

О.П. Ковтун, М.А. Устюжанина

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Полиморфизм генов *PPARG* (*P12A*), *APOA1* (*G75A*) и *APOE* (*C112A* и *A158C*) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай–контроль»

Контактная информация:

Устюжанина Маргарита Александровна, ассистент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП УГМУ

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (343) 382-74-54, e-mail: ustmargarita@mail.ru

Статья поступила: 08.11.2017 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

Генетическая природа коморбидного развития ожирения и артериальной гипертензии (АГ) у детей недостаточно изучена. В этой связи актуально исследование генов, полиморфизм которых связан с нарушениями как обменных процессов, так и контроля артериального давления. **Цель исследования** — изучить ассоциацию полиморфизмов *P12A* (*rs1801282*) гена *PPARG*, *G75A* (*rs670*) гена аполипопротеина *A1* (*APOA1*), *C112A* (*rs429358*) и *A158C* (*rs7412*) гена аполипопротеина *E* (*APOE*) с развитием ожирения и АГ у детей. **Методы.** Исследование проведено с участием детей с ожирением и АГ («случай») и здоровых детей («контроль») в возрасте от 10 до 17 лет. Полиморфизм генов изучали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. У всех детей определяли концентрации в крови холестерина и его фракций, триглицеридов, апоA1, апоВ, глюкозы натощак и в глюкозотолерантном тесте. **Результаты.** Группы пациентов с ожирением и АГ ($n = 69$) и здоровых детей ($n = 49$) были сопоставимы по возрасту и полу. Среди участников группы «случай» обнаружена более высокая частота носителей аллеля А (25 в сравнении с 9% в группе здоровых; $p = 0,002$) и генотипа АА (13 и 2% соответственно; $df = 2$, $p = 0,031$) полиморфизма *C112A* гена *APOE*. Полиморфизмы генов *PPARG* и *APOA1*, а также полиморфизм *A158C* гена *APOE* с развитием ожирения и АГ у детей не ассоциировали. У носителей аллеля e2 гена *APOE* отмечены более низкие концентрации липопротеинов низкой плотности и апоВ в крови, у носителей аллеля G гена *PPARG* — более низкие, а у носителей аллеля А полиморфизма *G75A* гена *APOA1* — более высокие значения гликемии. **Заключение.** Полиморфизм *C112A* гена *APOE* ассоциирован с коморбидным развитием ожирения и АГ у детей. Патогенетическое значение полиморфизмов генов *PPARG* и *APOA1* требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: дети, ожирение, артериальная гипертензия, холестерин, аполипопротеин, полиморфизм, гены, *PPARG*, *APOA1*, *APOE*.

(Для цитирования: Ковтун О. П., Устюжанина М. А. Полиморфизм генов *PPARG* (*P12A*), *APOA1* (*G75A*) и *APOE* (*C112A* и *A158C*) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай–контроль». Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 307–315. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1924)

ОБОСНОВАНИЕ

Детское ожирение — одна из самых тревожных проблем общественного здравоохранения XXI века [1]. За последние четыре десятилетия распространенность детского ожирения в мире увеличилась в 10 и более раз: с 0,7% (5 млн) среди девочек и 0,9% (6 млн) среди мальчиков в 1975 г. до 5,6% (50 млн) и 7,8% (74 млн) соответственно в 2016 г. [2]. В России эпидемиологическая ситуация по распространенности детского ожирения сопоставима с европейскими странами [3]. По данным завершившегося в 2014 г. исследования, проходившего в пяти городах России, ожирением страдают 5,6% детей [4].

Детское ожирение увеличивает риск патологического увеличения массы тела во взрослом возрасте в 5 раз [5]. Более того, ожирение у детей связано с высоким риском развития обменных нарушений [6, 7], сердечно-сосудистых заболеваний [8–10], нарушений сна [11], бронхиальной астмы [12], синдрома поликистозных яичников у девочек [13]. Ассоциированные с ожирением сердечно-сосудистые и обменные заболевания часто протекают бессимптомно

[14] и являются причиной еще большего числа случаев преждевременной смерти, чем само ожирение [15, 16].

За исключением редких моногенных форм [17], ожирение — многофакторное заболевание, значимую роль в развитии которого играет наследственная отягощенность [9, 18]. С формированием ожирения у детей могут быть связаны полиморфизмы *P12A* (*rs1801282*) гена *PPARG*, *C112A* (*rs429358*) и *A158C* (*rs7412*) гена аполипопротеина *E* (*APOE*), ответственные за развитие ожирения у взрослых [19, 20]. Вместе с полиморфизмом *G75A* (*rs670*) гена аполипопротеина *A1* (*APOA1*) перечисленные однонуклеотидные полиморфизмы являются причиной гетерогенных изменений липидного спектра при одинаковых диетологических вмешательствах у разных людей [21–23], что указывает на перспективность их изучения, особенно в нутригенетическом аспекте.

Полиморфизмы генов могут быть причиной отклонений не только метаболических, но и гемодинамических параметров при ожирении. Так, например, известно, что аполипопротеин *E* — один из ключевых генов, контроли-

рующих и обмен липопротеинов [24, 25], и уровень артериального давления (АД) у взрослых [26, 27]. Полиморфизм гена рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами γ (PPARG), связан с углеводным и липидным обменом, а также с массой жировой ткани в организме [28]. Ген APOA1 ассоциирован с обменом холестерина липопротеинов высокой плотности [29], на концентрацию которого также большое влияние оказывает избыток массы тела [7]. Однако, учитывая, что информация о генетическом профиле этих полиморфизмов у детей может быть в дальнейшем использована для оценки риска формирования ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, с целью ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний их изучение можно признать актуальным.

Целью нашего исследования было изучить ассоциацию полиморфизмов P12A гена PPARG, G75A гена APOA1, C112A и A158C гена APOE с развитием ожирения и артериальной гипертензии (АГ) у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено исследование по типу «случай–контроль».

Критерии соответствия

Критерии включения в группу «случай»:

- возраст от 10 до 17 лет;
- ожирение и стабильная или лабильная АГ.

Диагностические критерии

Ожирение устанавливали во время первичного визита в соответствии с критерием Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; World Health Organization, WHO) [30] при двух и более стандартных отклонениях (SDS, Standard deviation score) значений индекса массы тела (ИМТ) для возраста, рассчитанных в программе WHO AnthroPlus (v. 1.0.4).

Диагноз АГ устанавливали согласно Российским рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике АГ

у детей (2009) [31]. Диагноз стабильной АГ регистрировался в случае, если средний уровень систолического (САД) и/или диастолического (ДАД) артериального давления по итогам трех измерений на трех визитах (динамическое наблюдение в течение 2 нед) был \geq 95-го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [31]. Диагноз лабильной АГ устанавливался в случае, если повышенный уровень АД (\geq 95-го перцентиля для определенного возраста, пола и роста) определялся одно- или двукратно по итогам трех визитов.

