

# Однонуклеотидные полиморфизмы гена адипонектина и их связь с показателями адипонектинемии у детей с разными формами ожирения



**А.В. Солнцева**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

**Цель работы** — определить гендерную частоту встречаемости генотипов -11391A/G и -11377C/G гена адипонектина (AdipoQ) и установить их взаимосвязь с сывороточным содержанием адипонектина у детей с разными формами ожирения.

**Материалы и методы.** Проведено генотипирование по полиморфному локусу -11391A/G и -11377C/G промоторной области гена адипонектина у 238 детей с нормальной массой тела, 298 детей с разными формами ожирения и у их родителей (182 матери и 71 отец). У детей определены показатели адипонектина методом иммуносорбентного анализа с ферментной меткой.

**Результаты и обсуждение.** Установлено достоверное различие частоты встречаемости генотипов G-11391A AdipoQ у детей с нормальной массой тела и ожирением ( $\chi^2 = 21,76$ ;  $p = 0,001$ ). У 97,5 % детей с ранним ожирением выявлен генотип -11391GG ( $\chi^2 = 4,47$ ;  $p < 0,05$ ). Отмечено наличие достоверно более высокой частоты -11377G-аллеля гена адипонектина, связанной с пониженной промоторной активностью гена, у девочек с ранним ожирением в сравнении с девочками ( $\chi^2 = 4,22$ ;  $p = 0,05$ ) и мальчиками ( $\chi^2 = 3,89$ ;  $p = 0,05$ ) контрольной группы. Выявлены различия частоты генотипов C-11377G гена адипонектина между группами девочек с нормальной массой тела и ранним ожирением ( $\chi^2 = 4,13$ ;  $p = 0,05$ ).

**Выводы.** Установлено различие частоты распределения генотипов -11391A/G и -11377 C/G гена адипонектина у детей с нормальной массой тела и с ранним началом ожирения.

**Ключевые слова:** детское ожирение, адипонектин, полиморфизм гена AdipoQ.

В современной концепции генеза детского ожирения значимую роль придают адипонектину — гормону, секретлируемому белой жировой тканью. Концентрация этого гормона при ожирении парадоксально снижена в сравнении с повышенными уровнями других адипокинов, например лептина и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [7, 14]. Установлено уменьшение содержания адипонектина на каждую единицу повышения индекса массы тела (ИМТ) на 8,1 % у мальчиков, на 11,2 % — у девочек ( $p < 0,0001$ ) [21]. У детей с ожирением выявлена отрицательная корреляция содержания адипонектина с показателями возраста, роста, массы тела, окружности талии, содержанием висцеральной жировой ткани [6].

В настоящее время опубликованы противоречивые результаты исследований связи показателей адипонектина и маркеров метаболического синдрома в детской популяции. Так, в работе A. Bottner (2004) отмечена достоверная корреляция значений адипонектина с составляющими метаболического синдрома: отрицательная — с индексом инсулинорезистентности (ИР) НОМА-ИР, показателями C-пептида, мочевой кислоты; положительная — с индексом чувствительности к инсулину, уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [10]. В исследовании F. Vacha (2004) подтверждена положительная связь содержания адипонектина с показателями ЛПВП, периферической и печеночной чувствительности к

Статья надійшла до редакції 2 червня 2014 р.

инсулину; и отрицательная — с уровнем проинсулина натошак и соотношением проинсулин/инсулин [8]. Отмечена корреляция концентраций адипонектина с ИМТ ( $r = -0,385$ ;  $p < 0,001$ ), логарифмом НОМА-ИР ( $r = -0,397$ ;  $p < 0,001$ ), инсулином ( $r = -0,3381$ ;  $p < 0,001$ ). Выявлено достоверное различие содержания адипонектина у детей с сахарным диабетом (СД) 2 типа и группы контроля ( $p < 0,001$ ) [13]. В работе V. Beauloye (2007) адипонектин рассматривается в качестве раннего маркера атеросклероза при детском ожирении [9]. Напротив, по результатам исследования Z. Punthakee (2006) не установлено непосредственного влияния адипонектина на маркеры ИР (базальный уровень инсулина, НОМА-ИР) у детей [21].

