

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *MC4R* НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ



© К.Д. Иевлева*, Т.А. Баирова, Е.А. Шенеман, В.В. Бальжиева, Ж.Г. Аюрова, Л.В. Рычкова, Л.И. Колесникова

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Обоснование. Ген рецептора меланокортина 4 (*MC4R*) кодирует информацию об одноименном рецепторе, экспрессируемом в гипоталамусе и участвующем в регуляции массы тела и роста. Данные о вкладе полиморфизма *MC4R rs17782313* противоречивы.

Цель исследования – изучить влияние носительства полиморфизма *MC4R rs17782313* на антропометрические параметры у подростков разных этнических групп: европеоидов и монголоидов, проживающих на территории Сибири.

Методы. В исследование включены 179 подростков европеоидной расы (на примере русских, средний возраст $15,07 \pm 1,25$ лет) и 182 подростка монголоидной расы (на примере бурят, средний возраст $14,71 \pm 1,28$ лет). В группы с избыточной массой тела и ожирением (SDS ИМТ > 1) вошли 89 и 92 подростка, в контрольные группы (SDS ИМТ от -1 до $+1$) – 90 и 90 подростков русской и бурятской национальностей соответственно. Антропометрическое обследование включало измерение роста, массы тела с расчетом ИМТ (индекс массы тела) и SDS ИМТ (коэффициент стандартного отклонения ИМТ), ОТ (объем талии), ОБ (объем бедер). Генотипирование ДНК-образов, выделенных из цельной венозной крови, осуществлялось методом ПЦР в реальном времени. Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 8.0.

Результаты. Расчет отношения шансов показал отсутствие ассоциации рискованного С-аллеля полиморфизма *rs17782313* с избыточной массой тела и ожирением у подростков в выборке русских (22,5% против 17,9%; $OR=1,34$ ($p>0,05$)) и в выборке бурят (29,8% против 24,1%, $OR=1,43$ ($p>0,05$)). Выявлено, что у подростков-носителей С-аллеля бурятской национальности наблюдается более высокий рост в обеих группах (контроль: 162,19 см против 157,26 см; $p=0,019$; основная: 165,24 см против 164,91 см; $p=0,041$), а также увеличение веса в контрольной группе (52,29 кг против 48,05 кг, $p=0,028$).

Заключение. Таким образом, выявлена взаимосвязь полиморфизма *MC4R rs17782313* с ростом и весом у подростков бурятской национальности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; избыточная масса тела; рост; подростки; *MC4R*; европеоиды; монголоиды.

EFFECT OF *MC4R* GENE POLYMORPHISM ON FOOD INTAKE IN ADOLESCENTS WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

© Kseniya D. Ievleva*, Tatyana A. Bairova, Ekaterina A. Sheneman, Varvara V. Balzhieva, Zhanna G. Ayurova, Lubov V. Rychkova, Lubov I. Kolesnikova

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

BACKGROUND: The melanocortin 4 receptor gene (*MC4R*) codes the receptor expressed in the hypothalamus and involved in the regulation of body mass and height. Data on the association of polymorphism *MC4R rs17782313* with anthropometric parameters are contradictory.

AIMS: to study the influence of the carrier of polymorphism *MC4R rs17782313* on the anthropometric parameters in adolescents of different ethnic groups: caucasians and mongoloids living in the Siberia.

MATERIALS AND METHODS: The study included 179 caucasian adolescents (by the example of russians, average age is 15.07 ± 1.25 years) and 182 mongoloid adolescents (by the example of the buryats, the average age is 14.71 ± 1.28 years), 89 and 92 adolescents were included in groups with overweight and obesity (standard deviation (SDS) BMI > 1), in the control groups (SDS BMI from -1 to $+1$) also 90 and 90 adolescents were included in the control groups (SDS BMI from -1 to $+1$) (russian and buryat, respectively). Anthropometric measurements included height, weight with the calculation of BMI and SDS BMI, WC (waist circumference), HC (hip circumference). Genotyping was performed by real-time PCR. Statistical analysis of the results of the study was carried out using the software «STATISTICA 8.0».

RESULTS: We showed no association of the risky C-allele of polymorphism *rs17782313* with overweight and obesity in russian adolescents (22.5% vs 17.9% $OR = 1.34$ ($p > 0.05$)) and in the buryat (29.8% vs 24.1%, $OR = 1.43$ ($p > 0.05$)). It was revealed that adolescent carriers of the C-allele in buryat showed higher growth in both groups (control: 162.19 cm vs 157.26 cm ($p = 0.019$)), the main group: 165.24 cm vs 164.91 cm ($p = 0.041$)), as well as weight gain in the control group (52.29 kg vs 48.05 kg ($p = 0.028$)).