Критерии включения в группу «контроль»:

- возраст от 10 до 17 лет;
- дети I группы здоровья (здоровые дети) [32].

Критерии невключения:

- врожденная эндокринная патология;
- сахарный диабет 1-го типа;
- длительная (более 1 мес) гормональная терапия;
- врожденные аномалии;
- вторичная АГ.

Условия проведения

Включение в исследование детей с ожирением и АГ осуществляли на базе дневного стационара Городского детского кардиологического центра МАУ «Городская детская клиническая больница № 11» (Екатеринбург) в период с июля 2017 по сентябрь 2017 г. Дети группы контроля поступали в дневной стационар в тот же период с диагностической целью для исключения патологии сердечно-сосудистой системы по направлению из медицинских учреждений первичного звена перед посещением спортивных секций или по направлению из военкомата. При отсутствии заболеваний сердечно-сосудистой системы и установлении I группы здоровья законным представителям детей и детям предлагалось принять участие в настоящем исследовании.

Olga P. Kovtun, Margarita A. Ustyuzhanina

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Polymorphism of PPARG (P12A), APOA1 (G75A), and APOE (C112A and A158C) Genes in Children with Obesity and Arterial Hypertension: A Case-Control Study

Background. The genetic nature of a comorbid development of obesity and arterial hypertension (AH) in children is poorly studied. In this regard, it is important to study genes, the polymorphism of which is associated with disturbances in both metabolic processes and control of arterial pressure. **Objective.** Our aim was to study the association of polymorphisms P12A (rs1801282) of the PPARG gene, G75A (rs670) of the apolipoprotein A1 gene (APOA1), C112A (rs429358) and A158C (rs7412) of the apolipoprotein E gene (APOE) with the development of obesity and AH in children. **Methods.** The study included children with obesity and AH (case) and healthy children (control) aged from 10 to 17 years. Gene polymorphism was studied by polymerase chain reaction in real time. We determined blood concentrations of cholesterol and its fractions, triglycerides, apoA1, apoB, fasting glucose and glucose tolerance test for all children. **Results.** Groups of patients with obesity and AH ($n = 69$) and healthy children ($n = 49$) were comparable by age and sex. In the case group, there were more carriers of the A allele (25 versus 9% in the healthy group; $p = 0.002$) and the AA genotype (13% and 2%, respectively; $df = 2$, $p = 0.031$) of APOE C112A polymorphism. PPARG and APOA1 polymorphisms as well as APOE A158C polymorphism were not associated with the development of obesity and AH in children. The carriers of the APOE e2 allele had lower concentrations of low density lipoproteins and apoB in the blood; the carriers of the PPARG G allele had lower glycemia values, and the carriers of the A allele of APOA1 G75A polymorphism had higher glycemia values. **Conclusion.** The APOE C112A polymorphism is associated with a comorbid development of obesity and AH in children. The pathogenetic significance of PPARG and APOA1 polymorphisms warrants further investigation.

Key words: children, obesity, arterial hypertension, cholesterol, apolipoprotein, polymorphism, genes, PPARG, APOA1, APOE.

(For citation: Kovtun Olga P., Ustyuzhanina Margarita A. Polymorphism of PPARG (P12A), APOA1 (G75A), and APOE (C112A and A158C) Genes in Children with Obesity and Arterial Hypertension: A Case-Control Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 307–315. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1924)

Исходы исследования

Основной исход исследования

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизмов P12A (rs1801282) гена PPARG, G75A (rs670) гена APOA1, C112A (rs429358) и A158C (rs7412) гена APOE в группе детей с ожирением и АГ в сравнении с таковыми у здоровых детей.

Дополнительные исходы исследования

Уровень АД, значения показателей липидного и углеводного обмена у детей с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма генов PPARG (P12A), APOA1 (G75A) и APOE (C112A и A158C).

Сбор анамнеза

Сбор анамнестических данных, включая информацию об особенностях наследственности, осуществлялся непосредственно от пациентов и их родителей с применением формализованного опросника. Наследственной отягощенностью считали случаи сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, инфаркт миокарда, инсульт) и/или обменные нарушения (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) у родственников I (мать, отец) и II (бабушки, дедушки) степени родства.

При опросе родителей учитывали физическую активность как их самих, так и их детей. Физическую активность считали регулярной, если она была ежедневной и продолжалась в течение не менее 60 мин [33].

Антропометрические измерения

Рост измеряли с помощью механического напольного ростомера, массу тела — медицинскими напольными весами (погрешность ± 100 г). ИМТ рассчитывали как отношение веса ребенка в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Объем талии (ОТ) и объем бедер (ОБ) измеряли сантиметровой лентой. Измерение ОТ проводилось на уровне пупка, ОБ — на уровне гребня подвздошной кости. Ожирение I степени диагностировали при значениях SDS ИМТ от 2,0 до 2,4, ожирение II степени — при 2,5–2,9, ожирение III степени — при 3,0–3,5 [30].

Молекулярно-генетические исследования

Исследования выполнены в лаборатории медицинского центра «Уральский» (Екатеринбург). Полиморфные варианты генов определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Выделение ДНК осуществляли из образцов (1 мл) венозной крови, забор которых производили на второй день госпитализации в утренние часы в объеме 1 мл в одноразо-

вые стерильные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА; Becton Dickinson Vacutainer, США). Для выделения ДНК использовали комплект реагентов ДНК-ЭКСТРАН-1 (НПФ Синтол, Россия) согласно инструкции производителя. Амплификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ Синтол для определения полиморфизма гена PPARG (rs1801282) и ТестГен (Россия) — для APOA1 (rs670) и APOE (rs429358, rs7412). Амплификация ДНК, последующие регистрация и учет результатов ПЦР проводились на детектирующем амплификаторе ДТ-96 (НПО ДНК-Технология, Россия). Для гена APOE определяли аллельные варианты e2, -3 и -4, кодирующие три соответствующие изоформы белка. Носители аллеля e2 имеют в 112-м (полиморфизм C112A) и 158-м (полиморфизм A158C) положениях 19-й хромосомы цистеин, носители аллеля e3 в 112-м положении — цистеин, а в 158-м — аргинин, носители аллеля e4 имеют аргинин как в 112-м, так и в 158-м положении [34].

Общеклинические исследования крови

Исследования выполнены в клинико-диагностической лаборатории Городского детского кардиологического центра МАУ «Городская детская клиническая больница № 11» (Екатеринбург) на второй день госпитализации в дневной стационар в утренние часы в объеме 5 мл; повторного взятия крови не проводилось.

Показатели липидного спектра определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche, Германия) с помощью оригинальных тест-систем (Roche, Германия). Концентрации общего холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), триглицеридов устанавливались методом абсорбционной фотометрии, а концентрации специфических белков apoA1 и apoB — методом турбидиметрии. В качестве референсных значений использовали значения показателей липидного обмена у здоровых детей (группа «контроль»; табл. 1).