В общей популяции большинство случаев ожирения является полигенным заболеванием [4, 12, 19, 26]. Максимальное число доказательств имеют связанные с ожирением маркерные гены, относящиеся к следующим группам:

- ассоциация с ИМТ, ожирением: ACE; DRD4; AdipoQ; ADRB2; BDNF; COMT; CYP11B2; ENPP1; ESR1; ESR2; FOXC2; GAD2; GHRHR; HTR2C; LEP; PPARG; SERPINE1; VDR;
- ассоциация с фенотипами распределения жира: AR; ACE; AdipoQ; ADRB2; APOA2; COMT; FABP2; UCP1; LEPR; LIPC; MTP PLIN; GFPT1; PPARG;
- ассоциация с изменениями массы тела: ADRB1; AdipoQ; APOA5; LEPR; MC4R; NMB; PPARG;
- ассоциация с ожирением и СД 2 типа: IL-6; PPARG; FHO- $\alpha$ ; RETN [12].

Представляет практический интерес изучение полиморфных аллелей гена адипонектина (AdipoQ) — кандидата при полигенном варианте развития ожирения и связи с показателями метаболического статуса. В исследовании A. Morandi (2010) выявлено повышение риска развития детского ожирения и связанной с ним ИР при наличии -11391G/A полиморфизма (rs17300539) в 5'-нетранслируемой области AdipoQ [17]. Более высокое содержание адипонектина в сыворотке крови европейцев установлено у носителей -11391A-аллеля [17]. Полиморфизм -11377C/G (rs266729) в области промотора AdipoQ локализован в сайте связывания фактора транскрипции SP1. Известно, что гуанин препятствует успешному связыванию и снижает промоторную активность гена AdipoQ [14]. При обследовании когорты из 1306 здоровых европейцев установлена достоверно большая толщина комплекса интима-медиа у носителей -11377G-аллеля AdipoQ при отсутствии корреляции с показателями адипонектинемии [18]. Установлены пониженные концентрации адипонектина плазмы у гомозигот -11391G-аллеля в сравнении с носителями -11391A-аллеля [15].

**Цель работы** — определить гендерную частоту встречаемости генотипов -11391A/G и -11377C/G гена адипонектина и оценить взаимосвязь с

сывороточным содержанием адипонектина у детей с разными формами ожирения.

## Материалы и методы

В анализируемую выборку включены 536 детей в возрасте от 5,5 до 17,2 года, обследованных в 2010–2013 гг. на базе городского детского эндокринологического центра г. Минска. Детей с нормальной массой тела (ИМТ менее 85-й перцентили для возраста и пола, контрольная группа) было 238; с ожирением (ИМТ более 97-й перцентили для возраста и пола, основная группа) — 298. В основной группе отдельно выделены пациенты с ранней манифестацией ожирения (от 0 до 7 лет) (средний возраст  $(5,2 \pm 0,3)$  года; ИМТ  $(21,84 \pm 0,57)$  кг/м<sup>2</sup>) и морбидной формой заболевания (ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>, средний возраст  $(15,6 \pm 1,6)$  года; ИМТ  $(39,7 \pm 4,3)$  кг/м<sup>2</sup>) [2]. В исследование включены родители детей с ожирением, которые дали согласие на участие в обследовании (182 матери и 71 отец).

Проведены измерения антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии), уровней систолического и диастолического артериального давления. Антропометрию выполняли по стандартной методике, точность составляла до 0,1 см для роста и окружности талии, до 0,1 кг для массы тела. Рассчитан ИМТ (в кг/м<sup>2</sup>) с последующей оценкой полученных значений по перцентильным таблицам в соответствии с возрастом и полом, принятым в Республике Беларусь [5]. Для гормонального исследования сыворотка была получена путем центрифугирования утренних образцов крови и сохранялась в замороженном виде не более 4-х месяцев. Показатели адипонектина (EIA-4177) определяли с помощью иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA), основанного на принципе «сэндвич», используя наборы DRG Diagnostics (США).

В лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси проведено генотипирование по полиморфному локусу -11391A/G и -11377C/G промоторной области гена адипонектина детей и родителей обследуемой выборки. Для определения наличия различий по полу, формам заболевания выполнено сравнение частоты вариантов генотипа по изученным полиморфным локусам гена адипонектина в выделенных группах детей с ожирением, их родителей и контроля.

