). – P. e82133.

144. Liu G. Influence of common variants in FTO and near INSIG2 and MC4Ron growth curves for adiposity in African- and European-American youth/ G. Liu, H. Zhu, Y. Dong [et al.]// Eur J Epidemiol. – 2011. – №26. – P.463-473.

145. Loos, R.J. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity/ R.J. Loos, C.M. Lindgren, S. Li // Nat Genet. – 2008. – V.40(6). – P.768-75.

146. Lumeng, C.N. Inflammatory links between obesity and metabolic disease/ C.N. Lumeng, A.R. Saltiel//J. Clin. Investig. – 2011. – V.121. – P.2111-2117.

147. Maffei, M. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma

leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects/ M. Maffei, J. Halaas, E. Ravussin [et al.]// Nat Med. – 1995. – V.1(11). – P.1155-61.

148. Mammes, O. Association of the G–2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight/ O. Mammes, D. Betoulle, R. Aubert [et al.]// Ann Human Genetics. – 2000. – V.64. – P.391-4.

149. Magni, P. Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: Relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin–sensitivity, lipid profile and macronutrient preference/ Magni P., Liuzzi A., Ruscica M. [et al.]// Clin. Endocrinol. – 2005. – Vol. 62, № 2. – P. 189-196.

150. Manriquez, V. Polymorphisms in genes involved in the leptin-melanocortin pathway are associated with obesity-related cardiometabolic alterations in a southern Chilean population/ V. Manriquez, J. Aviles, L. Salazar, [et al.]// Molecular Diagnosis & Therapy. – 2018. V.22(1). – P.101–113.

151. Mantzoros, C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence/ C.S. Mantzoros // Ann Intern Med. – 1999. – V.130(8). – P.671–80.

152. Marino, J.S. Central insulin and leptin-mediated autonomic control of glucose homeostasis/ J.S. Marino, Y. Xu, J.W. Hill. – 2011. – Vol.22. – P.275-285.

153. Marginean C.O. Correlations between leptin gene polymorphisms 223 A/G, 1019 G/A, 492 G/C, 976 C/A, and anthropometrical and biochemical parameters in children with obesity / C.O. Marginean, C. Marginean, S. Voidazan. [et al.]// Medicine. – 2016. – V.95, N12. – P. e3115.

154. Mazidi M., Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Prevalence of childhood and adolescent overweight and obesity in Asian countries: a systematic review and meta-analysis/ M. Mazidi, M. Banach, A.P. Kengne//Arch Med Sci. – 2018. – Vol. 14(6). – P.1185-1203.

155. McCaffery, J.M. Obesity susceptibility loci and dietary intake in the Look AHEAD Trial/ J.M. McCaffery, G.D. Papandonatos, I. Peter [et al.]// Am J Clin Nutr. – 2012. – V.95. – P.1477-86.

156. MC4R gene (protein coding). Gene cards human gene database. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MC4R&keywords=FTO

157. Mendelson, M.M. Association of Body Mass Index with DNA Methylation and Gene Expression in Blood Cells and Relations to Cardiometabolic Disease: A Mendelian Randomization Approach/ M.M. Mendelson, R.E. Marioni, R. Joehanes// PLoS Med. – 2017. – V.14(1). – P.e1002215.

158. Michael, W. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement/ W. Michael, M. Schwartz, J. Randy [et al.]// Endocr Rev. – 2017. – V.38(4). – P.267-296.

159. Mistry, S.K. Risk factors of overweight and obesity in childhood and adolescence in South Asian countries: a systematic review of the evidence/ S.K. Mistry, S. Puthussery // Public Health. – 2015. – V.129. – P.2009.

160. Morton, G.J. Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol–3–OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons/ G.J. Morton, R.W. Gelling, K.D. Niswender [et al.] //Cell Metab. – 2005. – V.2(6). – P.411±20.

161. Moore, J.H. A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility/J.H. Moore, J.C. Gilbert, C.T. Tsai [et al.]// J Theor Biol. – 2006. – V. 241. – P.252-261.

162. Mushtaq, M.U. Waist circumference, waist-hip ratio and waist-height ratio percentiles and central obesity among Pakistani children aged five to twelve years/ M.U. Mushtaq, S. Gull, H.M. Abdullah, [et al.]// BMC Pediatr. – 2011. – V.11. – P.105.

163. Okada, T. of leptin and leptin–receptor gene polymorphisms on serum lipids in Japanese obese children/ T. Okada, T. Ohzeki, Y. Nakagawa [et al.]// Acta Paediatr. –2010. – V.99(8). – P.1213-7.

164. Olaya, B. Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European

countries/B. Olaya, M.V. Moneta, O. Pez, et al.// BMC Public Health. – 2015. – Vol.15. – P.475.

165. O'Rahilly, S. Genetics of obesity/ S. O'Rahilly, I.S. Farooqi// Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2006. – Vol.361(1471). – P.1095-1105.

166. Park, S. Central infusion of leptin improves insulin resistance and suppresses beta–cell function, but not beta–cell mass, primarily through the sympathetic nervous system in a type 2 diabetic rat model/ S. Park, I.S. Ahn, D.S. Kim //Life Sci. – 2010. – V.86(23-24). – P.854-62.

167. Park, S. Interactions with the MC4R rs17782313 variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in Genome Epidemiology Study/ S. Park, J. W. Daily, X. Zhang [et al.]// Nutr Metab (Lond). – 2016. – V.13. – P.38.

168. Park, S.L. Association of the FTO obesity risk variant rs8050136 with percentage of energy intake from fat in multiple racial/ethnicpopulations: the PAGE study// S.L. Park, I. Cheng, S.A. Pendergrass [et al.]// Am J Epidemiol. –2013. – V.178(5). – P.780±90.

169. Pearson, T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association/ T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander [et al.]// Circulation. – 2003. – V.107(3). P.499-511.

170. Pinto, R.P. Analysis of factors associated with excess weight in school children. Análise dos fatores associados ao excesso de peso em escolares/ R.P. Pinto, A.A. Nunes, L.M. de Mello// Rev Paul Pediatr. – 2016. –Vol.34(4). – P.460–468.

171. POMC gene. Gene Cards, The Human Gene Database [электронный ресурс]. Дата обращения: 25.12.2015. Режим доступа: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=POMC&keywords=POMC

172. Prevelance of overweight and obesity in children and adolescents. World Health Organization. [электронный ресурс] Дата обращения: 10.02.2015. Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/96980/2.3.-Prevalence-of-overweight-and-obesity-EDITED_layouted_V3.pdf?ua=1

173. Pyrzak, B. No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbances in children/ B. Pyrzak, A. Wisniewska, A. Kucharska [et al.]// Eur J Med Res. – 2009. – V.14 Suppl 4. – P.201-4.

174. Qi, L. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women/ L. Qi, P. Kraft, D.J.Hunter [et al.]// Hum Mol Genet. – 2008. –Vol.17(22). – P.3502-8.

175. Ragin, C.C. Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy population/ C.C.Ragin, C. Dallal, M. Okobia [et al.]// Infect Agent Cancer. – 2009. – V.4(1). – P. S13.

176. Razquin, C. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPAR gamma. Approaches for personalized nutrition/ C. Razquin, A. Marti, J.A. Martinez// Mol Nutr Food Res. – 2011. – N55. – P.136–149.

177. Redinger, R.N. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations/ R.N. Redinger// Gastroenterol Hepatol (NY). – 2007 – V.3(11). – P.856-63.

178. Renström, F. Replication and extension of genome-wide association study results for obesity in 4923 adults from northern Sweden/ F. Renstrom, F. Payne, A. Nordstrom//Hum Mol Genet. – 2009. – V.18(8). – P.1489-96.

179. Richert, L. Bone mass in prepubertal boys isassociated with a Gln223Arg amino acid substitution in the leptin receptor/ L. Richert, T. Chevalley, D. Manen [et al.]// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – V.92. – P.4380-4386.

180. Rosset, I. Association of FTO and TMEM18 polymorphisms with overweight and obesity in the population of Polish children / I. Rosset, D. Strapagiel, A. Sitek [et al.]// Anthropol Rev. – 2016. – V.79(1). – P.17±33.