Исследование углеводного обмена включало выполнение стандартного перорального теста на толерантность к глюкозе (оральный глюкозотолерантный тест) и определение уровня глюкозы в венозной крови после 8–14 ч голодания на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche, Германия) с помощью оригинальных тест-систем (Roche, Германия). Уровень гликемии при проведении орального глюкозотолерантного теста определялся на автоматическом анализаторе Super GL easy (Dr. Muller, Geratebau GmbH, Германия) глюкозооксидазным методом в капиллярной крови детей с ожирением после

Таблица 1. Перцентильное распределение показателей липидного обмена у здоровых детей ($n = 49$)

Table 1. Percentile distribution of lipid metabolism values in healthy children ($n = 49$)

Показатели	Оптимальные значения*	Допустимые значения*	Высокие/низкие значения*
Общий холестерин, ммоль/л	< 4,2	4,2–4,55	> 4,55
Триглицериды, ммоль/л	< 0,93	0,93–1,23	> 1,23
ЛПНП, ммоль/л	< 2,1	2,1–2,46	> 2,46
Аполипопротеин В, г/л	< 0,85	0,85–0,97	> 0,97
ЛПВП, ммоль/л	> 1,09	1,09–0,97	< 0,97
Аполипопротеин А1, г/л	> 1,66	1,66–1,55	< 1,55

Примечание. ЛПНП/ЛПВП — липопротеины низкой/высокой плотности. * — оптимальные, допустимые и высокие концентрации общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и apoB соответствовали перцентильным значениям < 75, 75–95 и > 95; оптимальные, допустимые и низкие значения ЛПВП и ApoA1 — > 25, 25–10 и < 10.

Note. ЛПНП / ЛПВП — low / high density lipoproteins. * — optimal, acceptable and high concentrations of total cholesterol, triglycerides, ЛПНП cholesterol and apoB corresponded to the percentile values < 75, 75–95, and > 95; optimal, acceptable and low values of ЛПВП and apoA1 — > 25, 25–10, and < 10.

8–14 ч голодания и через 2 ч после приема глюкозы из расчета 1,75 г/кг, но не более 75 г, разведенной в 250 мл воды. В течение 3 сут перед проведением пробы пациенту рекомендовались диета с содержанием углеводов не менее 250–300 г/сут и обычная физическая активность [30].

Исследование уровня АД

Измерение артериального давления проводили по методу Короткова с использованием стандартных возрастных манжет при каждом визите пациента. АД измеряли трехкратно с интервалом 5 мин на обеих верхних конечностях с подсчетом среднего показателя. Высокое значение АД устанавливали в случае, если значения среднего уровня САД и/или ДАД, рассчитанные на основании трех отдельных измерений, были \geq 95-го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [31]. Изолированная систолическая или диастолическая АГ устанавливалась в случаях, когда высокий уровень только САД или ДАД регистрировался на трех визитах подряд [31].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол заседания № 6 от 16.06.2017). Все участники исследования или их законные представители подписывали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных переменных проведено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). При сравнении значений количественных признаков в группах использовали непараметрические тесты: U-критерий Манна–Уитни при сравнении двух групп и критерий Краскела–Уоллиса при сравнении трех групп одновременно. Связь независимых переменных (полиморфные варианты генов) с зависимой переменной (наличие/отсутствие ожирения и АГ) определяли, вычисляя отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Сравнение распределения частоты генотипов в изучаемых группах происходило с применением теста хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера (для случаев с количественным значением менее 5 в одной из ячеек четырехпольной таблицы).

Анализ наследования генетических полиморфизмов

Изучение наследования ожирения и АГ проводилось путем построения моделей наследования генетических полиморфизмов (рецессивной, доминантной и мультипликативной) с использованием онлайн калькулятора (http://www.gen-exp.ru/calculator_or.php; дата обращения 12.03.2018). Исходили из допущения, что вариации аллелей однонуклеотидного полиморфизма состоят из основного аллеля (M) и минорной аллели (m). Для доминантной модели наследования предполагалось, что пенетрантность (фенотипическое проявление аллеля в популяции) проявляется для гетерозигот и гомозигот по предрасполагающему аллелю, для рецессивной модели — только для гомозигот, для мультипликативной модели пенетрантность зависит от количества копий предрасполагающего аллеля.

Для установления модели, описывающей наследование полиморфизма, рассчитывались критерий хи-квадрат, уровень значимости и ОШ (95% ДИ): для частоты аллелей $mm + Mm$ против MM — в случае доминантной модели наследования, для частоты аллелей $MM + Mm$ против mm — в случае рецессивной модели, для частоты аллелей M против m — в случае мультипликативной модели [35].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В основную группу («случай») были включены 62 ребенка, в группу контроля — 49 детей. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 2).

Дети основной группы имели ожирение I степени в 24 (39%) случаях, II степени — в 17 (27%), III степени — в 21 (34%). При госпитализации в дневной стационар стабильная АГ была установлена у 51 (82%) из них, при этом высокие значения САД и ДАД были зарегистрированы у 17 (27%) детей, изолированная систолическая АГ — у 29 (47%), изолированная диастолическая АГ — у 5 (8%); в 11 (18%) случаях был выставлен диагноз лабильной АГ.

Анализ наследственного анамнеза в семьях детей в сравниваемых группах выявил существенные различия в частоте сердечно-сосудистых заболеваний и обменных нарушений среди родственников I и II степени родства (см. табл. 1). Кроме этого, семьи детей изучаемых групп отличались по ряду социальных характеристик, приверженности к регулярной физической активности, некоторым особенностям пищевого поведения.

Основные результаты исследования

Статистически значимые различия в частоте отдельных аллелей ($p = 0,002$) и генотипов ($p = 0,031$, $df = 2$) для изучаемых полиморфных маркеров между основной и контрольной группой были установлены только для полиморфизма $C112A$ гена $APOE$ (табл. 3). Дети с ожирением и АГ реже являлись носителями популяционного (наиболее часто встречающегося так называемого дикого) генотипа CC ($p = 0,013$), но чаще — генотипа AA гена $APOE$ ($p = 0,075$). Кроме того, среди детей с ожирением и АГ была отмечена более высокая частота носителей аллеля $e4$ гена $APOE$ (табл. 4).

Дополнительные результаты исследования

Нами установлено, что наследование полиморфизма $C112A$ гена $APOE$ может быть описано доминантной моделью наследования (предрасполагающие генотипы CA и AA) — ОШ 3,02 (95% ДИ 1,21–7,56) ($p = 0,02$). При построении рецессивной и мультипликативной моделей для этого полиморфизма, а также при построении доминантной, рецессивной и мультипликативной моделей наследования для полиморфизмов $P12A$ ($rs1801282$) гена $PPARG$, $G75A$ ($rs670$) гена $APOA1$, $C112A$ ($rs429358$) и $A158C$ ($rs7412$) гена $APOE$ статистически значимых результатов не получено.