CONCLUSIONS: Thus, the study revealed the relationship of *MC4R rs17782313* polymorphism with height and weight in adolescents of buryat ethnic group.

KEYWORDS: obesity; overweight; adolescents; *MC4R*; food intake.



ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение – это комплексное заболевание, в основе которого лежит взаимодействие факторов среды и генетической предрасположенности. К настоящему моменту ожирением страдают более 30% населения мира (ВОЗ, 2014). Наравне с увеличением количества взрослого населения, страдающего избыточной массой тела и ожирением, наблюдается рост числа детей и подростков с установленными диагнозами ожирения [1, 2, 3].

Вопрос о роли наследственности в формировании ожирения до настоящего времени остается спорным [4]. Описаны независимые локусы, ассоциированные с ожирением и избыточной массой тела (ИМТ). Особое место среди них занимают гены энергетического обмена: ген рецептора меланокортина 4 (MC4R); ген, ответственный за накопление жировой массы (FTO), ген лептина (LEP), ген рецептора лептина (LEPR) и др. [5].

Ген рецептора меланокортина 4 (MC4R) расположен на длинном плече 18 хромосомы (q21.32). Он кодирует информацию о рецепторе MC4R, который экспрессируется в гипоталамусе, в центре, ответственном за контроль аппетита [6]. Наряду с мутациями MC4R, вызывающими моногенные формы ожирения, описаны его полиморфные варианты, ассоциированные с увеличением риска набора массы тела. Одним из наиболее изученных полиморфизмов гена MC4R является вариант rs17782313 (8246C>T). На значимую ассоциацию данного полиморфного локуса с ожирением и в популяции взрослых монголоидов указывает Cheung и соавт. [7], Xi [8] и Wu [9] – у детей монголоидной и европеоидной рас. Во Xi [8] утверждает, что, несмотря на различную распространенность rs17782313 в популяциях, изучаемый полиморфизм оказывает одинаковый эффект на риск развития ожирения у взрослых и детей как в европеоидных, так и в монголоидных выборках. С другой стороны, существуют исследования, опровергающие ассоциацию rs17782313 с развитием ожирения как среди европеоидов, так и среди монголоидов [10, 3].

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования явилось изучить влияние носительства полиморфного локуса MC4R rs17782313 на антропометрические параметры у подростков разных этнических групп: европеоидов и монголоидов, проживающих на территории Сибири.

МЕТОДЫ

Исследование проведено в период с февраля 2015 г. по май 2017 г. на базе клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и с января 2015 г. по апрель 2016 г. на территории 9 из 15 сельских муниципальных районов Республики Бурятия (Баргузинский, Джидинский, Еравнинский, Закаменский, Кабанский, Курумканский, Мухоршибирский, Окинский, Тункинский районы).

Исследование поперечное. Обследовано 258 (Клиника Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека) и 1456 (Республика Бурятия) подростков 11-17 лет, из которых в исследование включены

179 подростков европеоидной расы (на примере русских, средний возраст 15,07±1,25 лет) и 182 подростка монголоидной расы (на примере бурят, средний возраст 14,71±1,28 лет). Национальную принадлежность определяли путем опроса, с выявлением национальности ближайших родственников в третьем поколении.

Проведение исследований одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол №6 от 02.12.2015; протокол №9 от 08.10.2014).

Все подростки в каждой этнической выборке разделены на 2 группы: основные группы составили 89 подростков русской национальности и 92 подростков бурятской национальности с избыточной массой тела и ожирением. В контрольные группы вошли 90 подростков русской национальности и 90 подростков бурятской национальности с нормальной массой тела.

Критерии включения в исследование: возраст 13-17 лет, принадлежность к русской/бурятской национальности, SDS ИМТ (SDS – от англ. standart deviation score – коэффициент стандартного отклонения; ИМТ – индекс массы тела) от -1 до +1 (контрольная группа)/SDS ИМТ>1 (основная группа), наличие информированного согласия обследуемых и их родителей (возраст обследуемых до 14 лет).

Критерии исключения из исследования: возраст менее 13 и более 17 лет, принадлежность к другим национальностям, соблюдение диеты, отсутствие информированного согласия, наличие заболеваний и эндокринной системы (синдром Кушинга, гипотиреоз, гипоталамическое ожирение, ожирение, обусловленное приемом лекарственных препаратов).

Характеристика исследованных групп представлена в таблице 1.