181. Sahin, S. Investigation of associations between obesity and LEP G2548A and LEPR 668A/G polymorphisms in a Turkish population/ S. Şahın, A. Rüstemoğlu, A.Tekcan [et al.]// Dis Markers. – 2013. – V.35, N6. – P.673-7.

182. Semenova, N.V. Antioxidant system activity in asian menopausal women depending on the glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes/N.V.

Semenova, I.M. Madaeva, M.A. Darenskaya Ma., [et al.]//Free Radical Biology & Medicine. – 2019. – T. 139. № S1. – p. S39-S40.

183. Seufert, J. Leptin effects on pancreatic beta–cell gene expression and function/ J. Seufert// Diabetes. – 2004. – V.53, Suppl 1. – P.S152-8.

184. Shimada, M. Overexpression of human lipoprotein lipase in transgenic mice. Resistance to diet-induced hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia/ M. Shimada, H. Shimano, T. Gotoda, [et al.]// J Biol Chem. – 1993. – V.268. – P.17924-17929.

185. Sikhayeva, N. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case–control study/ A. Iskakova, N. Saigi–Morgui, E. Zholdybaeva [et al.]// BMC Medical Genetics. – 2017. – V.18. – P.76.

186. Simonds S.E. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity/ S.E. Simonds, J.T. Pryor, E. Ravussin [et al.]// Cell. –2014. – V.159(6). – P.1404-16.

187. Song, J.-Y. Physical Activity and Sedentary Behaviors Modify the Association between Melanocortin 4 Receptor Gene Variant and Obesity in Chinese Children and Adolescents/ J.–Y. Song, Q.–Y. Song, S. Wang, [et al.]// PLoS One. – 2017. – V.12(1). – P.e0170062.

188. Speliotes, E.K. Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index/ E.K. Speliotes, C.J. Willer, S. I. Berndt [et al.]// Nat Genet. – 2010. – N42. – P.937-948.

189. Srivastava A. Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] Polymorphisms with Obesity in Northern India/ A. Srivastava, B. Mittal, J. Prakash [et al.]// Oman Medical Journal. – 2014. – V.29, N2. – P.114-118

190. Tan J.T., *FTO* Variants Are Associated With Obesity in the Chinese and Malay Populations in Singapore/ J.T. Tan, R. Dorajoo, M. Seielstad [et al.]// Diabetes. – 2008. – V.57(10). – P.2851-2857.

191. Tanofsky-Kraff, M. The FTO gene rs9939609 obesity–risk allele and

loss of control overeating/ M. Tanofsky-Kraff, J.C. Han, K. Anandalingam [et al.]// The American journal of clinical nutrition. – 2009. – V.90(6). – P.1483±8.

192. Tao, Y.X. The melanocortin-4 receptor: Physiology, pharmacology, and pathophysiology/ Tao, Y.X. // Endocr. Rev. – 2010. – V.31(4). P.506–543.

193. Taylor, R.W. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3–19 y/ R.W. Taylor, I.E. Jones, S.M. Williams, A. Goulding// Am J Clin Nutr. – 2000. – Vol.72(2). – P.490.

194. Van Rossum, C.T.M. Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young Dutch adults / C.T.M. Van Rossum, B. Hoebee, M.A. van Baak [et al.]// Obes Res. – 2003. – N11. – P.377–386.

195. Variant FTO rs1421085. Ensembl. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: https://useast.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=16:53766542-53767542;v=rs1421085;vdb=variation;vf=22620361

196. Variant FTO rs8050136. Ensembl. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: https://useast.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=16:53781863-53782863;v=rs8050136;vdb=variation;vf=23830297

197. Variant FTO rs9939609. Ensembl. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: https://useast.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=16:53786115-53787115;v=rs9939609;vdb=variation;vf=24163473

198. Variant LEP rs2167270. Ensembl. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: https://useast.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=7:128240796-128241796;v=rs2167270;vdb=variation;vf=17177282

199. Variant LEP rs7799039. Ensembl. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа:

https://useast.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=7:128238230-128239230;v=rs7799039;vdb=variation;vf=18590562

200. Variant LEPR rs1137100. Ensembl. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: https://useast.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=1:65570258-65571258;v=rs1137100;vdb=variation;vf=726986

201. Variant LEPR rs1137101. Ensembl. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: https://useast.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=1:65592330-65593330;v=rs1137101;vdb=variation;vf=727092

202. Variant MC4R rs17782313. Ensembl. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: https://useast.ensembl.org/Human/Search/Results?q=MC4R%20rs17782313;site=ensembl;facet_species=Human

203. Variant POMC rs1042571. Ensembl. [электронный ресурс]. Дата обращения: 02.12.2015. Режим доступа: https://useast.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=2:25160518-25161518;v=rs1042571;vdb=variation;vf=54479428

204. Villalobos-Comparán M. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population/ M. Villalobos–Comparán, M. Teresa Flores–Dorantes, M. Teresa Villarreal-Molina [et al.]// Obesity (Silver Spring). – 2008. – V.16(10). – P.2296-301.

205. Voshol, P.J. In muscle-specific lipoprotein lipase-overexpressing mice, muscle triglyceride content is increased without inhibition of insulin-stimulated whole-body and muscle-specific glucose uptake/ P.J. Voshol, M.C. Jong, V.E. Dahlmans, [et al.]// Diabetes. – 2001. – V.50. – P.2585-2590.

206. Walsh, S. Leptin and leptin receptor genetic variants associate with habitual physical activity and the arm body composition re1sponse to resistance training/ S. Walsh, C.J. Haddad, M.A. Kostek, [et al.]// Gene. – 2012. – V.510(1). – P.66-70

207. Wang, F. Identification of POMC Exonic Variants Associated with Substance Dependence and Body Mass Index/ F. Wang, J. Gelernter, H.R. Kranzler, H. Zhang [et al.]// PLoS ONE. – 2012. – V.7(9). – P.e45300.

208. Wang, H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity/ H. Wang, R.H. Eckel // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2009. – V.297. – P.E271-E288.

209. Wang, J. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat/ J. Wang, R. Liu, M. Hawkins, [et al.]// Nature. – 1998. – V.393. – P. 684-688.

210. Wang, T.N. G–2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese aborigines/ T.N. Wang, M.C. Huang, W.T. Chang [et al.]// Obesity. – 2006. – V.14. – P.183–7.

211. Wauters, M. Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women/ M. Wauters, R.V. Considine, M. Chagnon [et al.]// Obes Res. – 2002. – N10. – P.394-400.

212. Weiss, R. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents/ R. Weiss, J. Dziura, T.S. Burgert [et al.] // N Engl J Med. – 2004. – V. 350. – P.2362-2374.

213. WHO European Database on Nutrition, Obesity and Physical Activity (NOPA). World Health Organization. [электронный ресурс]. Дата обращения: 10.10.2015. Режим доступа: http://data.euro.who.int/nopa/

214. Wing, M.R. Analysis of FTO gene variants with obesity and glucose homeostasis measures in the multiethnic Insulin Resistance Atherosclerosis Study cohort/ M.R. Wing, J.M. Ziegler, C.D. Langefeld, [et al.]// Int J Obes (Lond). – 2011. –V.35(9). – P.1173-1182.

215. Wu, L. Associations of Six Single Nucleotide Polymorphisms in Obesity–Related Genes With BMI and Risk of Obesity in Chinese Children/ L. Wu, B. Xi, M. Zhang [et al.]// Diabetes. – 2010. – V.59. – P.3085-3089.

216. Xi, B. Study of 11 BMI-Associated Loci Identified in GWAS for Associations with Central Obesity in the Chinese Children/ B. Xi, H. Cheng, Y. Shen [et al.]// PLoS ONE. – 2013. – V.8(2). – P.e56472.

217. Xi, B. Association between Common Polymorphism near the MC4R Gene and Obesity Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis/ B. Xi, G.R. Chandak, Y. Shen, Q. Wang, D. Zhou// PLoS One. – 2012. –V.7(9). – P.: e45731.