Анализ антропометрических показателей

Из числа полиморфных вариантов изученных генов с антропометрическими показателями детей основной группы было связано наличие аллеля $e2$ гена $APOE$. У носителей этого аллеля отмечены более низкие ИМТ ($p = 0,025$), ОТ ($p < 0,001$) и ОБ ($p = 0,018$) по сравнению с популяционной аллелью $e3$. Для здоровых детей ассоциации аллельных вариантов гена $APOE$ с антропометрическими показателями не установлено (при сравнении показателей ИМТ, ОТ и ОБ у носителей аллелей $e2$, $e3$ и $e4$; $p > 0,05$). Кроме того, более высокий ИМТ был отмечен у носителей аллеля A полиморфизма $G75A$ (генотипы

Таблица 2. Сравнительная характеристика детей с ожирением и артериальной гипертензией («случай») и здоровых детей («контроль») **Table 2.** Comparative characteristics of children with obesity and arterial hypertension (case) and healthy children (control)

Показатель	«Случай», n = 62	«Контроль», n = 49	p
Возраст, лет	14 (12; 15)	14 (12; 16)	0,443
Пол (девочки), абс. (%)	19 (31)	16 (32)	1,000
ИМТ, кг/м ²	31,3 (29,0; 34,5)	18,9 (18,2; 20,3)	0,001
SDS ИМТ	2,82 (2,34; 3,17)	0,06 (-0,50; 0,25)	0,001
САД _{оф} , мм рт. ст.	130 (124; 136)	108 (104; 110)	0,001
ДАД _{оф} , мм рт. ст.	74 (68; 81)	66 (62; 70)	0,001
Наследственный анамнез, абс. (%)*			
• сердечно-сосудистые заболевания	62 (100)	34 (69)	0,001
• обменные нарушения	61 (98)	18 (37)	0,001
Социальные характеристики, абс. (%)			
• неполная семья	27 (44)	7 (14)	0,003
• высшее образование (мать)	29 (47)	34 (69)	0,017
• высшее образование (отец)	18 (29)	27 (55)	0,006
Регулярная физическая активность**, абс. (%)			
• ребенок	5 (8)	36 (73)	0,001
• мать	11 (18)	17 (35)	0,042
• отец	7 (11)	19 (39)	0,001
Особенности пищевого поведения, абс. (%)			
• наличие завтрака (у ребенка)	41 (66)	47 (96)	0,001
• наличие завтрака (у родителей)	24 (38)	42 (86)	0,001
• традиция семейных приемов пищи	24 (39)	41 (84)	0,001
• еда в ночное время	35 (56)	10 (20)	0,001
• снеки в течение дня	51 (82)	37 (76)	0,314

Примечание. * — случаи заболеваний у родственников I и II степени родства (подробнее см. в разделе Методы); ** — физическая активность не менее 60 мин/сут. ИМТ — индекс массы тела, SDS (Standard deviation score) — оценка стандартного отклонения, САД_{оф}/ДАД_{оф} — систолическое/диастолическое артериальное давление (результаты офисного измерения).

Note. * — cases of diseases in relatives of the first and second degree of kinship (for more details, see Methods); ** — physical activity not less than 60 min / day. ИМТ — body mass index, SDS — standard deviation score, САД_{оф}/ДАД_{оф} — systolic / diastolic blood pressure (office measurement results).

Таблица 3. Распределение аллелей и генотипов генов *PPARG*, *APOA1* и *APOE* у детей в сравниваемых группах **Table 3.** Distribution of alleles and genotypes of *PPARG*, *APOA1* and *APOE* genes in children in the compared groups

Группы	Частота аллелей, абс. (%)		p (df = 1)	Частота генотипов, абс. (%)			p (df = 2)
	C	G		CC	CG	GG	
<i>PPARG</i> , <i>P12A</i>							
«Случай»	50,5 (81,5)	11,5 (18,5)	0,120	41 (66)	19 (31)	2 (3)	0,291
«Контроль»	43,5 (88)	5,5 (12)		39 (79)	9 (18)	1 (2)	
<i>APOA1</i> <i>G75A</i>							
«Случай»	47 (75,5)	15 (24,5)	0,071	35 (56)	24 (39)	3 (5)	0,170
«Контроль»	42 (86)	7 (14)		36 (74)	12 (24)	1 (2)	
<i>APOE</i> <i>C112A</i>							
«Случай»	46,5 (75)	15,5 (25)	0,002	39 (63)	15 (24)	8 (13)	0,031
«Контроль»	44,5 (91)	4,5 (9)		41 (84)	7 (14)	1 (2)	
<i>APOE</i> <i>A158C</i>							
«Случай»	57 (92)	5 (8)	0,500	54 (87)	6 (10)	2 (3)	0,201
«Контроль»	44,5 (91)	4,5 (9)		40 (82)	9 (18)	-	

Таблица 4. Распределение аллелей гена *APOE* у детей в сравниваемых группах **Table 4.** Distribution of *APOE* alleles in children in the compared groups

Группы	Частота аллелей, абс. (%)			p (df = 2)
	e2	e3	e4	
«Случай»	7 (11)	33 (53)	22 (36)*	0,041
«Контроль»	8 (16)	34 (69)	7 (14)	

Примечание. * — p = 0,012 при сравнении распределения соответствующей аллели с показателем в группе «контроль».

Note. * — p = 0,012 when comparing the distribution of the corresponding allele with the value in the control group.

GA/AA) гена *APOA1* — 32,7 (29,9; 35,3) кг/м² — против носителей аллеля G этого же полиморфизма (генотип GG) среди детей с ожирением и артериальной гипертензией — 31,2 (27,3; 33,29) кг/м² (разница средних 2,5; 95% ДИ 0,4–4,6). Иных ассоциаций изученных генетических маркеров с антропометрическими показателями не обнаружено.

Анализ биохимических показателей

Установлены различия в концентрациях холестерина ЛПНП и АпоВ в зависимости от аллельных вариантов гена *APOE* (табл. 5). Кроме этого, определено, что при носительстве аллеля e4 гена *APOE* шансы иметь высокие значения концентрации АпоВ (> 95-го перцентиля, см. табл. 1) по сравнению с популяционной аллелью e3 увеличиваются в 3,8 раза (95% ДИ 1,08–13,8). Для здоровых детей ассоциации аллельных вариантов гена *APOE* с концентрациями липидов крови не установлено (для всех показателей при сравнении концентрации у носителей аллелей e2, -3 и -4 ($p > 0,05$). Для полиморфизмов *P12A* (*rs1801282*) гена *PPARG* и *G75A* (*rs670*) гена *APOA1* ассоциации между концентрациями отдельных классов липидов и генотипами также не обнаружено ($p > 0,05$).