Антропометрическое обследование проводили по общепринятым методикам. Рост и вес оценивались по перцентильным таблицам Cole и соавт. для данного пола и возраста, с последующим расчетом ИМТ и SDS ИМТ (коэффициент стандартного отклонения ИМТ) с помощью компьютерной программы Aukology 1,0 b17 (Pfizer, США). Проводилось измерение обхватных параметров, таких как окружность талии – на уровне пупка (при спокойном дыхании) и окружность бедер – в положении стоя (ноги вместе) на уровне латеральных надмыщелков (вертела) бедренных костей (пальпируются на боковой поверхности бедер).

Лабораторные методы исследования включали в себя молекулярно-генетическое тестирование. Кровь забирали в вакуэты объемом 4,0 мл с ЭДТА-консервантом (K3EDTA). Хранение проводили в морозильной камере при температуре -20°. Экстракцию ДНК проводили из цельной венозной крови коммерческими наборами «ДНК Сорб-Б» («АмплиПрайм», РФ). Амплификация полученных образцов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе «DT-96» (ДНК-Технология, Россия) с использованием наборов реагентов для генотипирования полиморфного локуса MC4R rs17782313 («Тест Ге», Россия).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 8.0. Определение различий частотных характеристик аллелей и генотипов по исследуемым полиморфизмам осуществлялось с использованием критерия

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп подростков

Параметры	Русские, n=179		Буряты, n=182		p
	контроль 1, n=90	основная 2, n=89	контроль 3, n=90	основная 4, n=92	
Возраст, лет	15,29 ±1,261	14,85 ±1,240	14,89 ±1,3349	14,52 ±1,2110	P1-2=0,022 P3-4=0,441
Рост, см	165,40 ±8,648	164,83 ±8,115	159,62 ±8,7354	164,135 ±10,480	P1-2=0,709 P3-4=0,001
Вес, кг	56,67 ±8,292	77,60 ±12,613	50,02 ±7,813	77,46 ±14,091	P1-2<0,0001 P3-4<0,0001
ИМТ, кг/м ²	20,56 ±1,982	28,51 ±4,051	19,54 ±1,438	28,54 ±3,0193	P1-2<0,0001 P3-4<0,0001
SDS ИМТ	0,087 ±0,6162	2,187 ±0,6196	-0,058 ±0,5172	2,234 ±0,4104	P1-2<0,0001 P3-4<0,0001

Хи-квадрат. Для определения степени риска развития избыточной массы тела и ожирения при носительстве рискованной аллели производился расчет отношения шансов (ОШ). Сравнительный анализ исследуемых групп, согласно полученным генотипам, по антропометрическим параметрам и показателям питания (калории, белки, жиры, углеводы) производился непараметрическим методом Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частотные характеристики встречаемости полиморфного локуса MC4R (rs17782313) в исследуемых выборках представлены в таблице 2.

Нами не выявлено значимых различий частот генотипов и аллелей изучаемого полиморфного локуса между группой контроля и группой с избыточной массой тела и ожирением как для европеоидной выборки, так и для монголоидной. Расчет ОШ также не выявил увеличения частоты встречаемости рискованного С-аллеля исследуемого полиморфизма у подростков, страдающих избыточной массой тела и ожирением.

Результаты сравнительного анализа антропометрических параметров у подростков – носителей разных генотипов изучаемых полиморфных локусов представлены в таблице 3. В связи с низкой частотой встречаемости С-аллеля, носители СС и СТ генотипов объединены в одну группу.

По результатам проведенного анализа выявлено, что носители С-аллеля полиморфизма rs17782313 гена MC4R из выборки подростков бурятской национальности име-

ли более высокий рост как в контрольной ($p=0,019$), так и в основной ($p=0,041$) группах. Кроме того, в контрольной группе выявлена значимо более высокая масса тела у носителей С-аллеля ($p=0,028$). При этом в выборке русских не обнаружено значимых ассоциаций полиморфизма rs17782313 с антропометрическими параметрами.

Некоторыми исследователями показано, что носительство С-аллеля полиморфизма rs17782313 у взрослых в большей степени ассоциировано с ИМТ>30 кг/м² [11]. В нашей выборке подростков с избыточной массой тела и ожирением ИМТ>30 кг/м² выявлен у 31 человека, из них 12 человек являлись носителями С-аллеля (38,8%), тогда как подростки с ИМТ<30 кг/м² составили 59 человек, из которых 26 являлись носителями С-аллеля (44,1%). Значимых различий частоты носительства полиморфизма rs17782313 у подростков с избыточной массой тела и ожирением между группой с ИМТ>30 кг/м² и группой с ИМТ<30 кг/м² не выявлено ($p=0,781$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Регуляция энергетического обмена и массы тела представляет собой сложный процесс с вовлечением различных систем и тканей организма человека. Особую роль в регуляции обмена энергии занимает гипоталамус, где располагаются центры контроля аппетита и насыщения. Они представлены двумя пулами нейронов. Один пул нейронов продуцирует нейропептид Y (НПУ) и агути-подобный белок (АПБ), другой пул клеток – проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ) [12].