218. Xiao, X.Q. Excess weight gain during the early postnatal period is associated with permanent reprogramming of brown adipose tissue adaptive thermogenesis/ X.Q. Xiao, S.M. Williams, B.E. Grayson, [et al.]// Endocrinology. – 2007. – V.148. – P.4150-4159.

219. Yang, M. The Effects of Genetic Variation in FTO rs9939609 on Obesity and Dietary Preferences in Chinese Han Children and Adolescents/ Yang M., Y. Xu, L. Liang [et al.]// PLOS ONE. – 2014. – V.9(8). – P.e104574.

220. Yilmaz, Z. Association between MC4R rs17782313 Polymorphism and Overeating Behaviours/ Z. Yilmaz, C. Davis, N.J. Loxton, [et al.] //Int. J. Obes. – 2015. – V.39(1). – P.114–120.

221. Zabena, C. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients/ C. Zabena, J.Z. González–Sánchez, M.T. Martínez–Larrad [et al.]// Obes Surg. – 2009. – N19(1). – P.87-95.

222. Zhao, J. Role of BMI-associated loci identified in GWAS meta–analyses in the context of common childhood obesity in European Americans/ J. Zhao,J.P. Bradfield, H. Zhang [et al.]// Obesity (Silver Spring). – 2011. – V. 19, N12. – P. 2436-9.

223. Zhang, M. Age- and Sex-Dependent Association between FTOrs9939609 and Obesity–Related Traits in Chinese Children and Adolescents/ M. Zhang, X. Zhao, H. Cheng, [et al.]// PLoS One. – 2014. – V.9(5). – P. e97545.

224. Zhang, Q. Relationship Between Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Polymorphisms with Obesity and Metabolic Syndrome in Ethnic Mongolians /Q. Zhang, Y. Li, X. Shi, and X. Yuan// Med Sci Monit. – 2018. – V.24. – P.8232-8238.

Приложение 1

Значения антропометрических параметров у носителей разных генотипов полиморфизмов генов энергетического обмена в группах европеоидных подростков с нормальной массой тела и с избыточной массой тела/ожирением

	Контрольная группа			Основная группа		
FTO rs9939609 (23525A>T)						
	AA (1)	**AT (2)**	**TT (3)**	**AA (1)**	**AT (2)**	**TT (3)**
SDS ИМТ	0,250 (-0,550;0,760)	0,380 (-0,960;0,900)	0,080 (-0,680;0,990)	2,160 (1,180;2,870)	2,295 (1,380;3,130)	2,430 (1,720;2,940)
	P=0,928			P=0,260		
ОТ, пер-ли	41,0 (20,0;65,0)	48,0 (26,0;70,0)	47,0 (35,0;80,0)	92,0 (86,0;97,0)	94,0 (90,5;97,0)	96,0 (91,0;97,0)
	P=0,215			P=0,453		
ОБ, пер-ли	43,0 (19,0;60,0)	47,5 (31,0;61,0)	35,0 (28,0;65,0)	80,5 (66,089,5)	85,5 (71,0;89,5)	87,0 (79,0;93,0)
	P=0,834			P=0,355		
ОТ/рост	0,405 (0,395;0,444)	0,416 (0,695;0,897)	0,438 (0,419;0,448)	0,507 (0,750;0,981)	0,511 (0,481;0,548)	0,529 (0,494;0,570)
	P=0,116			P=0,595		
FTO rs1421085 (T/C)						
	CC+CT		**TT**	**CC+CT**		**TT**
SDS ИМТ	0,340 (-0,680;0,900)		0,090 (-0,920;0,750)	2,32 (1,30;2,94)		2,23 (1,56;2,82)
	P=0,161			P=0,357		
ОТ, пер-ли	47,0 (26,0;70,0)		41,0 (10,0;54,0)	94,0 (90,0;97,0)		96,5 (87,0;98,5)
	P=0,125			P=0,435		
ОБ, пер-ли	**49,0 (31,0;65,0)**		**35,0 (5,0;55,0)**	86,0 (74,0;90,0)		78,0 (33,0;97,0)
	P=0,006			P=0,678		
ОТ/рост	0,423 (0,401;0,447)		0,408 (0,394;0,447)	0,506 (0,748;0,990)		0,547 (0,493;0,574)
	P=0,273			P=0,353		
FTO rs8050136 (C/A)						
	AA (1)	**AC (2)**	**CC (3)**	**AA (1)**	**AC (2)**	**CC (3)**
SDS ИМТ	0,325 (-0,080;0,990)	0,715 (-0,865;0,99)	0,180 (-0,825;0,785)	2,320 (1,460;3,410)	2,100 (1,300;2,870)	2,345 (1,33;3,13)
	P=0,131			P=0,810		
ОТ, пер-ли	46,5 (64,0;78,0)	47,0 (39,0;62,0)	43,0 (21,0;65,0)	93,0 (87,0;97,0)	93,0 (87,0;97,0)	94,5 (90,0;97,0)
	P=0,146			P=0,903		
ОБ, пер-ли	58,0 (88,0;98,0)	52,0 (34,0;65,0)	40,5 (19,0;59,0)	86,0 (75,0;89,0)	89,0 (69,0;94,0)	85,0 (69,0;88,0)
	P=0,057			P=0,589		
ОТ/рост	0,425 (0,688;0,830)	0,441 (0,424;0,470)	0,414 (0,399;0,444)	0,497 (0,478;0,541)	0,511 (0,488;0,574)	0,0,509 (0,473;0,547)
	P=0,233			P=0,645		
LEP rs2167270 (19A>G)						

	AA	**AG+GG**		**AA**	**AG+GG**	
SDS ИМТ	0,32 (-1,08;0,88)	0,27 (-0,76;0,88)		2,45 (1,71;3,27)	2,210 (1,300;2,890)	
	P=0,344			P=0,527		
ОТ, пер-ли	46,5 (23,0;56,0)	44,5 (22,5;69,5)		97,0 (91,0;98,0)	94,0 (87,0;97,0)	
	P=0,988			P=0,320		
ОБ, пер-ли	60,5 (36,0;66,0)	43,5 (21,0;60,5)		78,0 (68,0;88,0)	86,0 (74,0;91,0)	
	P=0,382			P=0,588		
ОТ/рост	0,420 (0,678;0,860)	0,419 (0,399;0,449)		0,538 (0,800;0,990)	0,504 (0,470;0,548)	
	P=0,634			P=0,297		
LEP rs7799039 (2548G>A)						
	AA	**AG+GG**		**AA**	**AG+GG**	
SDS ИМТ	0,445 (-0,960;0,990)	0,240 (-0,740;0,765)		**2,440 (1,990;3,510)**	**2,245 (1,300;2,890)**	
	P=0,418			**P=0,007**		
ОТ, пер-ли	51,5 (26,0;80,0)	43,0 (21,5;65,5)		**97,0 (92,0;98,0)**	**93,5 (87,0;97,0)**	
	P=0,385			**P=0,040**		
ОБ, пер-ли	45,0 (35,0;61,0)	45,0 (20,0;61,5)		88,0 (78,0;91,0)	85,0 (68,0;90,0)	
	P=0,928			P=0,502		
ОТ/рост	0,424 (0,683;0,837)	0,418 (0,399;0,447)		**0,549 (0,539;0,546)**	**0,501 (0,469;0,541)**	
	P=0,633			**P=0,003**		
LEPR rs1137101 (Q223R, 668A>G)						
	GG (1)	**AG (2)**	**AA (3)**	**GG (1)**	**AG (2)**	**AA (3)**
SDS ИМТ	0,315 (-0,720;0,820)	0,170 (-0,680;0,75)	0,360 (-0,810;0,900)	2,43 (1,97;2,63)	2,32 (1,74;2,63)	2,19 (1,21;3,13)
	P=0,713			P=0,143		
ОТ, пер-ли	44,5 (20,5;65,5)	43,0 (27,0;70,0)	47,0 (26,0;69,0)	96,0 (92,0;98,0)	91,0 (85,0;97,0)	96,0 (90,0;97,0)
	P=0,795			P=0,104		
ОБ, пер-ли	45,0 (16,5;63,0)	42,0 (28,0;56,0)	54,0 (36,0;69,0)	86,0 (64,0;93,0)	85,5 (76,0;91,0)	85,0 (65,0;89,5)
	P=0,209			P=0,541		
ОТ/рост	0,414 (0,399;0,452)	0,399 (0,714;0,840)	0,424 (0,401;0,442)	**0,539 (0,497;0,589)**	**0,502 (0,466;0,542)**	**0,521 (0,471;0,548)**
P	P=0,985			**P=0,033** (p_{1-2}=0,476; **p_{2-3}=0,010;** p_{1-3}=0,083)		
LEPR (rs1137100) (K109R,Lys109Arg; A>G)						
	GG (1)	**AG (2)**	**AA (3)**	**GG (1)**	**AG (2)**	**AA (3)**
SDS ИМТ	0,170 (-0,680;0,75)	0,285 (-0,560;0,75)	0,580 (0,610;0,990)	2,30 (1,77;2,63)	2,38 (1,80;2,66)	2,21 (1,68;2,53)
	P=0,052			P=0,483		
ОТ, пер-ли	43,0 (10,0;62,0)	42,0 (26,0;65,0)	50,0 (21,0;74,0)	96,5 (91,0;97,0)	94,0 (90,0;97,0)	92,0 (86,0;97,5)
	P=0,594			P=0,624		
ОБ, пер-ли	33,0 (11,0;47,0)	48,0 (34,0;62,0)	54,0 (19,0;65,0)	87,0 (80,0;90,0)	87,0 (73,0;93,0)	80,5 (63,0;88,5)
	P=0,083			P=0,468		