При проведении ДНК-диагностики (метод ПЦР–ПДРФ) материалом исследования служили пятна крови, нанесенные на фильтровальную бумагу и высушенные при комнатной температуре. Анализ первичных нуклеотидных последовательностей и подбор праймеров для проведения ПЦР выполняли с помощью программы Gene Runner (Version 3,0). На основании анализа пер-

вичной нуклеотидной последовательности (NCBI Reference Sequence: NC\_000003.11) были подобраны следующие пары праймеров:

- AdipoQ F 5' GTTGGTGCTGGCATCCTAAG 3';
- R5'GCCTGGAGAACTGGAAGCTG 3'.

Метод ПЦР использовали со специфическими праймерами и проводили на амплификаторах MyCycler и MJmini. ПДРФ-анализ амплифицированных фрагментов осуществляли с применением эндонуклеаз фирмы Fermentas (Литва). Детекцию результатов проводили при электрофорезе в 6 % полиакриламидном неденатурирующем геле. Размер фрагментов определяли, сопоставляя их положение на геле с положением маркерных полос pUC19/MspI (РФ). Детекцию результатов электрофоретического разделения фрагментов осуществляли в УФ свете (длина волны 312 нанометр) с помощью трансиллюминатора Vilber Lourmat (Франция), результаты фиксировали на цифровую камеру Nikon 2100.

Для генотипирования -11391G/A полиморфизма промоторной области гена адипонектина ПЦР фрагмент размером 201 пара оснований (п. о.) подвергали эндонуклеазной обработке MspI (рис. 1). В случае гуанина в исследуемом локусе сайт узнавания ферментом сохранялся с образованием двух фрагментов длиной 70 и 130 п. о.

Для генотипирования -11377C/G полиморфизма промоторной области гена адипонектина (AdipoQ) ПЦР фрагмент размером 201 п. о. подвергали эндонуклеазной обработке CfoI (рис. 2). Сайт узнавания ферментом сохранялся в случае гуанина в исследуемом локусе и детектировались два фрагмента длиной 87 и 114 п. о.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета SPSS 16.0. Количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения ( $m$ ) и среднего квадратического отклонения ( $SD$ ) или в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $LQ-UQ$ ). С

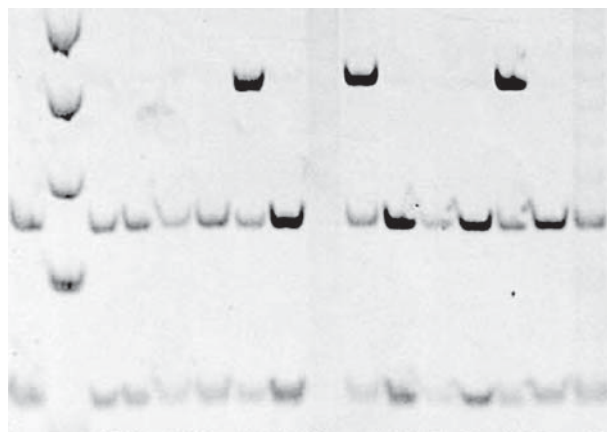


Рис. 1. Образец генотипирования -11391G/A полиморфизма промоторной области гена адипонектина (AdipoQ)

целью сравнения различий средних использовали t-критерий Стьюдента, F-критерий, однофакторный дисперсионный анализ для параметрических переменных; для непараметрических — U-критерий Манна–Уитни и H-критерий Краскала–Уоллеса [1, 3]. Взаимосвязь между основными показателями оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Распределение частот генотипов по изученным полиморфным локусам промоторной области гена адипонектина детей и родителей обследованной выборки представлено в табл. 1.

По результатам нашего исследования установлено достоверное различие частоты встречаемости генотипов G-11391A AdipoQ у детей с нормальной массой тела и ожирением по полу ( $\chi^2 = 21,76$ ;  $p = 0,001$ ). Генотип -11391AA отмечен у 66,7 % девочек контрольной группы и у 33,3 % девочек с ожирением и не зарегистрирован у мальчиков.