Изучая зависимость параметров углеводного обмена от полиморфизма генов обнаружено, что носители полиморфного аллеля G гена *PPARG* (*rs1801282*) имели более низкие значения гликемии, чем носители генотипа CC: 4,9 (4,7; 5,1) против 5,2 (4,8; 5,7) ммоль/л ($p = 0,018$). Напротив, носители аллеля A полиморфизма *G75A* гена *APOA1* в сравнении с носителями популяционного генотипа GG ($p = 0,048$) имели более высокий уровень глюкозы натощак: 4,8 (4,3; 5,2) против 4,8 (4,5; 5,0) ммоль/л. Иных зависимостей между носительством полиморфных вариантов изученных генов и показателями углеводного обмена не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Показана ассоциация полиморфизма гена *APOE* (*C112A*, *rs429358*) с развитием коморбидных ожирения и АГ и нарушениями липидного обмена у детей. Ассоциации полиморфизмов *P12A* (*rs1801282*) гена *PPARG*, *G75A* (*rs670*) гена *APOA1* и *A158C* (*rs7412*) гена *APOE* с развитием ожирения и АГ у детей не обнаружены.

Обсуждение основного результата исследования

Распределение аллелей/генотипов изученных генов у детей с ожирением и АГ: сравнение с опубликованными ранее сведениями

В ходе работы нами впервые была установлена частота носительства аллельных вариантов гена *PPARG* (*P12A*,

rs18012820), гена аполипопротеина A1 (*G75A*, *rs670*) и гена аполипопротеина E (*C112A*, *rs429358*; *A158C*, *rs7412*), а также его аллелей (e2, e3, e4) у детей с ожирением и АГ. Нами установлена ассоциация аллели e4 гена *APOE* (полиморфизм *C112A*, *rs429358*) с наличием ожирения и АГ у детей. Так, носителями популяционной аллели e4 в основной группе было 36% детей, тогда как в контрольной — всего 14% ($p = 0,010$). Согласно данным отечественных исследований этого полиморфизма, дети с ожирением являлись носителями аллели e4 в 14% случаев [9] и в 15% случаев только при АГ без ожирения [36] против 35,5% в нашем исследовании. Эти результаты могут свидетельствовать в пользу предположения о коморбидном развитии ожирения и АГ у детей с полиморфизмом *C112A* гена *APOE*.

Распространенность полиморфизма *P12A* гена *PPARG* (*rs18012820*) была изучена в различных популяциях с противоречивыми результатами, в некоторых исследованиях аллель G была ассоциирована с развитием ожирения [37–39], тогда как у китайцев эта аллель рассматривалась в качестве протективного фактора [40]. В нашем исследовании не установлено статистически значимых отличий в частоте распространенности аллелей и генотипов этого полиморфизма в группах исследования. Проводя литературный поиск, не обнаружено исследований по изучению распространенности полиморфных аллелей и генотипов *PPARG* (*rs18012820*) у детей с ожирением; у взрослых людей с ожирением из Индии частота встречаемости аллеля G составила 8%, а генотипов CG и GG — 16 и 0% соответственно [41]. Частота встречаемости минорного аллеля G у здоровых детей (12%) соответствовала таковой у мексиканских сверстников (14%) [42] и взрослых французов (11%) [43], но была выше, чем у детей из Греции (7%) [44].

Анализ результатов генотипирования полиморфизма гена *APOA1* *G75A* не установил статистически значимых различий в частоте встречаемости полиморфных аллелей и генотипов в группах исследования. Частота встречаемости аллели A (24,5%) соответствовала таковой (20%) у детей с ожирением в отечественном исследовании [9].

Механизмы формирования генотип-фенотипической ассоциации изученных полиморфизмов с развитием ожирения и АГ у детей

Общеизвестным является тот факт, что нарушение дисбаланса между потреблением пищи и расходом энергии и последующее отложение избыточных жирных кислот в жировые клетки в виде триглицеридов приводит

Таблица 5. Показатели липидного обмена у детей с ожирением и артериальной гипертензией в зависимости от аллельных вариантов гена *APOE*

Table 5. Lipid metabolism values in children with obesity and arterial hypertension depending on the allelic variants of the *APOE* gene

Показатель	Носители аллельных вариантов гена <i>APOE</i>			p
	e2, n = 7	e3, n = 33	e4, n = 22	
Общий холестерин, ммоль/л	3,7 (2,9; 4,1)	4,3 (3,6; 4,8)	4,2 (3,8; 4,9)	0,244
Триглицериды, ммоль/л	1,25 (0,78; 2,06)	1,19 (0,86; 1,55)	1,16 (0,85; 1,99)	0,995
ЛПНП, ммоль/л	1,68 (1,41; 2,05)	2,39 (1,89; 2,58)	2,49 (2,07; 2,86)	0,017
Аполипопротеин В, г/л	0,75 (0,61; 0,8)	0,83 (0,75; 0,94)	0,89 (0,83; 1,08)	0,026
ЛПВП, ммоль/л	1,15 (0,84; 1,20)	0,93 (0,83; 1,08)	0,89 (0,76; 1,01)	0,101
Аполипопротеин А1, г/л	0,75 (0,61; 0,80)	1,6 (1,55; 1,69)	1,53 (1,47; 1,68)	0,180

Примечание. ЛПНП/ЛПВП — холестерин липопротеидов низкой/высокой плотности.

Note. ЛПНП/ЛПВП — cholesterol of low/high density lipoproteins.

к развитию ожирения. Несмотря на это, функциональные взаимодействия между жировой тканью и компонентами транспортной системы липопротеинов до сих пор не исследованы полностью. Полиморфный гликопротеин аполипопротеин E является компонентом ремонтантных хиломикрон, липопротеинов очень низкой плотности, ЛПНП и ЛПВП и в первую очередь отвечает за поддержание гомеостаза липидов в плазме. В дополнение к этим хорошо изученным функциям исследования на экспериментальных моделях животных, а также популяционные исследования с участием взрослых пациентов показали, что аполипопротеин E также играет важную роль в развитии ожирения и резистентности к инсулину. У людей ApoE имеет три изоформы — ApoE2, ApoE3 и ApoE4 [25]. В исследованиях *in vitro* установлено, что изоформы ApoE3 и ApoE4 имеют сходное сродство к рецептору ЛПНП, тогда как изоформа ApoE2 — значительно более низкое сродство [45]. Если бы эффекты влияния носительства изоформ ApoE описывались исключительно их разными потенциалами снижения концентрации липидов в циркулирующей крови через рецептор к ЛПНП и, возможно, другие рецепторы, распознающие ApoE, то носительство аллельных вариантов apoE3 и ApoE4 в равной степени предрасполагало бы к развитию ожирения и резистентности к инсулину [46]. Это предположение было проверено на модели экспериментальных животных. Несмотря на то, что мыши-носители ApoE4 через 8 нед наблюдения набрали на 30% меньше жировой массы тела, чем носители ApoE3, они имели значительно худшие показатели толерантности к глюкозе за счет того, что их адипоциты были качественно другими, что при длительном наблюдении могло привести к большему набору массы тела и более тяжелым нарушениям метаболизма. Это является доказательством того, что метаболические отклонения, такие как ожирение и нарушение углеводного обмена, могут быть результатом качественных различий адипоцитов, присутствующих у мышей, экспрессирующих различные изоформы ApoE [47].