ОТ/рост	0,407 (0,714;0,837)	0,417 (0,705;0,837)	0,424 (0,403;0,456)	0,519 (0,497;0,547)	0,509 (0,484;0,548)	0,502 (0,471;0,566)
	P=0,180			P=0,889		
MC4R rs17782313 (C/T)						
	CC+CT		**TT**	**CC+CT**		**TT**
SDS ИМТ	0,260 (-0,760;0,880)		0,280 (-0,720;0,820)	2,07 (1,62;2,62)		2,39 (1,99;2,64)
	P=0,991			P=0,098		
ОТ, пер-ли	49,0 (25,0;74,0)		43,0 (21,0;65,0)	92,5 (87,5;97,0)		95,5 (90,0;97,0)
	P=0,374			P=0,219		
ОБ, пер-ли	44,0 (20,0;65,0)		46,0 (28,0;60,0)	85,0 (75,0;89,0)		85,5 (69,0; 93,0)
	P=0,337			P=0,985		
ОТ/рост	0,424 (0,401;0,447)		0,412 (0,399;0,442)	0,507 (0,469;0,548)		0,515 (0,481;0,566)
	P=0,550			P=0,414		
POMC rs1042571 (8246C>T)						
	CC+CT		**TT**	**CC+CT**		**TT**
SDS ИМТ	0,340 (-0,810;0,750)		0,250 (-0,720;0,900)	2,40 (1,80;2,74)		2,25 (1,71;2,60)
	P=0,866			P=0,885		
ОТ, пер-ли	40,0 (5,0;77,0)		46,0 (23,0;65,0)	91,0 (90,0;94,0)		96,0 (88,0;97,0)
	P=0,741			P=0,395		
ОБ, пер-ли	42,0 (24,0;56,0)		47,0 (20,0;61,0)	82,0 (72,0; 87,5,0)		87,0 (73,0;91,0)
	P=0,931			P=0,272		
ОТ/рост	0,410 (0,381;0,451)		0,418 (0,401;0,446)	0,498 (0,796;0,912)		0,521 (0,481;0,566)
	P=0,866			P=0,073		

.

Приложение 2

Значения антропометрических параметров у носителей разных генотипов полиморфизмов генов энергетического обмена в группах подростков–монголоидов с нормальной массой тела и с избыточной массой тела/ожирением

Параметр	Контроль			Основная		
FTO rs9939609 (23525A>T)						
	AA (1)	**AT (2)**	**TT (3)**	**AA (1)**	**AT (2)**	**TT (3)**
SDS ИМТ	-0,200 (-0,435;0,230)	-0,090 (-0,410;0,290)	0,035 (-0,480;0,380)	2,250 (2,000;2500)	2,230 (2,000;2400)	2,350 (2,230;2,600)
	P=0,802			P=0,801		
ОТ, пер-ли	43,0 (21,0;51,0)	31,5 (13,0;61,0)	25,0 (13,0;56,0)	95,0 (92,0;96,0)	96,0 (92,0;97,0)	95,0 (92,0;96,0)
	P=0,549			P=0,596		
ОБ, пер-ли	39,0 (25,0;56,0)	36,5 (17,0;54,0)	35,0 (7,0;52,0)	81,0 (47,0;90,0)	83,0 (61,0;96,0)	81,0 (47,0;90,0)
	P=0,296			P=0,683		
ОТ/рост	**0,410 (0,400;0,433)**	**0,400 (0,400;0,400)**	**0,400 (0,400;0,409)**	0,500 (0,500;0,600)	0,500 (0,500;0,600)	0,500 (0,500;0,600)
P	**P=0,044** (p_{1-2}=0,473; p_{2-3}=0,473; **p_{1-3}=0,043)**			P=0,875		
FTO rs1421085 (T/C)						
	CC+CT		**TT**	**CC+CT**		**TT**
SDS ИМТ	-0,140 (-0,510;0,330)		0,000 (-0,440;0,305)	2,300 (2,100;2,590)		2,245 (2,000;2,410)
	P=0,864			P_{1-2}=0,454		
ОТ, пер-ли	35,0 (11,0;61,0)		40,0 (13,0;53,0)	95,0 (91,0;98,0)		93,5 (92,0;96,0)
	P=0,751			P_{1-2}=0,208		
ОБ, пер-ли	34,5 (17,0;54,0)		39,0 (19,0;54,0)	83,0 (65,0;91,0)		77,0 (89,5;102,0)
	P=0,743			P_{1-2}=0,398		
ОТ/рост	0,400 (0,400;0,412)		0,400 (0,400;0,422)	0,500 (0,500;0,600)		0,500 (0,500;0,561)
P	P=0,263			P_{1-2}=0,494		
FTO rs8050136 (C/A)						
	AA+AC		**CC**	**AA+AC**		**CC**
SDS ИМТ	-0,305 (-0,540;0,200)		0,020 (-0,420;0,340)	2,400 (2,230;2650)		2,230 (2,000;2,400)
	P=0,474			P_1=0,062		
ОТ, пер-ли	41,0 (15,0;65,0)		37,0 (12,0;53,0)	95,5 (92,0;98,5)		95,0 (90,0;96,0)
	P=0,380			P_1=0,477		
ОБ, пер-ли	36,0 (14,0;46,0)		37,0 (19,0;54,0)	87,0 (75,5;98,5)		77,0 (39,0;91,0)
	P=0,908			P_1=0,132		
ОТ/рост	**0,412 (0,400;0,429)**		**0,400 (0,400;0,410)**	0,500 (0,500;0,600)		0,500 (0,500;0,600)
P	**P=0,032**			P_1=0,550		
LEP rs2167270 (19A>G)						
	AA+AG		**GG**	**AA+AG**		**GG**