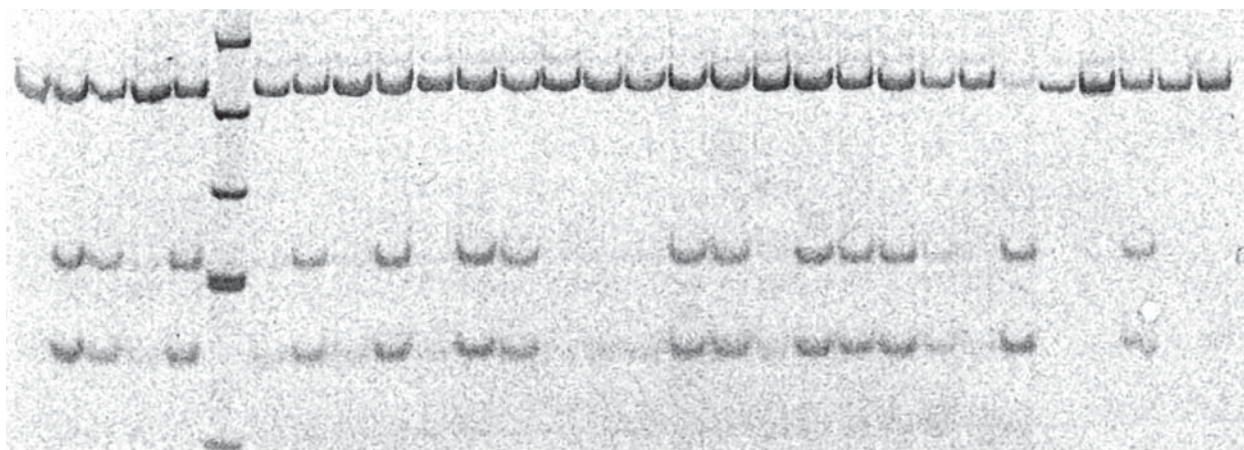


Рис. 2. Образец генотипирования -11377C/G полиморфизма промоторной области гена адипонектина (AdipoQ)

Таблица 1

Частота генотипов по изученным локусам гена адипонектина у детей с разными формами ожирения, их родителей и контрольной группы (%)

Группы обследованных	n	Генотипы гена адипонектина					
		G-11391A AdipoQ			C-11377G AdipoQ		
		AA	AG	GG	CC	CG	GG
Основная группа	298	1,2	4,3	94,5	52,3	40,6	7,0
Девочки	143	2,4	5,0	92,6	49,7	44,1	6,3
Мальчики	155	0,0	3,2	96,8	54,8	37,4	7,7
В том числе дети с морбидным ожирением	104	0,0	8,8	91,2	50,0	44,2	5,8
Девочки	46	0,0	13,3	86,7	50,0	43,5	6,5
Мальчики	58	0,0	5,3	94,7	50,0	44,8	5,2
В том числе дети с ранним ожирением (возраст 0–7 лет)	83	1,2	1,2	97,5	49,4	42,2	8,4
Девочки	47	2,2	0,0	97,8	44,7 <sup>b</sup>	46,8 <sup>b</sup>	8,5 <sup>b</sup>
Мальчики	36	0,0	2,9	97,1	55,6	36,1	8,3
Контрольная группа	238	2,5 <sup>a</sup>	7,6 <sup>a</sup>	89,8 <sup>a</sup>	59,0	35,0	6,0
Девочки	153	4,3 <sup>a</sup>	3,0 <sup>a</sup>	92,7 <sup>a</sup>	61,4	34,0	4,6
Мальчики	85	1,1 <sup>a</sup>	13,3 <sup>a</sup>	85,6 <sup>a</sup>	54,3	37,0	8,6
Матери детей с ожирением	182	1,1	9,2	89,7	50,3	46,4	3,4
Отцы детей с ожирением	71	0,0	11,9	88,1	48,6	48,6	2,9

Примечание. Отличия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): <sup>a</sup> – при сравнении с показателем группы детей с ранним ожирением;

<sup>b</sup> – при сравнении с показателем группы девочек с нормальной массой тела.

Генотип -11391GG преобладал у детей с ожирением в сравнении с контролем.

Выявлено отсутствие отличий частоты вариантов генотипов по полиморфному локусу C-11377G гена адипонектина у детей группы контроля и у детей с ожирением ( $\chi^2 = 3,55$ ;  $p = 0,74$ ).

При сравнении частоты вариантов генотипа по изученным полиморфным локусам гена адипонек-

тина у детей с разными формами ожирения зарегистрирована достоверно более частая встречаемость редкого генотипа -11391AA у девочек с нормальной массой тела и его отсутствие у детей с морбидной формой и мальчиков с ранней манифестацией заболевания. Этот генотип не зарегистрирован и у отцов детей с ожирением.