Во взрослой популяции проводился ряд эпидемиологических исследований по изучению влияния носительства различных изоформ ApoE на развитие ожирения. В исследовании Atherosclerosis Risk in Communities, проведенном с участием 12 491 взрослого, было установлено, что независимо от этнического происхождения изоформы ApoE были ассоциированы с ИМТ в следующем порядке: ApoE4 > ApoE3 > ApoE2 [48]. В другой работе было установлено, что женщины-носительницы изоформы ApoE4 с отягощенным семейным анамнезом по развитию сахарного диабета 2-го типа имеют больший объем талии по сравнению с носительницами изоформ ApoE2 и ApoE3 [49]. Девочки-мексиканки подросткового возраста, носительницы ApoE4, также имели более высокий ИМТ, чем носительницы изоформы ApoE3 [50]. В дополнение к развитию ожирения носительство изоформы ApoE4 также, по-видимому, может являться связующим звеном между ожирением и развитием патологии, связанной с метаболизмом глюкозы и сахарным диабетом 2-го типа. Так, у мужчин с ожирением экспрессия аллельного варианта ApoE4 была связана с более высоким уровнем инсулина и глюкозы плазмы крови, чем у носителей других аллелей [51].

Нами не найдено ни одного исследования по изучению этиологических механизмов ассоциации полиморфизма гена APOE и развития артериальной гипертензии, несмотря на то, что ассоциация аллели ApoE4 с развитием АГ у взрослых была подтверждена в нескольких метаанализах [26, 27].

В ряде исследований в детской популяции была показана связь аллели e4 с более высокими значениями общего уровня холестерина, холестерина ЛПНП и ApoB [52–54] у здоровых детей. Исследование 849 вьетнамских детей установило, что носители аллели e4 гена APOE имеют наиболее высокие значения общего уровня холестерина и холестерина ЛПНП даже после поправки на пол, возраст и антропометрические показатели, носители же аллели e3 — средние значения этих параметров, носители аллели e2 — самые низкие; наши результаты свидетельствуют о более низких концентрациях липопротеинов низкой плотности и apoB в крови у носителей аллеля e2 в крови и отсутствии связи носительства аллеля e2 с высокими концентрациями триглицеридов. При изучении связи носительства полиморфизма G75A APOA1 и развития ожирения, дислипидемии у детей В. Topas и соавт. пришли к выводу, что носительство аллеля A может увеличивать риск развития дислипидемии у детей с ожирением [55]. Между тем, согласно метаанализу S. Juo и соавт. [29], более редкий аллель A может быть связан с небольшим увеличением концентрации ApoA1 и ЛПВП. По данным нашего исследования, ассоциации полиморфизма гена APOA1 и развития ожирения в детском возрасте не получено, однако только 44,4% носителей полиморфного аллеля A (генотипы GA/AA) имели снижение ЛПВП по сравнению с 68,6% носителей популяционного аллеля ($p = 0,048$), даже несмотря на то, что дети с генотипами GA/AA данного полиморфного маркера обладали более высоким ИМТ ($p = 0,02$). Это доказывает значение генетики в нарушениях липидного обмена у детей с ожирением и АГ.

Обращает на себя внимание влияние полиморфизма P12A гена PPARG (*rs18012820*) на углеводный обмен. Это объясняется тем, что мутантный аллель (CG или GG) синтезирует гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом с пониженной активностью. Поэтому ацил-КоА не накапливается и не блокирует реакцию превращения пировиноградной кислоты в ацетил-КоА в условиях избытка свободных жирных кислот, что расходует глюкозу, снижая ее концентрацию через 2 ч после нагрузки углеводами [56]. Это важно не только для установления наличия влияния полиморфизма гена на углеводный обмен у детей с ожирением, но и для возможной дальнейшей разработки диетических рекомендаций по нормализации обменных процессов у детей.

Практическое значение установления ассоциации изученных полиморфизмов с риском развития ожирения и АГ у детей

Выявленные молекулярно-генетические особенности формирования ожирения и связанных с ним заболеваний могут быть использованы при определении критериев группы риска по развитию ожирения и ассоциированной с ним патологии у детей. Помимо этого, в нутригенетическом аспекте полученные данные предполагают, что детям с ожирением и связанными с ним заболеваниями могут быть назначены индивидуальные диетические вмешательства на основании генотипов изученных полиморфизмов генов, но это требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Ассоциацию полиморфизмов P12A (*rs18012820*) гена PPARG, G75A (*rs670*) гена APOA1, C112A (*rs429358*) и A158C (*rs7412*) гена APOE с развитием ожирения и АГ у детей невозможно экстраполировать на всю популяцию российских детей ввиду малочисленности исследуемой выборки. Возможно, что при увеличении размера

выборки распределения генотипов и аллелей указанных генов будут отличаться от приведенных в данной статье. Нами не проведен многофакторный анализ с поправкой на обнаруженные ассоциации генов с учетом носительства полиморфных вариантов других генов и средовых факторов, что может повлиять на результаты оценки эффекта изучаемых генов. В настоящем исследовании сравнивались группы детей с ожирением и АГ, поэтому не исключено, что при включении в исследование детей только с ожирением или только с АГ полученный результат будет отличаться от зарегистрированного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль наследственной отягощенности в формировании ожирения, а также связанных с ним заболеваний, таких как АГ и дислипидемия, на сегодняшний день бесспорна. Нами установлена частота носительства аллелей и генотипов полиморфизмов *P12A* гена *PPARG*, *G75A* гена *APOA1*, *C112A* и *A158C* гена *APOE* у детей с ожирением и АГ и здоровых сверстников. Получены данные о возможном влиянии полиморфизма гена *APOE* (*C112A*) на развитие ожирения и АГ, а также дислипидемии у детей. Приведены сведения о влиянии полиморфизмов генов *PPARG* и *APOA1* на обменные процессы у детей с ожирением

и АГ, однако обнаруженные ассоциации требуют дальнейшего подтверждения на выборках большего размера.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность О. Ю. Аверьянову, А. С. Соколовой и А. В. Созонову за помощь в организации исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О. П. Ковтун <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