SDS ИМТ	-0,015 (-0,046;0,310)		-0,140 (-0,420;0,200)	2,250 (2,000;2,500)		2,265 (2,000;2,520)
	P=0,725			P=0,942		
ОТ, пер-ли	36,0 (2,0;56,0)		41,5 (21,0;53,0)	95,0 (91,0;97,0)		94,0 (93,0;98,0)
	P=0,563			P=0,615		
ОБ, пер-ли	35,0 (12,0;55,0)		39,0 (25,0;49,0)	80,0 (52,0;91,0)		87,0 (55,0;96,0)
	P=0,334			P=0,752		
ОТ/рост	0,400 (0,400;0,409)		0,411 (0,400;0,429)	0,500 (0,500;0,561)		0,600 (0,5000,600)
P	P_{1-2}=0,174			P=0,068		
LEP rs7799039 (2548G>A)						
	AA	**AG**	**GG**	**AA**	**AG**	**GG**
SDS ИМТ	-0,130 (-0,420;0,210)	-0,110 (-0,550;0,280)	-0,085 (-0,990;0,950)	2,230 (1,420;2,500)	2.250 (2,000;2,400)	2,230 (2,000;2,520)
	P=0,847			P=0,641		
ОТ, пер-ли	37,5 (13,0;51,0)	28,0 (2,0;56,0)	43,0 (13,0;77,0)	92,0 (74,0;95,0)	95,0 (91,0;97,0)	95,0 (93,0;99,0)
	P=0,208			P=0,218		
ОБ, пер-ли	49,0 (21,0;61,0)	34,0 (12,0;44,0)	42,0 (3,0;80,0)	77,0 (17,0;91,0)	80,0 (59,0;91,0)	85,0 (39,0;90,0)
	P=0,032 (p_{1-2}=0,020; p_{2-3}=0,096; p_{1-3}=0,852)			P=0,933		
ОТ/рост	0,400 (0,400;415)	0,400 (0,400;0,400)	0,411 (0,300;0,471)	0,500 (0,400;0,553)	0,500 (0,500;0,600)	0,500 (0,500;0,600)
P	**P=0,010 (p_{1-2}=0,005;** p_{2-3}=0,972; p_{1-3}=0,061)			P=0,351		
LEPR rs1137101 (Q223R, 668A>G)						
	GG (1)	**AG (2)**	**AA (3)**	**GG (1)**	**AG (2)**	**AA (3)**
SDS ИМТ	0,030 (-0,260;0,360)	-0,170 (-0,420;0,210)	0,145 (-0,540;0,290)	2,295 (2,000;2,550)	2,230 (2,060;2,450)	2,230 (2,000;2,320)
	P=0,386			P=0,443		
ОТ, пер-ли	41,0 (22,0;64,0)	38,5 (6,0;52,0)	36,0 (7,0;53,0)	95,0 (91,0;97,0)	94,5 (92,0;88,0)	93,5 (86,5;96,5)
	P=0,477			P=0,457		
ОБ, пер-ли	35,5 (17,0;52,0)	41,5 (19,0;50,0)	36,0 (19,0;55,0)	81,0 (55,0;94,0)	97,0 (92,5;96,0)	77,0 (30,5;86,0)
	P=0,993			P=0,447		
ОТ/рост	0,400 (0,400;0,430)	0,400 (0,400;0,409)	0,400 (0,400;0,422)	0,500 (0,500;0,600)	0,500 (0,500;0,577)	0,504 (0,493;0,569)
P	P=0,272			P=0,983		
LEPR (rs1137100) (K109R,Lys109Arg; A>G)						
	GG (1)	**AG (2)**	**AA (3)**	**GG (1)**	**AG (2)**	**AA (3)**
SDS ИМТ	-0,160 (-0,540;0,300)	0,000 (-0,400;0,200)	0,045 (-0,350;0,400)	2,215 (2,000;2,360)	2,31 (2,140;2,590)	2,290 (2,000;2,550)
	P=0,412			P=0,404		
ОТ, пер-ли	38,0 (18,0;54,0)	34,0 (2,0;53,0)	42,0 (21,0;64,0)	93,0 (86,0;96,0)	95,5 (92,0;98,0)	95,0 (91,0;97,0)
	P=0,327			P=0,130		
ОБ, пер-ли	43,0 (22,0;56,5)	35,0 (17,0;44,0)	29,0 (14,0;44,0)	74,0 (31,0;85,0)	85,0 (77,0;96,0)	80,5 (47,0;91,0)
	P=0,230			P=0,173		
ОТ/рост	0,400 (0,400;0,418)	0,400 (0,400;0,413)	0,400 (0,400;0,441)	0,500 (0,485;0,537)	0,500 (0,500;0,509)	0,500 (0,500;0,600)
p	P=0,337			P=0,279		

MC4R rs17782313 (C/T)				
	CC+CT	**TT**	**CC+CT**	**TT**
SDS ИМТ	**0,000 (-0,500;0,340)**	**-0,080 (-0,435;0,285)**	2,230 (2,000;2,550)	2,285 (2,060;2,456)
	P=0,020		P=0,126	
ОТ, пер-ли	37,0 (11,0;56,0)	40,0 (13,0;54,0)	95,5 (88,0;97,0)	94,0 (92,0;96,0)
	P=0,249		P=0,267	
ОБ, пер-ли	36,5 (19,0;55,0)	36,0 (12,0;49,0)	80,0 (44,0;91,0)	83,0 (59,0;91,0)
	P=0,171		P=0,164	
ОТ/рост	0,400 (0,400;0,409)	0,400 (0,400;0,429)	0,500 (0,500;0,600)	0,500 (0,500;0,600)
P	P=0,075		P=0,637	
POMC rs1042571 (8246C>T)				
	CC+CT	**TT**	**CC+CT**	**TT**
SDS ИМТ	-0,450 (-0,500;0,130)	-0,035 (-0,420;0,310)	2,400 (2,230;2,700)	2,235 (2,000;2,500)
	P=0,627		P=0,118	
ОТ, пер-ли	13,0 (10,0;34,0)	41,0 (13,5;56,0)	95,0 (90,0;98,0)	95,0 (91,5;97,0)
	P=0,114		P=0,649	
ОБ, пер-ли	36,0 (21,0;39,0)	36,0 (17,0;54,0)	72,0 (59,0;99,0)	82,0 (49,5;91,0)
	P=0,980		P=0,900	
ОТ/рост	0,400 (0,709;0,728)	0,400 (0,400;0,419)	0,500 (0,500;0,600)	0,500 (0,500;0,600)
P	P=0,280		P=0,966	

Приложение 3

Значения параметров углеводного и энергетического обменов у носителей разных генотипов полиморфизмов генов энергетического обмена в группах европеоидных подростков с нормальной массой тела и с избыточной массой тела/ожирением

Параметр	Контроль			Основная		
FTO rs9939609 (23525A>T)						
	AA (1)	**AT (2)**	**TT (3)**	**AA (1)**	**AT (2)**	**TT (3)**
Глюкоза, ммоль/л	4,95 (4,01;5,57)	4,95 (4,31;5,50)	5,13 (4,58;5,30)	4,99 (4,77;5,31)	4,70 (4,40;5,03)	4,70 (4,40;5,20)
P	P=0,325			P=0,235		
HbA1C, %	4,90 (4,10;5,55)	5,0 (4,20;5,70)	4,55 (3,90;5,40)	5,00 (4,55;5,20)	5,10 (4,80;5,70)	5,00 (4,90;5,00)
	P=0,361			P=0,474		
Инсулин, мкЕд/л	11,50 (6,70;17,60)	10,70 (4,30;20,10)	8,55 (5,40;17,00)	15,4 (11,6;21,8)	11,9 (9,1;19,3)	14,3 (12,4;16,8)
P	P=0,431			P=0,482		
HOMA-IR	2,34 (1,19;4,13)	1,98 (0,81;4,20)	1,71 (0,40;2,30)	3,5 (2,6;4,5)	2,5 (1,8;3,9)	2,65 (1,56;4,40)
P	P=0,091			P=0,311		
Лептин, нг/л	15,05 (1,6;32,0)	13,5 (1,7;32,1)	9,2 (1,30;35,00)	32,8 (23,6;54,9)	38,4 (19,0;44,9)	20,7 (10,8;43,4)
P	P=0,837			P=0,320		
FTO rs1421085 (T/C)						
	CC+CT		**TT**	**CC+CT**		**TT**
Глюкоза, ммоль/л	5,00 (4,25;5,53)		4,90 (4,0;5,6)	4,89 (4,46;5,16)		4,95 (4,70;5,10)
P	P=0,148			P=0,524		
HbA1C, %	**4,80 (4,10;5,70)**		**4,90 (4,20;5,70)**	5,00 (4,70;5,50)		5,10 (4,80;5,65)
	P=0,027			P=0,184		
Инсулин, мкЕд/л	11,20 (4,40;19,30)		10,70 (6,70;17,00)	13,55 (11,05;19,20)		21,75 (11,70;45,90)
P	P=0,430			P=0,232		
HOMA-IR	2,05 (0,81;4,13)		2,11 (1,13;3,98)	2,65 (2,20;3,90)		4,81 (3,92;13,88)
P	P=0,469			P=0,094		
Лептин, нг/л	**15,6 (1,7;32,2)**		**6,7 (1,5;17,9)**	32,8 (18,0;45,4)		28,5 (23,6;35,5)
P	**P=0,049**			P=0,838		
FTO rs8050136 (C/A)						
	AA (1)	**AC (2)**	**CC (3)**	**AA (1)**	**AC (2)**	**CC (3)**
Глюкоза, ммоль/л	4,75 (4,25;5,30)	5,05 (4,99;5,13)	5,0 (4,15;5,60)	4,66 (4,40;5,00)	4,98 (4,48;5,70)	4,90 (4,57;5,10)
P	P=0,556			P=0,345		
HbA1C, %	4,70 (3,90;-5,90)	4,40 (3,95;5,15)	5,0 (4,1;5,7)	5,00 (4,50;5,00)	5,00 (4,30;5,70)	5,10 (4,85;5,55)
	P=0,101			P=0,122		
Инсулин, мкЕд/л	11,2 (3,3;17,0)	14,4 (5,7;36,3)	10,8 (5,4-18,3)	13,5 (12,1;15,8)	11,0 (5,4;17,3)	17,8 (11,7;20,1)
P	P=0,402			P=0,143		
HOMA-IR	1,74 (0,62;2,60)	2,60 (0,62;4,00)	2,18 (1,06;4,13)	3,75 (0,58;6,20)	2,20 (1,10;5,20)	3,41 (2,55;4,26)
P	P=0,235			P=0,260		
Лептин, нг/л	19,7 (1,3;28,1)	19,8 (2,3;35,0)	13,4 (1,5;32,0)	29,3 (13,0;72,0)	23,6 (8,3;36,7)	38,1 (20,7;48,5)
P	P=0,253			P=0,136		
LEP rs2167270 (19A>G)						