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма MC4R (rs17782313) в исследуемых группах.

	Русские		Буряты	
	контроль, n=89	основная, n=91	контроль, n=89	основная, n=89
СС, %	1 (1,1)	3 (3,3)	2 (2,3)	4 (4,5)
СТ, %	30 (33,7)	35 (38,5)	39 (43,8)	45 (50,6)
ТТ, %	58 (65,2)	53 (58,2)	48 (53,9)	40 (44,9)
С, %	17,9%	22,5%	24,1%	29,8%
p	P _{генотипы} = 0,452 P _{аллели} = 0,443 OR = 1,34 (p > 0,05)		P _{генотипы} = 0,402 P _{аллели} = 0,393 OR = 1,43 (p > 0,05)	

Сокращения: С – цитозин; Т – тимин; OR - от англ. odds ratio - отношение шансов.

Таблица 3. Антропометрические параметры подростков – носителей разных генотипов полиморфизма MC4R (rs17782313)

Параметр	контроль		основная	
	СС+СТ (1)	ТТ (2)	СС+СТ (1)	ТТ (2)
Русские				
Рост, см	166,822±8,8438	164,529±8,2157	165,236±7,8799	64,9096±8,3739
p	P ₁₋₂ =,3636		P ₁₋₂ =0,945	
Вес, кг	58,329±8,712	56,053±7,829	77,35±12,5815	79,653±12,005
p	P ₁₋₂ =0,3075		P ₁₋₂ =0,239	
ИМТ, кг/м ²	20,8061±1,7236	20,569±2,154	28,39±4,0419	29,163±3,851
p	P ₁₋₂ =0,617		P ₁₋₂ =0,208	
SDS ИМТ	0,1406±0,6407	0,126±0,638	2,1365±0,639	2,3144±0,547
p	P ₁₋₂ =0,987		P ₁₋₂ =0,204	
ОТ, см	71,225±6,1303	68,7586±6,6492	87,052±9,700	89,451±10,472
p	P ₁₋₂ =0,179		P ₁₋₂ =0,957	
ОБ, см	91,35±6,716	89,42±9,681	102,0789±9,892	100,990±15,283
p	P ₁₋₂ =0,368		P ₁₋₂ =0,731	
ОТ/ОБ	0,78±0,054	0,78±0,173	0,8557±0,0880	0,9106±0,2332
p	P ₁₋₂ =0,160		P ₁₋₂ =0,377	
Буряты				
Рост, см	162,1928±9,4546	157,266±7,187	165,236±7,8799	164,9096±8,3739
p	P ₁₋₂ =0,019		P ₁₋₂ =0,041	
Вес, кг	52,2907±8,38313	48,048±6,5329	77,35±12,581	79,653±12,005
p	P ₁₋₂ =0,028		P ₁₋₂ =0,598	
ИМТ	19,717±1,4235	19,434±1,431	28,3934±4,041	29,1638±3,8517
p	P ₁₋₂ =0,447		P ₁₋₂ =0,157	
SDS ИМТ	-0,0416±0,556	-0,038±0,5363	2,239±0,4000	2,286±0,355
p	P ₁₋₂ =0,826		P ₁₋₂ =0,740	
ОТ, см	64,785±7,192	62,816±6,814	88,245±8,8795	87,468±9,09734
p	P ₁₋₂ =0,201		P ₁₋₂ =0,510	
ОБ, см	86,107±5,7884	82,82±8,0665	96,653±9,860	97,676±10,255
p	P ₁₋₂ =0,593		P ₁₋₂ =0,521	
ОТ/ОБ	0,7519±0,063	0,7592±0,0545	0,918±0,0055	0,900±0,0805
p	P ₁₋₂ =0,667		P ₁₋₂ =0,144	

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; SDS – коэффициент стандартного отклонения; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер.