Отмечено достоверное отличие распределения частоты генотипов AdipoQ у детей с нормальной

Таблица 2

Частота аллелей по изученным локусам гена адипонектина у детей с разными формами ожирения, их родителей и детей контрольной группы (%)

Группы обследованных	n	AdipoQ			
		-11391		-11377	
		A	G	C	G
Основная группа	298	4,7	95,3	72,7	27,3
Девочки	143	4,7	95,3	71,7	28,3
Мальчики	155	4,7	95,3	73,5	26,5
В том числе дети с морбидным ожирением	104	4,4	95,6	72,1	27,9
Девочки	46	6,7 <sup>a</sup>	93,3 <sup>a</sup>	71,7	28,3
Мальчики	58	2,6	97,4	72,4	27,6
В том числе дети с ранним ожирением (возраст 0–7 лет)	83	1,9	98,1	70,5	29,5
Девочки	47	2,2	97,8	68,1 <sup>b</sup>	31,9 <sup>b</sup>
Мальчики	36	1,4	98,6	73,6	26,4
Контрольная группа	238	6,4 <sup>a</sup>	93,6 <sup>a</sup>	76,5	23,5
Девочки	153	6,3 <sup>a</sup>	93,8 <sup>a</sup>	78,4	21,6
Мальчики	85	6,5 <sup>a</sup>	93,5 <sup>a</sup>	72,8	27,2
Матери детей с ожирением	182	5,7	94,3	73,5	26,5
Отцы детей с ожирением	71	6,0	94,0	72,9	27,1

Примечание. Отличия статистически значимы ( $p < 0,05$ ): <sup>a</sup> – при сравнении с показателем группы детей с ранним ожирением;

<sup>b</sup> – при сравнении с показателем группы девочек с нормальной массой тела.

Таблиця 3

Показатели ИМТ у детей с ожирением (n = 266) при различных генотипах полиморфного локуса G-11391A AdipoQ

Генотип	m ± SD, кг/м <sup>2</sup>	95 % ДИ для SD, кг/м <sup>2</sup>	ΔP
AA, n = 3	24,02 ± 3,36	-1,24 – 7,96	p AA – AG = 0,048
AG, n = 15	30,57 ± 6,60	3,56 – 8,06	p AA – GG = 0,359
GG, n = 248	26,81 ± 5,14	4,52 – 5,76	p AG – GG = 0,007

Таблиця 4

Показатели ИМТ у детей с ожирением (n = 274) при различных генотипах полиморфного локуса C-11377G AdipoQ

Генотип	m ± SD, кг/м <sup>2</sup>	95 % ДИ для SD, кг/м <sup>2</sup>	ΔP
CC, n = 144	26,92 ± 5,37	4,77 – 6,01	p CC – CG = 0,784
CG, n = 111	27,11 ± 5,27	4,53 – 5,90	p CC – GG = 0,724
GG, n = 19	26,27 ± 4,68	2,85 – 6,50	p CG – GG = 0,626

массой тела и ранней манифестацией ожирения. Установлено статистически значимое различие частоты встречаемости гетерозигот -11391AG в контрольной выборке (7,6 %) в сравнении с детьми с ранним ожирением (1,2 %; p < 0,05). У 97,5 % детей с ранним ожирением выявлен генотип -11391GG, что достоверно превышало его встречаемость в контрольной группе ( $\chi^2 = 4,47$ ; p < 0,05).

Отмечены различия частоты генотипов C-11377G гена адипонектина между группами девочек с нормальной массой тела и ранним ожирением ( $\chi^2 = 4,13$ ; p = 0,05).

Данные распределения частоты аллелей по изученным полиморфным локусам гена адипонектина представлены в табл. 2.

Установлено наличие достоверно более высокой частоты -11377G-аллеля гена адипонектина, связанной с пониженной промоторной активностью гена [25], у девочек с ранним ожирением в сравнении с девочками ( $\chi^2 = 4,22$ ; p = 0,05) и мальчиками ( $\chi^2 = 3,89$ ; p = 0,05) контрольной группы (см. табл. 2).

По результатам нашего исследования не выявлено статистически значимых различий показателей ИМТ и распределения частот генотипов по полиморфным локусам G-11391A ( $\chi^2 = 5,18$ ; p = 0,075) (табл. 3) и C-11377G ( $\chi^2 = 0,13$ ; p = 0,8) гена адипонектина (табл. 4). Зарегистрированы более высокие показатели ИМТ у носителей генотипа AG в сравнении с AA (p = 0,0048).