М. А. Устюжанина <http://orcid.org/0000-0002-4285-6902>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11–25. doi: 10.1080/17477160600586747.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
3. Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе // *Вопросы детской диетологии*. — 2014. — Т. 12. — № 3 — С. 36–45. [Gurova MM. Epidemiology of obesity in children at the modern stage. *Problems of pediatric nutrition*. 2014;12(3):36–45. (In Russ).]
4. Тутьельян В.А., Батурич А.К., Конь И.Я., и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 5 — С. 28–33. [Tutel'yan VA, Baturin AK, Kon' IYa, et al. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoi massy tela sredi detskogo naseleniya RF: multitsentrovoye issledovanie. *Pediatriia*. 2014;93(5):28–33. (In Russ).]
5. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;17(2):95–107. doi: 10.1111/obr.12334.
6. Павловская Е.В., Багаева М.Э., Сурков А.Г., и др. Ожирение у детей: критерии диагностики и клинические проявления // *Вопросы детской диетологии*. — 2012. — Т. 10. — № 3 — С. 18–22. [Pavlovskaya EV, Bagaeva ME, Surkov AG, et al. Obesity in children: diagnostic criteria and clinical manifestations. *Problems of pediatric nutrition*. 2012;10(3):18–22. (In Russ).]
7. Herouvi D, Karanasios E, Karayianni C, Karavanaki K. Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. *Eur J Pediatr*. 2013;172(6):721–732. doi: 10.1007/s00431-013-1932-8.
8. Болотова Н.В., Посохова Н.В., Дронова Е.Г., и др. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2013. — Т. 92. — № 5 — С. 40–44. [Bolotova NV, Posokhova NV, Dronova EG, et al. Faktory riska formirovaniya arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov s ozhireniem. *Pediatriia*. 2013;92(5):40–44. (In Russ).]
9. Щербакова М.Ю., Синецкин П.А., Порядина Г.И., и др. Генетические основы формирования обменных нарушений у детей с ожирением // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2011. — № 4 — С. 26–31. [Scherbakova MYu, Sinitsyn PA, Poryadina GI, et al. Genetic foundations of metabolic disorders formation in children with obesity. *Bulletin of RSMU*. 2011;(4):26–31. (In Russ).]

10. Ушакова С.А., Петрушина А.Д., Куличенко М.П., и др. Многофакторная оценка предикторов формирования артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением // *Медицинская наука и образование Урала*. — 2015. — Т. 16. — № 4 — С. 50–54. [Ushakova SA, Petrushina AD, Kulichenko MP, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction in adolescents with arterial hypertension associated with overweight and obesity. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2015;8(4):50–54. (In Russ).]
11. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Мытникова Ю.С. и др. Ожирение и нарушения сна у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 6 — С. 571–576. [Kozhevnikova OV, Namazova-Baranova LS, Mytnikova YuS, et al. Obesity and sleep disturbance in children. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):571–576. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1671.
12. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей // *Вопросы детской диетологии*. — 2014. — Т. 12. — № 3 — С. 46–51. [Novikova VP, Egli AE. Bronchial asthma and obesity in children. *Problems of pediatric nutrition*. 2014;12(3):46–51. (In Russ).]
13. Anderson AD, Solorzano CM, McCartney CR. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2014;32(03):202–213. doi: 10.1055/s-0034-1371092.
14. Bhadoria A, Sahoo K, Sahoo B, et al. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):187–192. doi: 10.4103/2249-4863.154628.
15. who.int [Internet]. Non communicable diseases. World Health Organization. 2017 [cited 2018 May 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.
16. Barbieri M, Desesquelles A, Egidi V, et al. Obesity-related mortality in France, Italy, and the United States: a comparison using multiple cause-of-death analysis. *Int J Public Health*. 2017;62(6):623–629. doi: 10.1007/s00038-017-0978-1.
17. Щербакова М.Ю., Порядина Г.И., Ковалева Е.А. Проблема ожирения в детском возрасте // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2010. — № 7 — С. 74–82. [Scherbakova MYu, Poryadina GI, Kovaleva EA Problema ozhireniya v detskom vozraste. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(7):74–82. (In Russ).]
18. van Vliet M, Heymans M, von Rosenstiel I, et al. Cardiometabolic risk variables in overweight and obese children: a worldwide comparison. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10(1):106. doi: 10.1186/1475-2840-10-106.
19. Herrera B, Lindgren C. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep*. 2010;10(6):498–505. doi: 10.1007/s11892-010-0153-z.