	AA	**AG+GG**	**AA**	**AG+GG**
Глюкоза, ммоль/л	5,10 (4,15;5,50)	5,00 (4,25;5,54)	4,94 (4,63;5,06)	4,90 (4,46;5,20)
P	P=0,973		P=0,913	
HbA1C, %	4,75 (3,80;5,30)	4,90 (4,10;5,70)	5,00 (4,60;5,20)	5,00 (4,70;5,60)
	P=0,500		P=0,808	
Инсулин, мкЕд/л	9,1 (5.0;16,4)	11,3 (5,4;18,3)	**21,7 (16,8;75,8)**	**12,6 (11,0;19,1)**
P	P=0,461		**P=0,037**	
HOMA-IR	1,87 (0,81;2,60)	2,17 (0,98;4,20)	10,9 (4,1;19,8)	2,65 (2,2;3,9)
P	P=0,993		P=0,145	
Лептин, нг/л	20,1 (2,8;38,5)	13,3 (1,5;32,0)	35,5 (23,6;97,0)	32,8 (18,2;44,9)
P	P=0,244		P=0,056	
LEP rs7799039 (2548G>A)				
	AA	**AG+GG**	**AA**	**AG+GG**
Глюкоза, ммоль/л	4,58 (4,25;5,13)	5,00 (4,22;5,57)	4,70 (4,40;5,70)	4,93 (4,48;5,10)
P	P_{1-2}=0,155		P_{1-2}=0,560	
HbA1C, %	4,50 (3,90;5,70)	4,90 (4,10;5,70)	**5,20 (4,70;5,85)**	**5,00 (4,70;5,40)**
	P_{1-2}=0,238		**P_{1-2}=0,022**	
Инсулин, мкЕд/л	11,70 (4,40-17,60)	11,05 (5,45-19,30)	19,10 (5,40;23,4)	13,8 (11,1;19,3)
P	P_{1-2}=0,845		P_{1-2}=0,797	
HOMA-IR	2,02 (0,81-4,10)	2,051 (1,032-4,130)	3,30 (1,80;4,30)	3,10 (2,2;4,4)
P	P_{1-2}=0,732		P_{1-2}=0,330	
Лептин, нг/л	**21,6 (5,8-35,0)**	**12,5 (1,4-31,3)**	26,2 (25,8;36,7)	34,2 (18,1;48,5)
P	**P_{1-2}=0,007**		P_{1-2}=0,051	
LEPR rs1137101 (Q223R, 668A>G)						
	GG (1)	**AG (2)**	**AA (3)**	**GG (1)**	**AG (2)**	**AA (3)**
Глюкоза, ммоль/л	4,90 (4,13;5,54)	5,00 (4,40;5,50)	5,00 (4,01;5,60)	4,70 (4,29;5,65)	4,90 (4,46;5,06)	4,96 (4,60;5,10)
P	P=0,939			P=0,753		
HbA1C, %	4,90 (4,10;5,40)	5,05 (4,10;5,70)	4,60 (4,20;5,30)	5,00 (4,90;5,90)	5,00 (4,50;5,60)	5,00 (4,75;5,20)
	P=0,257			P=0,622		
Инсулин, мкЕд/л	9,6 (5,70;17,60)	11,0 (3,9;19,6)	12,0 (6,3;18,3)	13,8 (12,6;23,4)	12,4 (11,1;19,3)	15,6 (10,7;19,3)
P	P_{1-2}=0,926; P_{1-3}=0,302, P_{2-3}=0,247			P=0,833		
HOMA-IR	2,00 (1,03;4,20)	2,27 (0,68;4,31)	1,80 (1,30;4,10)	2,65 (2,50;3,60)	3,00 (1,80;4,10)	3,75 (2,60;4,50)
P	P=0,471			P=0,593		
Лептин, нг/л	14,3 (1,6;32,1)	14,0 (1,4;23,2)	14,15 (1,50;41,90)	26,1 (18,1;38,1)	32,8 (19,0;45,4)	41,9 (20,4;54,9)
P	P=0,673			P=0,550		
LEPR (rs1137100) (K109R,Lys109Arg; A>G)						
	GG (1)	**AG (2)**	**AA (3)**	**GG (1)**	**AG (2)**	**AA (3)**
Глюкоза, ммоль/л	5,00 (3,90;5,60)	5,08 (4,40;5,60)	4,75 (4,08;5,50)	5,00 (4,86;5,10)	4,90 (4,50;5,10)	4,70 (4,28;5,31)
P	P=0,163			P=0,676		
HbA1C, %	5,10 (4,20;5,70)	4,80 (4,20;5,70)	4,90 (4,05;5,50)	5,00 (4,90;5,00)	5,00 (4,40;5,20)	5,05 (4,85;5,85)
	P=0,444			P=0,211		
Инсулин, мкЕд/л	8,0 (5,50;17,00)	11,3 (5,4;19,8)	10,1 (4,3;15,2)	17,4 (12,1;19,3)	11,7 (10,6;20,1)	14,3 (11,1;19,5)