В отдельных работах показано, что содержание адипонектина в сыворотке крови в значительном проценте (~50%) определяется наследственными факторами и связано с локусами гена адипонектина на хромосоме 3q27 [15, 24]. Выделено четыре наибо-

лее часто встречающихся однонуклеотидных полиморфизма rs17300539 (-11391G/A) и rs266729 (-11377C/G) в промоторной области и rs2241766 (45T/G) и rs1501299 (276G/T) в экзоне 2 и интроне 2, связанных с ИР и ожирением в ряде исследований [23–25]. Например, в немецкой популяции носители AdipoQ +45G-аллели имели повышенный риск ожирения и ИР [24], однако среди тайваньцев наличие данной аллели было ассоциировано с протективным действием. Выявленные разнонаправленные эффекты могут быть обусловлены этнической принадлежностью и возможным взаимодействием гена с окружающей средой, недостаточной статистической значимостью сочетания малых выборок и низкой частоты встречаемости аллелей; разным дизайном исследования.

Установлены два промотера AdipoQ – -11391G/A и -11377C/G, связанные с изменением плазменных концентраций адипонектина и тем самым влияющие на риск развития СД 2 типа во французской популяции [22]. В работе H.F. Gu [16] показано, что носители -11377C-аллеля имели повышенный риск СД 2 типа. В дальнейших исследованиях *in vitro* установлено, что наличие A-аллеля локуса G-11391A AdipoQ достоверно увеличивает активность транскрипции и содержание адипонектина в плазме по сравнению с G-аллелем [10]. Только в одной работе при обследовании когорты итальянских детей с ожирением выявлена значимая ассоциация -11391A-аллеля с повышенными уровнями адипонектина, сниженным содержанием инсулина натощак и НОМАИР [20].

По результатам нашего исследования не установлена достоверная разница уровней адипонек-

Таблиця 5

Показатели адипонектина у детей с ожирением при различных генотипах полиморфного локуса G-11391A AdipoQ

Генотип	m ± SD, нг/мл	95 % ДИ для SD, нг/мл	ΔP
AA, n = 3	21,72 ± 12,13	-4,49 – 15,47	p AA – AG = 0,972
AG, n = 15	21,42 ± 13,73	7,41 – 20,05	p AA – GG = 0,752
GG, n = 248	19,20 ± 13,69	12,05 – 15,33	p AG – GG = 0,545
Всего, n = 266	19,37 ± 13,64	12,00 – 15,1	

Таблиця 6

Показатели адипонектина у детей с ожирением при различных генотипах полиморфного локуса C-11377G AdipoQ

Генотип	m ± SD, нг/мл	95 % ДИ для SD, нг/мл	ДР
CC, n = 127	18,50 ± 13,57	11,67 – 15,47	p CC – CG = 0,134
CG, n = 99	21,20 ± 13,61	11,71 – 15,52	p CC – GG = 0,209
GG, n = 17	14,14 ± 10,33	5,99 – 14,67	p CG – GG = 0,046
Всього, n = 243	19,30 ± 13,48	11,86 – 15,10	

тина в крови и распределения частот генотипов полиморфного локуса G-11391A гена адипонектина у детей с ожирением ( $\chi^2 = 0,875$ ;  $p = 0,65$ ) (табл. 5).

При распределении генотипов CG и GG полиморфного локуса C-11377G гена адипонектина у пациентов с ожирением отмечена достоверная разница показателей адипонектина в крови ( $\chi^2 = 5,99$ ;  $p = 0,05$ ) (табл. 6).

У детей с ожирением при генотипе CG, связанном с уменьшением промоторной активности гена и содержанием циркулирующего адипонектина, высоким риском развития СД 2 типа и ожирения [11, 15], мы не зарегистрировали достоверных различий уровней адипонектинемии в сравнении с носителями гомозиготного генотипа CC ( $p = 0,134$ ). Отмечено более низкое содержание указанного адипокина при генотипе GG в сравнении с -11377C/G ( $p = 0,046$ ). По мнению S. Patel (2008), ассоциация гаплотипа, содержащего -11377G-аллель, с повышением толщины интимы-медии сонных артерий в когорте здоровых лиц [18] может свидетельствовать о наличии других функциональных вариантов, которые непосредственно воздействуют на экспрессию адипонектина в сосудистой стенке.