ПОМК – прогормон, кодирующий в составе своей аминокислотной последовательности несколько пептидов, ни один из которых в составе белка-предшественника не активен. Биологическая активность проявляется после расщепления ПОМК в зависимости от конкретных стимулов и места трансдукции: аденокортикотропный гормон (АКТГ) и γ -МСГ (γ -меланоцитстимулирующий гормон) – в передней доле гипофиза; кортикотропиноподобный пептид, бета-эндорфин, гамма-ЛПГ и α -МСГ (α -меланоцитстимулирующий гормон) – в промежуточной доле гипофиза [13].

Расщепление ПОМК в гипоталамусе регулируется в соответствии с энергетической потребностью. Эта регуляция опосредуется лептином жировой ткани. Лептин является частью петли обратной связи: жировая ткань продуцирует его как гуморальный сигнал, интенсив-

ность которого пропорциональна количеству жировой ткани. Сигналы лептина улавливаются и трансдуцируются ПОМК-ергическими нейронами, запускающими расщепление ПОМК до вышеописанных биоактивных пептидов – меланокортинов.

Функции меланоцитстимулирующего гормона опосредуются через рецепторы меланокортина (MCR). Семейство MCR состоит из пяти классов G-белковых рецепторов: MC1R – MC5R, которые экспрессируются в разных органах и тканях. Экспрессия MC4R широко распространена в ЦНС: таламусе, гипоталамусе, стволе мозга и коре головного мозга, что определяет плеiotропность МСГ [14]. Ключевую роль в регуляции потребления пищи играют MC4R, расположенные на нейронах паравентрикулярных ядер гипоталамуса [15]. Таким образом, MC4R активизируется α -МСГ, который образуется из его пред-

шественника – ПОМК в результате активации рецепторов лептина, определяя MC4R как важное звено лептин-меланокортиновой регуляции потребления пищи [6].

Мутации в гене MC4R являются наиболее частой причиной развития несиндромального моногенного ожирения. Полиморфные локусы MC4R ассоциированы с развитием мультифакторных форм ожирения [16]. Одним из наиболее изученных является полиморфный локус rs17782313, однако данные о частоте встречаемости рискованного С-аллеля и его вкладе в формирование избыточной массы тела/ожирения противоречивы. Rotter I. и соавт. [17], по результатам обследования 272 мужчин-европеоидов в возрасте 50-75 лет не выявили взаимосвязи rs17782313 с массой тела. Не было выявлено данной закономерности и в ходе исследования детей и подростков в Пекине [18].

Loos и соавт. (2009), по результатам мета-анализа 77 228 взрослых и 5988 детей в возрасте от 7 до 11 лет, проживающих в Европе, описывают высокую частоту встречаемости рискованного С-аллеля как у детей и подростков, так и у взрослых. При этом вклад данного локуса у детей в 2 раза выше, чем у взрослых [16], достигая максимума в 15-20 лет и постепенно ослабевая в последующие возрастные периоды, но сохраняя тенденцию в 53 года [19]. По данным сотрудников Harvard School of Public Health (США), обследовавших женщин с сахарным диабетом в возрасте 54,1±6,7 лет, каждый С-аллель связан с увеличением ИМТ на 0,34 кг/м, окружности талии – на 0,73 см [20]. Уникальное близнецовое исследование, включающее 1890 детей и подростков двух расовых выборок (европеоидов и негроидов), проведено Gaifen Liu и соавт. (2010) в Огае (США) [21], по окончании которого авторы сообщили о сопоставимости их результатов с данными [16]: каждая рискованная С-аллель увеличивала вес тела на 2,45 кг, а окружность талии – на 1,6 см, и, как отметили авторы, выявленные закономерности характерны для представителей обеих рас. Во Xi и соавт. [8] на основании метаанализа, включавшего более 300 000 респондентов из 61 исследования, указывает на наличие дифференцированного вклада rs17782313 у представителей разных рас. Если для европеоидов ОШ=1,18 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,21), для жителей Восточной Азии ОШ=1,24 (95% ДИ 1,14–1,34), то для африканцев ОР=1,00, 95% ДИ 0,86–1,16).