P	P=0,248			P=0,326		
HOMA-IR	1,54 (0,98;2,99)	2,40 (0,81;4,31)	2,00 (1,03;3,30)	3,60 (2,70;4,50)	2,55 (1,71;4,26)	2,80 (2,50;4,50)
P	P=0,081			P=0,443		
Лептин, нг/л	10,1 (1,5;41,9)	12,6 (1,6;21,2)	15,2 (1,6;35,0)	**41,9 (33,9;51,7)**	**32,7 (18,1;45,4)**	**26,1 (15,6;35,5)**
P	P=0,149			**P=0,018** (p_{1-2}=0,614; p_{2-3}=0,165; **p_{1-3}=0,036)**		
MC4R rs17782313 (C/T)						
	CC+CT	**TT**		**CC+CT**	**TT**	
Глюкоза, ммоль/л	4,99 (4,00;5,60)	5,00 (4,31;5,50)		4,95 (4,60;5,10)	4,76 (4,40;5,70)	
P	P_{1-2}=0,418			P_{1-2}=0,365		
HbA1C, %	4,80 (4,10;5,70)	5,00 (4,10;5,60)		5,00 (4,50;5,60)	5,00 (4,80;5,50)	
	P_{1-2}=0,896			P_{1-2}=0,120		
Инсулин, мкЕд/л	11,3 (5,7;15,5)	10,9 (4,3;19,3)		15,9 (11,7;19,3)	11,8 (10,9;19,6)	
P	P_{1-2}=0,996			P_{1-2}=0,475		
HOMA-IR	2,00 (1,06;3,30)	2,15 (0,98;4,13)		3,60 (2,60;4,50)	2,50 (2,20;3,50)	
P	P_{1-2}=0,979			P_{1-2}=0,246		
Лептин, нг/л	14,1 (1,60;32,20)	14,3 (1,50;32,10)		**38,4 (23,6;44,9)**	**26,1 (16,1;43,7)**	
P	P_{1-2}=0,231			**P_{1-2}=0,011**		
POMC rs1042571 (8246C>T)						
	CC+CT	**TT**		**CC+CT**	**TT**	
Глюкоза, ммоль/л	5,20 (4,01;5,61)	5,10 (4,00;5,45)		**4,66 (4,34;4,97)**	**4,97 (4,60;5,40)**	
P	P_{1-2}=0,176			**P_{1-2}=0,024**		
HbA1C, %	4,90 (3,90;5,30)	4,90 (3,90;5,20)		4,90 (4,50;5,60)	5,00 (4,70;5,50)	
	P_{1-2}=0,246			P_{1-2}=0,793		
Инсулин, мкЕд/л	11,6 (4,4;14,2)	11,5 (4,2;12,3)		17,8 (12,4;20,1)	12,6 (11,0;19,3)	
P	P_{1-2}=0,331			P_{1-2}=0,		
HOMA-IR	2,26 (0,81;3,28)	2,44 (0,77;3,12)		3,40 (1,80;4,50)	2,70 (2,40;3,90)	
P	P_{1-2}=0,307			P_{1-2}=0,199		
Лептин, нг/л	15,6 (1,5;30,5)	15,0 (2,3;15,6)		38,4 (23,6;48,5)	31,8 (18,0;41,9)	
P	P_{1-2}=0,709			P_{1-2}=0,997		

Приложение 4

Значения параметров углеводного и энергетического обменов у носителей разных генотипов полиморфизмов генов энергетического обмена в группах монголоидных подростков с нормальной массой тела и с избыточной массой тела/ожирением

Параметр	Контроль			Основная		
FTO rs9939609 (23525A>T)						
	AA (1)	**AT (2)**	**TT (3)**	**AA (1)**	**AT (2)**	**TT (3)**
Глюкоза, ммоль/л	5,10 (4,75;5,45)	5,10 (4,60;5,40)	5,10 (4,60;5,30)	5,30 (4,94;6,00)	5,10 (4,30;5,10)	5,30 (4,90;6,00)
P	P=0,974			P=0,033		
HbA1C, %	**4,10 (3,80;4,80)**	**5,20 (4,30;5,50)**	**5,10 (4,90;5,50)**	**5,20 (3,60;5,70)**	**5,50 (5,20;6,40)**	**5,20 (3,60;5,70)**
	P<0,001 (P_{1-2}<0,001; P_{1-3}<0,001; P_{2-3}=0,981)			**P=0,028 (P_{1-2}=,016; P_{2-3}=0,021;** P_{1-3}=0,764)		
Инсулин, мкЕд/л	**11,1 (9,3;12,5)**	**9,3 (7,5;13,2)**	**9,3 (5,9;11,6)**	13,6 (8,0;20,8)	12,1 (10,2;19,5)	13,6 (8,0;20,8)
P	**P=0,036** (P_{1-2}=0,172; **P_{1-3}=0,035;** P_{2-3}=0,315)			P=0,969		
HOMA-IR	2,01 (1,58;2,51)	2,20 (1,52;2,55)	1,90 (1,27;2,54)	3,47 (2,09;4,71)	2,70 (2,38;2,74)	3,47 (2,10;4,71)
P	P_{1-2}=0,831; P_{1-3}=0,658; P_{2-3}=0,296			P=462		
Лептин, нг/л	7,9 (2,5;18,1)	6,9 (2,5;16,3)	6,6 (1,8;16,5)	30,3 (16,2;34,2)	14,7 (7,1;29,6)	30,3 (16,2;34,3)
P	P_{1-2}=0,603; P_{1-3}=0,544; P_{2-3}=0,858			P=0,232		
FTO rs1421085 (T/C)						
	CC+CT		**TT**	**CC+CT**		**TT**
Глюкоза, ммоль/л	5,10 (4,70;5,40)		5,10 (4,60;5,30)	5,10 (4,60;5,30)		5,40 (4,77;6,00)
P	P_{1-2}=0,482			P_{1-2}=0,103		
HbA1C, %	**5,20 (4,70;5,40)**		**5,00 (4,05;5,30)**	**5,20 (5,20;6,30)**		**5,10 (3,60;5,20)**
	P_{1-2}=0,015			**P_{1-2}=0,027**		
Инсулин, мкЕд/л	9,3 (7,7;13,2)		9,8 (7,8;12,0)	15,3 (11,8;22,6)		10,2 (7,4;15,2)
P	P_{1-2}=0,856			P_{1-2}=0,112		
HOMA-IR	2,18 (1,60;2,53)		1,82 (1,12;2,56)	3,65 (2,70;5,22)		2,80 (1,62;3,74)
P	P_{1-2}=0,298			P_{1-2}=0,305		
Лептин, нг/л	9,5 (2,9;18,1)		6,2 (1,7;16,5)	23,6 (10,6;35,5)		30,3 (16,2;34,2)
P	P_{1-2}=0,310			P_{1-2}=0,508		
FTO rs8050136 (C/A)						
	AA+AC		**CC**	**AA+AC**		**CC**
Глюкоза, ммоль/л	5,10 (4,85;5,40)		5,10 (4,60;5,40)	5,20 (4,60;5,40)		5,10 (4,70;5,80)
P	P_{1-2}=0,502			P_{1-2}=0,647		
HbA1C, %	**4,30 (4,10;5,30)**		**5,10 (4,50;5,50)**	5,40 (4,05;6,00)		5,20 (4,20;6,20)
	P_{1-2}=0,006			P_{1-2}=0,194		
Инсулин, мкЕд/л	10,3 (9,2;13,0)		9,3 (6,8;12,0)	14,2 (11,8;21,9)		12,1 (8,2;20,8)
P	P_{1-2}=0,211			P_{1-2}=0,594		
HOMA-IR	1,84 (1,15;2,41)		2,10 (1,44;2,56)	3,20 (1,56;3,47)		2,81 (2,10;4,71)
P	P_{1-2}=0,501			P_{1-2}=0,890		
Лептин, нг/л	8,7 (4,9;18,7)		6,0 (1,9;16,3)	24,6 (15,2;41,7)		30,2 (15,3;34,2)