В заключение необходимо подчеркнуть целесообразность и перспективность дальнейшего изучения полиморфизмов гена адипонектина на

больших популяционных выборках для уточнения роли в развитии ожирения и метаболических нарушений.

## Выводы

1. По результатам проведенного исследования выявлено различие частоты встречаемости генотипов G-11391A AdipoQ у детей с нормальной массой тела и ожирением.

2. Установлено, что редкий генотип -11391AA встречался чаще у девочек с нормальной массой тела и не выявлен у детей с морбидной формой заболевания.

3. Определено достоверное отличие частоты распределения генотипов детей с нормальной массой тела и ранним началом ожирения. В контрольной группе гетерозиготы -11391AG встречались чаще в сравнении с детьми с манифестацией ожирения до семилетнего возраста ( $p < 0,05$ ). У 97,5 % детей с ранним ожирением выявлен генотип -11391GG, и это более высокий показатель ( $\chi^2 = 4,47$ ;  $p < 0,05$ ), чем у детей с нормальной массой тела.

4. Отмечено наличие более высокой частоты -11377G-аллеля гена адипонектина у девочек с ранним ожирением в сравнении с девочками ( $\chi^2 = 4,22$ ;  $p = 0,05$ ) и мальчиками ( $\chi^2 = 3,89$ ;  $p = 0,05$ ) с нормальной массой тела, что может рассматриваться в качестве одного из предикторов раннего развития заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 480 с.
- Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. — М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с.
- Наследов А.Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. — СПб: Питер, 2008. — 416 с.
- Ожирение и нарушения липидного обмена: Пер. с англ. / Под ред. Г.М. Кроненберг и др. — М.: Рид Элсивер, 2010. — 264 с.
- Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период: инструкция по применению № 180—1208: утв. 10.04.2009 г. / ГрГМУ; БГМУ; УЗ «ГрОКБ»; сост. С.А. Ляликов, А.В. Сукало, О.Е. Кузнецов. — Гродно, 2009. — 98 с.
- Araki S. et al. High molecular weight, rather than total adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, № 12. — P. 5113—5116.
- Asayama K. et al. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children // Obes. Res. — 2003. — Vol. 11, № 9. — P. 1072—1079.
- Bacha F. et al. Adiponectin in Youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, № 2. — P. 547—552.
- Beauloye V. et al. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, № 12. — P. 3025—3032.
- Bottner A. et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 8. — P. 4053—4061.
- Bouatia-Naji N. et al. ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 545—550.
- Bouchard C. Childhood obesity: are genetic differences involved? // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 89, № 5. — P. 1494S—1501S.
- Cruz M. et al. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, № 6. — P. 1451—1453.
- Degawa-Yamauchi M. et al. Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor // Obes. Res. — 2005. — Vol. 13, № 4. — P. 662—669.
- Gu H.F. Biomarkers of adiponectin: plasma protein variation and

- genomic DNA polymorphisms // Biomarker Insights. — 2009. — Vol. 4. — P. 123–133.
16. Gu H.F. et al. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians // Diabetes. — 2004. — Vol. 53 (Suppl. 1). — S. 31–35.
  17. Morandi A. et al. Early detrimental metabolic outcomes of rs17300539-A allele of ADIPOQ gene despite higher adiponectinemia // Obesity. — 2010. — Vol. 18, N 7. — P. 1469–1473.
  18. Patel S. et al. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima media thickness independent of plasma adiponectin levels in healthy subjects // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 29, N 3. — P. 386–393.
  19. Perusse L. et al. The human obesity gene map: the 2004 update // Obes. Res. — 2005. — Vol. 13, N 3. — P. 381–490.
  20. Petrone A. et al. The promoter region of the adiponectin gene is a determinant in modulating insulin sensitivity in childhood obesity // Obesity (Silver Spring). — 2006. — Vol. 14. — P. 1498–1504.
  21. Punthakee Z. et al. Adiponectin, Adiposity, and insulin resistance in children and adolescents // Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 6. — P. 2119–2125.
  22. Vasseur F. et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians // Hum. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11. — P. 2607–2614.
  23. Vasseur F., Meyre D., Froguel P. Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies // Expert. Rev. Mol. Med. — 2006. — Vol. 8. — P. 1–12.
  24. Warodomwicht D. et al. ADIPOQ Polymorphisms, Monounsaturated Fatty Acids, and Obesity Risk: The GOLDN Study // Obesity. — 2008. — Vol. 17. — P. 510–517.
  25. Yang W.S., Chuang L.M. Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome // J. Mol. Med. — 2006. — Vol. 84. — P. 112–121.
  26. Zhao J., Grant S.F. Genetics of childhood obesity // J. Obesity. — 2011. — Vol. 20, N 11. — Doi:10.1155/2011/845148.