20. Vimalaswaran K, Tachmazidou I, Zhao J, et al. Candidate genes for obesity-susceptibility show enriched association within a large genome-wide association study for BMI. *Hum Mol Genet.* 2012;21(20):4537–4542. doi: 10.1093/hmg/dds283.
21. Pihlajamaki J, Schwab U, Kaminska D, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and the Pro12Ala polymorphisms of PPARG regulate serum lipids through divergent pathways: a randomized crossover clinical trial. *Genes Nutr.* 2015;10(6):43. doi: 10.1007/s12263-015-0493-z.
22. Gomez P, Perez-Martinez P, Marin C, et al. APOA1 and APOA4 gene polymorphisms influence the effects of dietary fat on LDL particle size and oxidation in healthy young adults. *J Nutr.* 2010;140(4):773–778. doi: 10.3945/jn.109.115964.
23. Olano-Martin E, Anil E, Caslake M, et al. Contribution of apolipoprotein E genotype and docosahexaenoic acid to the LDL-cholesterol response to fish oil. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):104–110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.024.
24. Ordozva JM. Apolipoprotein E isoform phenotyping methodology and population frequency with identification of apoE1 and apoE5 isoforms. *J Lipid Res.* 1987;28(4):371–380.
25. Phillips M. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. *IUBMB Life.* 2014;66(9):616–623. doi: 10.1002/iub.1314.
26. Niu W, Qi Y, Qian Y, et al. The relationship between apolipoprotein E e2/e3/e4 polymorphisms and hypertension: a meta-analysis of six studies comprising 1812 cases and 1762 controls. *Hypertens Res.* 2009;32(12):1060–1066. doi: 10.1038/hr.2009.164.
27. Stoumpos S, Hamodrakas S, Anthopoulos P, Bagos P. The association between apolipoprotein E gene polymorphisms and essential hypertension: a meta-analysis of 45 studies including 13 940 cases and 16 364 controls. *J Hum Hypertens.* 2012;27(4):245–255. doi: 10.1038/jhh.2012.37.
28. Lamri A, Abi Khalil C, Jaziri R, et al. Dietary fat intake and polymorphisms at the PPARG locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study. *Int J Obes (Lond).* 2011;36(2):218–224. doi: 10.1038/ijo.2011.91.
29. Juo S, Wyszynski D, Beaty T, et al. Mild association between the A/G polymorphism in the promoter of the apolipoprotein A-I gene and apolipoprotein A-I levels: a meta-analysis. *Am J Med Genet.* 1999;82(3):235–241. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990129)82:3<235::aid-ajmg8>3.3.co;2-8.
30. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. — М.: Практика; 2014. — С. 164–182. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami. Ed by Dedov II, Peterkova VA. Moscow: Praktika; 2014. pp. 164–182. (In Russ).]
31. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Розанов В.Б. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8. — № 4 S1 — С. 1–32. [Aleksandrov AA, Kislyak OA, Leont'eva IV, Rozanov VB. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov. Rossiiskie rekomendatsii (vtoroi peresmotr). *Cardiovascular therapy and prevention.* 2009; 8(4 Suppl 1):1–32. (In Russ).]
32. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 621 от 30 декабря 2003 г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 621 «O kompleksnoi otsenke sostoyaniya zdorov'ya detei» dated December 30, 2003. (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_126812/. Ссылка активна на 12.05.2018.
33. who.int [интернет]. Физическая активность [доступ от 18.06.2018]. Доступно по: http://www.who.int/topics/physical_activity/physical-activity-final.pdf.
34. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002;155(6):487–495. doi: 10.1093/aje/k155.6.487.
35. Horita N, Kaneko T. Genetic model selection for a case-control study and a meta-analysis. *Meta Gene.* 2015;5:1–8. doi: 10.1016/j.mgene.2015.04.003.
36. Калужная О.В. Вклад генов липидотранспортной системы в формирование нарушений липидного обмена у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией: Автореферат дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск; 2016. — 22 с. [Kalyuzhnaya OV. Vklad genov lipidotransportnoi sistemy v formirovaniye narushenii lipidnogo obmena u podrostkov s essentsial'noi arterial'noi gipertenziy. [dissertation abstract] Irkutsk; 2016. 22 p. (In Russ).] Доступно по: <http://www.fesmu.ru/elib/Book.aspx?id=172704>. Ссылка активна на 04.06.2018.
37. Bhatt S, Misra A, Sharma M, et al. Ala/Ala genotype of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene is associated with obesity and insulin resistance in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(9):828–834. doi: 10.1089/dia.2011.0277.
38. Morini E, Tassi V, Capponi D, et al. Interaction between PPARGgamma2 variants and gender on the modulation of body weight. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(6):1467–1470. doi: 10.1038/oby.2008.225.
39. Auwerx J. PPAR γ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia.* 1999; 42(9):1033–1049. doi: 10.1007/s001250051268.
40. Wang X, Liu J, Ouyang Y, et al. The association between the Pro12Ala variant in the PPAR γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One.* 2013;8(8):e71985. doi: 10.1371/journal.pone.0071985.
41. Mehrad-Majid H, Ghayour-Mobarhan M, Zali M. Effect of two common variants in PPAR- γ 2 gene on susceptibility to obesity. *Biomed Res (Aligarh).* 2017;28(13):5671–5677.
42. Munoz-Yanez C, Perez-Morales R, Moreno-Macias H, et al. Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. *Genet Mol Biol.* 2016; 39(4):54–553. doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2015-0267.
43. Meirhaeghe A, Tanck M, Fajas L, et al. Study of a new PPAR γ 2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population. *Mol Genet Metab.* 2005;85(2):140–148. doi: 10.1016/j.jmgme.2005.02.004.
44. Lagou V, Scott R, Manios Y, et al. Impact of peroxisome proliferator-activated receptors gamma and delta on adiposity in toddlers and preschoolers in the GENESIS Study. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(4):913–918. doi: 10.1038/oby.2008.1.
45. Kypreos KE, Li X, van Dijk KW, et al. Molecular mechanisms of type III hyperlipoproteinemia: The contribution of the carboxy-terminal domain of ApoE can account for the dyslipidemia that is associated with the E2/E2 phenotype. *Biochemistry.* 2003;42(33):9841–9853. doi: 10.1021/bi0271796.
46. Kypreos K, Karagiannides I, Fotiadou E, et al. Mechanisms of obesity and related pathologies: role of apolipoprotein E in the development of obesity. *FEBS Journal.* 2009;276(20):5720–5728. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07301.x.
47. Arbones-Mainar J, Johnson L, Altenburg M, Maeda N. Differential modulation of diet-induced obesity and adipocyte functionality by human apolipoprotein E3 and E4 in mice. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(10):1595–1605. doi: 10.1038/ijo.2008.143.
48. Volcik K, Barkley R, Hutchinson R, et al. Apolipoprotein E polymorphisms predict low density lipoprotein cholesterol levels and carotid artery wall thickness but not incident coronary heart disease in 12,491 ARIC study participants. *Am J Epidemiol.* 2006; 164(4):342–348. doi: 10.1093/aje/kwj202.
49. Oh JY, Barrett-Connor E; Rancho Bernardo Study Group. Apolipoprotein E polymorphism and lipid levels differ by gender and family history of diabetes: the Rancho Bernardo Study. *Clin Genet.* 2008;60(2):132–137. doi: 10.1034/j.1399-0004.2001.600207.x.
50. Calderon-Garciduenas L, Jewells V, Galaz-Montoya C, et al. Interactive and additive influences of Gender, BMI and Apolipoprotein 4 on cognition in children chronically exposed to high concentrations of PM2.5 and ozone. APOE 4 females are at highest risk in Mexico City. *Environ Res.* 2016;150:411–422. doi: 10.1016/j.envres.2016.06.026.
51. Elosua R, Demissie S, Cupples L, et al. Obesity modulates the association among APOE genotype, insulin, and glucose in men. *Obes Res.* 2003;11(12):1502–1508. doi: 10.1038/oby.2003.201.
52. Fulton J, Dai S, Grunbaum J, et al. Apolipoprotein E affects serial changes in total and low-density lipoprotein cholesterol in adolescent girls: Project Heart Beat. *Metabolism.* 1999;48(3):285–290. doi: 10.1016/s0026-0495(99)90073-2.
53. Callas N, Poveda E, Baracaldo C. [Genetic polymorphism of the E apolipoprotein in school age children: comparison with levels of plasma lipids and apolipoproteins. (In Spanish).] *Biomedica.* 2007;27(4):526–536.
54. Smart M, Dedoussis G, Louizou E, et al. APOE, CETP and LPL genes show strong association with lipid levels in Greek children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(1):26–33. doi: 10.1016/j.numecd.2009.02.005.
55. Toptas B, Gormus U, Ergen A, et al. Comparison of lipid profiles with APOA1 MspI polymorphism in obese children with hyperlipidemia. *In Vivo.* 2011;25(3):425–430.
56. Кендыш И.Н. Регуляция углеводного обмена. — М.: Медицина; 1985. [Kendysh IN. *Regulyatsiya uglevodnogo obmena.* Moscow: Meditsina; 1985. (In Russ).]