P	P_{1-2}=0,226			P_{1-2}=0,845		
LEP rs2167270 (19A>G)						
	AA+AG	**GG**		**AA+AG**	**GG**	
Глюкоза, ммоль/л	5,10 (4,60;5,30)	5,40 (5,00;5,70)		5,10 (4,70;5,80)	4,95 (4,00;5,20)	
P	P_{1-2}=0,049			P_{1-2}=0,392		
HbA1C, %	**5,10 (4,50;5,50)**	**4,30 (4,00;5,10)**		5,20 (4,00;6,20)	5,20 (5,20;5,40)	
	P_{1-2}=0,001			P_{1-2}=0,281		
Инсулин, мкЕд/л	9,6 (7,7;11,4)	9,7 (6,2;13,8)		**12,0 (8,1;20,8)**	**20,5 (16,8;23,2)**	
P	P_{1-2}=0,319			**P_{1-2}=0,041**		
HOMA-IR	1,90 (1,45;2,55)	2,09 (1,34;2,56)		2,81 (1,86;4,71)	3,72 (3,37;4,13)	
P	P_{1-2}=0,858			P_{1-2}=0,056		
Лептин, нг/л	8,2 (1,9;17,8)	6,0 (2,9;12,7)		**30,2 (15,3;33,5)**	**55,5 (11,3;96,6)**	
P	P_{1-2}=0,783			**P_{1-2}=0,042**		
LEP rs7799039 (2548G>A)						
	AA	**AG**	**GG**	**AA**	**AG**	**GG**
Глюкоза, ммоль/л	5,00 (4,80;5,70)	5,10 (4,60;5,34)	4,80 (4,10;5,70)	5,10 (3,90;5,90)	5,20 (4,74;5,90)	5,00 (4,00;5,20)
P	P=0,912			P_{1-2}=0,077		
HbA1C, %	**5,20 (4,50;5,40)**	**5,05 (4,70;5,40)**	**4,10 (3,95;4,40)**	5,20 (2,90;6,70)	5,20 (4,00;6,00)	5,20 (5,00;6,40)
	P<0,001 (p_{1-2}<0,001; p_{2-3}=0,987; **p_{1-3}=0,001)**			P_{1-2}=0,604		
Инсулин, мкЕд/л	**7,7 (5,7;11,9)**	**8,9 (5,8;11,4)**	**11,4 (9,7;13,4)**	11,7 (8,2;30,0)	13,0 (7,4;20,8)	15,3 (11,8;22,6)
P	**P=0,001 (p_{1-2}=0,003;** p_{2-3}=0,894; **p_{1-3}=0,019)**			P_{1-2}=0,687		
HOMA-IR	1,65 (1,22;1,81)	1,88 (1,11;2,54)	2,12 (1,86;2,40)	2,78 (1,86;7,87)	3,16 (1,62;4,71)	2,97 (2,42;3,46)
P	P_{1-2}=0,223			P_{1-2}=0,954		
Лептин, нг/л	**2,5 (1,7;7,9)**	**8,2 (1,7;12,9)**	**10,3 (4,3;27,2)**	25,5 (8,3;104,3)	30,3 (15,3;32,7)	18,0 (15,2;94,7)
P	**P=0,006 (p_{1-2}=0,051;** p_{2-3}=0,334; **p_{1-3}=0,024)**			P_{1-2}=0,901		
LEPR rs1137101 (Q223R, 668A>G)						
	GG (1)	**AG (2)**	**AA (3)**	**GG (1)**	**AG (2)**	**AA (3)**
Глюкоза, ммоль/л	5,20 (4,80;5,50)	5,10 (4,70;5,30)	5,00 (4,50;5,20)	5,20 (5,10;5,70)	5,10 (4,37;5,80)	4,60 (4,20;5,80)
P	P=0,348			P=0,628		
HbA1C, %	**5,30 (4,90;5,50)**	**5,00 (4,30;5,30)**	**4,40 (4,00;5,60)**	5,20 (4,00;5,80)	5,20 (4,75;6,10)	5,80 (4,20;6,80)
	P=0,012 (P_{1-2}=0,078; P_{1-3}=0,034; P_{2-3}=0,152)			P=0,276		
Инсулин, мкЕд/л	9,25 (9,4;13,9)	10,4 (6,9;13,0)	9,85 (9,4;12,2)	15,2 (7,4;22,6)	11,6 (10,0;12,1)	15,3 (14,2;18,3)
P	P=0,472			P=0,459		
HOMA-IR	2,14 (1,45;2,54)	1,79 (1,77;2,58)	1,75 (1,27;1,89)	3,74 (1,68;4,93)	2,78 (2,70;3,03)	2,60 (1,09;4,10)
P	P=0,998			P=0,620		
Лептин, нг/л	9,5 (3,0;16,6)	4,9 (1,7;9,0)	7,6 (3,3;24,9)	30,1 (15,3;16,2)	21,3 (11,8;47,4)	94,7 (30,3;98,5)
P	P=0,054			P=0,313		
LEPR (rs1137100) (K109R,Lys109Arg; A>G)						
	GG (1)	**AG (2)**	**AA (3)**	**GG (1)**	**AG (2)**	**AA (3)**
Глюкоза, ммоль/л	4,70 (4,20;5,20)	5,10 (4,70;5,50)	5,20 (4,80;5,40)	4,25 (3,95;5,20)	5,10 (4,44;5,10)	5,20 (5,10;5,85)
P	P=0,058			P=0,061		
HbA1C, %	**4,30 (4,00;5,10)**	**5,10 (4,70;5,50)**	**5,30 (4,90;5,40)**	6,30 (5,20;6,70)	5,20 (5,20;5,90)	5,20 (3,90;5,80)
	P=0,002 (P_{1-2}=0,008; P_{1-3}=0,001; P_{2-3}=0,438)			P=0,059		

Инсулин, мкЕд/л	**10,9 (9,4;13,9)**	**9,48 (6,10;12,05)**	**9,3 (7,5;11,1)**	16,3 (12,0;20,5)	12,0 (10,0;13,7)	12,6 (7,7;22,3)
P	**P=0,023** (P_{1-2}=0,077; **P_{1-3}=0,020;** P_{2-3}=0,877)			P=0,800		
HOMA-IR	1,82 (1,27;1,90)	1,79 (1,27;2,62)	2,18 (1,65;2,54)	3,72 (2,79;4,10)	2,74 (1,86;3,20)	2,83 (1,68;4,71)
P	P_{1-2}=0,709; P_{1-3}=0,303; P_{2-3}=0,704			P=0,685		
Лептин, нг/л	7,4 (2,5;22,1)	5,2 (2,1;7,9)	10,9 (2,5;18,1)	64,3 (23,2;105,3)	11,8 (7,4;19,4)	30,3 (15,4;34,9)
P	P=0,102			P=0,057		
MC4R rs17782313 (C/T)						
	CC+CT		**TT**	**CC+CT**		**TT**
Глюкоза, ммоль/л	5,10 (4,60;5,40)		5,10 (4,60;5,40)	5,10 (4,60;5,30)		5,30 (4,70;6,00)
P	P_{1-2}=0,936			P_{1-2}=0,250		
HbA1C, %	**5,20 (4,70;5,50)**		**4,90 (4,15;5,30)**	5,20 (5,20;6,00)		5,20 (3,90;6,20)
	P_{1-2}=0,012			P_{1-2}=0,638		
Инсулин, мкЕд/л	9,4 (6,2;11,4)		9,7 (8,9;12,4)	14,2 (8,2;20,8)		11,8 (7,4;20,8)
P	P_{1-2}=0,325			P_{1-2}=0,214		
HOMA-IR	1,82 (1,42;2,57)		2,14 (1,64;2,47)	3,40 (2,23;5,22)		2,83 (1,62;3,74)
P	P_{1-2}=0,970			P_{1-2}=0,218		
Лептин, нг/л	7,3 (1,9;12,9)		6,8 (2,9;18,5)	30,3 (18,0;35,5)		30,1 (15,2;32,7)
P	P_{1-2}=0,366			P_{1-2}=0,822		
POMC rs1042571 (8246C>T)						
	CC+CT	**TT**		**CC+CT**		**TT**
Глюкоза, ммоль/л	4,90 (4,40;5,20)	5,10 (4,60;5,40)		5,10 (4,70;5,40)		5,10 (4,60;5,80)
P	P_{1-2}=0,551			P_{1-2}=0,967		
HbA1C, %	5,10 (5,10;5,30)	5,00 (4,20;5,40)		5,20 (5,20;6,20)		5,20 (4,10;6,00)
	P_{1-2}=0,516			P_{1-2}=0,681		
Инсулин, мкЕд/л	6,3 (5,7;10,0)	9,7 (8,2;12,4)		20,8 (4,47;50,1)		12,1 (9,8;20,8)
P	P_{1-2}=0,225			P_{1-2}=0,521		
HOMA-IR	1,65 (1,11;1,82)	2,12 (1,45;2,56)		3,80 (2,05;8,04)		2,81 (2,10;4,05)
P	P_{1-2}=0,229			P_{1-2}=0,504		
Лептин, нг/л	6,8 (1,9;30,5)	7,3 (2,5;16,6)		30,3 (10,6;30,3)		30,1 (15,3;35,5)
	P_{1-2}=0,224			P_{1-2}=0,721		