Corella и соавт. в выборке взрослых испанцев продемонстрировали увеличение веса на 0,60 кг на каждую рискованную С-аллель (95% ДИ 0,17–1,03) и роста – на 0,3 см на каждую рискованную С-аллель (95% ДИ 0,01–0,05), не выявив при этом различий частотных характеристик встречаемости рискованного С-аллеля у пациентов с ожирением в сравнении с респондентами с нормальной массой тела [22]. По результатам представленного исследования частота встречаемости рискованного С-аллеля высока и составляет 17,9% - в выборке подростков-европеоидов без избыточной массы тела/ожирения и 24,1% - в выборке подростков-монголоидов без избыточной массы тела/ожирения. Распространенность С-аллеля в выборках подростков с нормальным весом (SDS ИМТ от -1 до +2) не отличается от частоты С-аллеля в выборках подростков с избыточной массой тела/ожирением (SDS ИМТ>1) в обеих этнических группах: 22,5% и 29,8% соответственно (p=0,44; p=0,39). По результатам сравнительного анали-

за антропометрических параметров у подростков группы контроля и подростков с избыточной массой тела/ожирением в обеих этнических выборках показано, что большую массу тела имели подростки-монголоиды-носители С-аллеля группы контроля (162,1928±9,4546 см против 157,266±7,187 см, p=0,019). Наряду с этим, как в данной выборке, так и в выборке подростков с избыточной массой тела/ожирением носители С-аллеля имели выше ростовые показатели: в группе контроля - 52,29±8,38 кг против 48,05±6,53 кг (p=0,028), в группе подростков с избыточной массой тела/ожирением - 77,35±12,58 кг против 79,65±12,01 кг (p=0,041). Для подростков русской выборки данной зависимости не выявлено. Вместе с тем Loos и соавт. сообщают о наличии взаимосвязи С-аллеля rs17782313 с более высоким ростом у подростков-европеоидов [16].

Основными функциями рецептора меланокортинстимулирующего гормона 4 (MC4R) являются контроль веса тела и регуляция пищевого поведения [23]. Однако центральные MC4-рецепторы могут быть также вовлечены в регуляцию других эффектов меланокортина. Исследования с использованием генетически модифицированных мышей демонстрируют развитие раннего тяжелого ожирения, вызванного гиперфагией и снижением энергетических затрат, в сочетании с увеличением линейного роста, высокой плотностью костей и повышенными уровнями холестерина [24-28].

Накопленные факты взаимосвязи роста и носительства полиморфного локуса гена рецептора MC4R как в эксперименте, так и в клинической практике до настоящего времени не получили объяснения. Одним из вероятных механизмов является снижение обусловленной ожирением супрессии соматотропина под действием недостаточности MC4R [29]. Соматотропин является анаболическим гормоном, активизирующим биосинтез белка, гликогена, ДНК и ускоряющим мобилизацию жиров из депо с распадом жирных кислот. Синтезируется данный гормон в передней доле гипофиза. Основными регуляторами синтеза соматотропина являются соматотропин-релизинг-фактор (СТГФ) и соматостатин, которые вырабатываются гипоталамусом [30].

Показано, что ожирение и гиперфагия приводят к супрессии соматотропина [31]. При этом имеются данные о том, что недостаточная функция рецепторов MC4R способствует восстановлению выработки соматотропина при ожирении [29]. В Исследовании 4537 индийских детей (средний возраст 10-11 лет) обнаружено, что у 106 детей с мутациями, приводящими к снижению функции MC4R, наблюдалось увеличение роста в среднем на 1,5 см в сравнении с детьми без мутации [32]. Увеличение роста также наблюдалось у подростков и взрослых, страдающих моногенными формами ожирения с ранней манифестацией, обусловленной носительством мутаций гена MC4R. При этом измерение колебаний уровня гормона роста у лиц с ожирением, обусловленным мутацией MC4R, в сравнении с контрольной группой мультифакторного ожирения показало значимую корреляцию носительства мутации с увеличением экспрессии соматотропина до 85% нормы здоровых людей без ожирения [29]. При этом экспериментальное исследование Tan H.Y. et al. показало, что у мышей с таргетной делецией в гене MC4R, приводящей к его недостаточности,

не выявлено прямой зависимости между уровнями экспрессии MC4R и соматотропина. Показано, что у этих мышей наблюдалось ускорение линейного роста под действием гиперфагии, но не увеличение уровня соматотропина, что говорит о независимом от соматотропина влиянии недостаточности MC4R на линейный рост. Однако механизм данного влияния не установлен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, это первое исследование ассоциации носительства полиморфного локуса MC4R rs17782313 с избыточной массой тела и ожирением в выборках подростков русской и бурятской национальностей, проживающих на территории Восточной Сибири. Нами не выявлена значимая ассоциация данного полиморфизма