## Однонуклеотидні поліморфізми гена адипонектину та їх зв'язок із показниками адипонектинемії в дітей з різними формами ожиріння

А.В. Солнцева

Білоруський державний медичний університет, Мінськ

**Мета роботи** — визначити гендерну частоту генотипів -11391A/G і -11377C/G гена адипонектину і встановити їх взаємозв'язок із сироватковим вмістом адипонектину в дітей з різними формами ожиріння.

**Матеріали та методи.** Здійснено генотипування за поліморфним локусом -11391A/G і -11377C/G промоторної області гена адипонектину (AdipoQ) у 238 дітей з нормальною масою тіла, 298 дітей з різними формами ожиріння й у їхніх батьків (182 матері й 71 батько). У дітей визначено показники адипонектину методом імуносорбентного аналізу з ферментною міткою.

**Результати та обговорення.** Встановлено достовірне розходження частоти генотипів G-11391A AdipoQ у дітей з нормальною масою тіла та ожирінням ( $\chi^2 = 21,76$ ;  $p = 0,001$ ). У 97,5 % дітей з раннім ожирінням виявлено генотип-11391GG ( $\chi^2 = 4,47$ ;  $p < 0,05$ ). Відзначено наявність достовірно вищої частоти -11377G-алелю гена адипонектину, пов'язаної зі зниженою промоторною активністю гена, у дівчаток з раннім ожирінням порівняно з дівчатками ( $\chi^2 = 4,22$ ;  $p = 0,05$ ) і хлопчиками ( $\chi^2 = 3,89$ ;  $p = 0,05$ ) контрольної групи. Виявлено відмінності частоти генотипів C-11377G гена адипонектину між групами дівчаток з нормальною масою тіла й раннім ожирінням ( $\chi^2 = 4,13$ ;  $p = 0,05$ ).

**Висновки.** Встановлено відмінність частоти розподілу генотипів -11391A/G і -11377C/G гена адипонектину в дітей з нормальною масою тіла і з раннім початком ожиріння.

**Ключові слова:** дитяче ожиріння, адипонектин, поліморфізм гена AdipoQ.

## Single nucleotide polymorphisms of adiponectin gene and their relation with adiponectin levels in children with different forms of obesity

A.V. Solntava

Belarusian State Medical University, Minsk

**The aim** of the study is to determine the prevalence of gender genotypes -11391A/G and -11377 C/G adiponectin gene and establish their relationship with serum adiponectin levels in children with different forms of obesity.

**Materials and methods.** Genotyping of polymorphic locus -11391A/G and -11377 C/G of adiponectin promoter region (AdipoQ) was done in 238 normal-weight children, in 298 children with different forms of obesity and their parents (182 mothers and 71 fathers). The adiponectin levels were determined in all children by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results and discussion.** The significant difference in the frequency of genotypes G-11391A AdipoQ was determined in normal-weight and obese children ( $\chi^2 = 21.76$ ;  $p = 0.001$ ). 11391GG genotype was found in 97.5% children with early manifestation of obesity ( $\chi^2 = 4.47$ ;  $p < 0.05$ ). The significantly higher frequency of -11377G AdipoQ gene allele, associated with reduced promoter activity, was determined in girls with early manifestation of obesity vs girls and boys in control group ( $p = 0.05$ ). The differences of genotype frequency C-11377G AdipoQ were found between girls with normal-weight and with early manifestation of obesity ( $\chi^2 = 4.13$ ;  $p = 0.05$ ).

**Conclusions.** The difference of frequency distribution genotypes -11391A/G and -11377C/G of AdipoQ gene was determined in normal-weight children and with early obesity onset.

**Key words:** children's obesity, adiponectin, AdipoQ gene polymorphism.