с избыточной массой тела и ожирением, однако обнаружена взаимосвязь с ростом и весом у подростков бурятской национальности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственной темы «Кардиометаболические нарушения у детей и подростков как патогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска» (0542-2014-0002).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Ожирение у подростков в России // *Терапевтический архив*. – 2007. – №10. – С.28-32. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA. Ozhirenie u podrostkov v Rossii. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007;(10):28–32. (In Russ.)]
2. Бальжиева В.В., Байрова Т.А., Рычкова Л.В., и др. Этногенетические аспекты ожирения у детей и подростков // *Вопросы детской диетологии*. – 2017. – Т.15. – №5. – С.29-34. [Balzhieva VV, Bairova TA, Rychkova LV, et al. Ethnogenetic aspects of obesity in children and adolescents. *Vopr Det Dietol*. 2017;15(5):29–34. (In Russ.)] doi: 10.20953/1727-5784-2017-5-29-34
3. Liu G, Zhu H, Dong Y, et al. Influence of common variants in FTO and near INSIG2 and MC4R on growth curves for adiposity in African- and European-American youth. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(6):463–473. doi: 10.1007/s10654-011-9583-4
4. Байрова Т.А., Шенеман Е.А., Рычкова Л.В., Иевлева К.Д. Ген FTO и его роль в развитии ожирения и избыточной массы тела у детей Т.А. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2017. – Т.96. – №4. – С.186-193. [Bairova TA, Sheneman EA, Rychkova L V, Ievleva KD. FTO gene and its role in development of obesity and excessive body weight in children. *Pediatr J named after GN Speransky*. 2017;96(4):186–193 (In Russ.)] doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-186-193
5. Gahagan S. Overweight and obesity. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 47.
6. Hinney A, Volckmar A-L, Knoll N. Melanocortin-4 Receptor in Energy Homeostasis and Obesity Pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;114:147–191. doi: 10.1016/B978-0-12-386933-3.00005-4
7. Cheung CY, Tso AWK, Cheung BM, et al. Obesity Susceptibility Genetic Variants Identified from Recent Genome-Wide Association Studies: Implications in a Chinese Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1395–1403. doi: 10.1210/jc.2009-1465
8. Xi B, Chandak GR, Shen Y, et al. Association between Common Polymorphism near the MC4R Gene and Obesity Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45731. doi: 10.1371/journal.pone.0045731
9. Wu L, Xi B, Zhang M, et al. Associations of Six Single Nucleotide Polymorphisms in Obesity-Related Genes With BMI and Risk of Obesity in Chinese Children. *Diabetes*. 2010;59(12):3085–3089. doi: 10.2337/db10-0273
10. Ievleva K, Bairova T, Sheneman E, Kolesnikova L. Carriers of mc4r rs17782313 in female adolescents with overweight and obesity. *Acta Paediatr*. 2017;106(S470):27–28. doi: 10.1111/apa.14094
11. Srivastava A, Mittal B, Prakash J, et al. Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] Polymorphisms with Obesity in Northern India. Mittal B, ed. *Oman Med J*. 2014;29(2):114–118. doi: 10.5001/omj.2014.28
12. Dardeno TA, Chou SH, Moon H-S, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(3):377–393. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.06.002
13. Smith AJ, Funder JW. Proopiomelanocortin Processing in the Pituitary, Central Nervous System, and Peripheral Tissues. *Endocr Rev*. 1988;9(1):159–179. doi: 10.1210/edrv-9-1-159
14. Yang Y. Structure, function and regulation of the melanocortin receptors. *Eur J Pharmacol*. 2011;660(1):125–130. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.12.020.
15. Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol hepatol (NY)*. 2007;3(11):856–63.
16. Loos RJF, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008;40(6):768–775. doi: 10.1038/ng.140
17. Rotter I, Skonieczna-Zydecka K, Kosik-Bogacka D, et al. Relationships between FTO rs9939609, MC4R rs17782313, and PPARγ rs1801282 polymorphisms and the occurrence of selected metabolic and hormonal disorders in middle-aged and elderly men – a preliminary study. *Clin Interv Aging*. 2016;11(6):1723–1732. doi: 10.2147/CIA.S120253
18. Song J-Y, Song Q-Y, Wang S, et al. Physical Activity and Sedentary Behaviors Modify the Association between Melanocortin 4 Receptor Gene Variant and Obesity in Chinese Children and Adolescents. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170062. doi: 10.1371/journal.pone.0170062
19. Hardy R, Wills AK, Wong A, et al. Life course variations in the associations between FTO and MC4R gene variants and body size. *Hum Mol Genet*. 2010;19(3):545–552. doi: 10.1093/hmg/ddp504
20. Liu G, Zhu H, Lagou V, et al. Common Variants Near Melanocortin 4 Receptor Are Associated with General and Visceral Adiposity in European- and African-American Youth. *J Pediatr*. 2010;156(4):598–605.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.037
21. Corella D, Ortega-Azorín C, Sorlí JV, et al. Statistical and Biological Gene-Lifestyle Interactions of MC4R and FTO with Diet and Physical Activity on Obesity: New Effects on Alcohol Consumption. *PLoS One*. 2012;7(12):e52344. doi: 10.1371/journal.pone.0052344
22. Adan RAH, Tiesjema B, Hillebrand JG, et al. The MC4 receptor and control of appetite. *Br J Pharmacol*. 2006;149(7):815–827. doi: 10.1038/sj.bjpp.0706929
23. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted Disruption of the Melanocortin-4 Receptor Results in Obesity in Mice. *Cell*. 1997;88(1):131–141. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81865-6
24. Marsh DJ, Hollopeter G, Huszar D, et al. Response of melanocortin-4 receptor-deficient mice to anorectic and orexigenic peptides. *Nat Genet*. 1999;21(1):119–122. doi: 10.1038/5070
25. Ghamari-Langroudi M, Digby GJ, Sebag JA, et al. G-protein-independent coupling of MC4R to Kir7.1 in hypothalamic neurons. *Nature*. 2015;520(7545):94–98. doi: 10.1038/nature14051

26. Morgan DA, McDaniel LN, Yin T, et al. Regulation of Glucose Tolerance and Sympathetic Activity by MC4R Signaling in the Lateral Hypothalamus. *Diabetes*. 2015;64(6):1976-1987. doi: 10.2337/db14-1257
27. Balthasar N, Dalggaard LT, Lee CE, et al. Divergence of Melanocortin Pathways in the Control of Food Intake and Energy Expenditure. *Cell*. 2005;123(3):493-505. doi: 10.1016/j.cell.2005.08.035
28. Martinelli CE, Keogh JM, Greenfield JR, et al. Obesity due to Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Deficiency Is Associated with Increased Linear Growth and Final Height, Fasting Hyperinsulinemia, and Incompletely Suppressed Growth Hormone Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E181-E188. doi: 10.1210/jc.2010-1369
29. Devesa J, Almengló C, Devesa P. Multiple Effects of Growth Hormone in the Body: Is it Really the Hormone for Growth? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2016;9:47-71. doi: 10.4137/CMED.S38201
30. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes*. 1999;23(3):260-7. 1999;23(3):260-271. doi: 10.1038/SJ.IJO.0800807
31. Thearle MS, Muller YL, Hanson RL, et al. Greater Impact of Melanocortin-4 Receptor Deficiency on Rates of Growth and Risk of Type 2 Diabetes During Childhood Compared With Adulthood in Pima Indians. *Diabetes*. 2012;61(1):250-257. doi: 10.2337/db11-0708
32. Tan HY, Steyn FJ, Huang L, et al. Hyperphagia in male melanocortin 4 receptor deficient mice promotes growth independently of growth hormone. *J Physiol*. 2016;594(24):7309-7326. doi: 10.1113/JP272770

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Иевлева Ксения Дмитриевна**, аспирант [Kseniya D. Ievleva, MD, postgraduate student];
Россия, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д.16 [address: 16 Timiryazeva street, 664003 Irkutsk, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>; eLibrary SPIN: 2743-9932; e-mail: asiy91@mail.ru

Баирова Татьяна Ананьевна, д.м.н. [Tatyana A. Bairova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 2039-3728;
e-mail: tbairova38@mail.ru

Шенеман Екатерина Алексеевна, аспирант [Ekaterina A. Sheneman, MD, postgraduate student];
eLibrary SPIN: 4430-5315; e-mail: sheneman@bk.ru

Бальжиева Варвара Владимировна, аспирант [Varvara V. Balzhieva, MD, postgraduate student];
e-mail: varvara.balzhieva@yandex.ru

Аюрова Жанна Гармаевна, аспирант [Zhanna G. Ayurova, MD, postgraduate student];
e-mail: zhanna.irk@mail.ru

Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., профессор [Lubov V. Rychkova, MD, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>; eLibrary SPIN: 1369-6575; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., профессор [Lubov I. Kolesnikova, MD, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>; eLibrary SPIN: 1584-0281; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Шенеман Е.А., Бальжиева В.В., Аюрова Ж.Г., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И.
Влияние полиморфизма гена MC4R на антропометрические параметры у подростков с избыточной массой тела
и ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т.16. — №2. — С.22-28. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9680>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ievleva KD, Bairova TA, Sheneman EA, Balzhieva VV, Ayurova ZG, Rychkova LV, Kolesnikova LI. Effect of MC4R gene polymorphism on food intake in adolescents with overweight and obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):22-28. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9680>