

DOI 10.31718/2077-1096.20.3.20

УДК 612.6.05:[616-008.9-055.29+616-053.31]:616-056.2

Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ LEPR ТА GR НА СТАН ЗДОРОВ'Я МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА ЇХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

Значне поширення ожиріння та метаболічного синдрому у світі протягом останніх двох десятиріч призвело до того, що Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає надлишкову вагу як неінфекційну пандемію. Серед факторів, які негативно впливають на метаболізм, призводять до його розладів і ожиріння, розглядаються генетичні, пренатальні, харчові, соматичні, психогенні та ін. Аналіз поліморфізму генів LEPR та GR серед матерів та їх новонароджених дітей може бути важливою складовою предикції порушень метаболізму і ожиріння. Метою цього дослідження було проаналізувати наявність клінічних та генетичних детермінант метаболічного синдрому у матерів та їх новонароджених. Матеріали і методи. Було проведено перехресне дослідження 42 пар матерів та новонароджених, що включало вивчення їх антропометричних, клінічних та лабораторних параметрів і, зокрема, 2 видів генетичних поліморфізмів (LEPR rs1137101 та GR, поліморфізм BclI). Основну групу склали 15 пар мати-дитина, де жінка мала клінічно виражене ожиріння (індекс маси тіла більше 30), в групу порівняння увійшли 27 пар мати-дитина, де жінка мала надлишкову вагу (індекс маси тіла більше 25). Результати дослідження. У матерів з ожирінням достовірно частіше траплялася проблема невиншування вагітності ($p=0,01$). Діти від матерів з ожирінням мали достовірно більші центилі ваги при народженні порівняно з контрольною групою ($60,9 \pm 7,7$ та $49,75 \pm 4,5$ відповідно, $p=0,05$). Жодних зв'язків поліморфних варіантів генів LEPR та GR з ожирінням у матерів та особливостей розподілу варіантів поліморфізму серед їх дітей виявлено не було. GG генотип гену GR асоціювався з більшою частотою необхідністю у госпіталізації ($p=0,012$), стрімкими пологодами ($p=0,01$), обвиттям пуповини навколо шиї плода ($p=0,012$). У дітей носіїв генотипу GG BclI GR достовірно частіше були виявлені кардіо-метаболічні порушення у вигляді змін при аускультатії серця (аритмії, функціональних шумів) ($p=0,003$). Висновок. За результатами проведеного дослідження не виявлено асоціацій поліморфізму генів LEPR та GR з ожирінням у матерів та надлишком ваги у їх дітей, але виявлено несприятливий вплив поліморфних варіантів на акушерсько-гінекологічний статус матерів, перебіг пологів та адаптацію новонароджених у ранньому неонатальному періоді.

Ключові слова: ожиріння, метаболічний синдром, новонароджені, поліморфізм генів LEPR та GR

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом наукової теми НДР кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією на 2020-2024 рр.: «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку». Державний реєстраційний номер – 0120U102856.

Вступ

Значне поширення ожиріння та метаболічного синдрому у світі протягом останніх двох десятиріч призвело до того, що ВООЗ розглядає надлишкову вагу як неінфекційну пандемію. У 2017 році у світі надмірну вагу мали 22 млн. дітей у віці до 5 років, а від 5-17 років – 155 млн. [1]. Відбулося значне зростання поширеності хвороб ендокринної системи серед дітей і в Україні – на 164,4%, за даними Центру медичної статистики МОЗ України 2018 р. Зараз ожиріння в Україні спостерігається у 101 тис дітей з максимумом у підлітковому віці, що становить до 20%. У Полтавській області поширеність ожиріння серед дітей до 13 років у 2017 році становила 1,32 на 10000.

Серед факторів, які негативно впливають на метаболізм, призводять до його розладів і ожиріння, розглядаються генетичні, пренатальні, харчові, соматичні, психогенні та ін.

Майже у 60 % дорослих, які мають ожиріння, проблеми із зайвою вагою почалися в дитячому та підлітковому віці.

Не останню роль відіграє явище харчового імпринтингу, яке визначає процеси проліферації

і диференціювання клітин, формування органів і систем, їх розміри, структуру і функціональний стан, активність ферментних систем, експресію генів, які кодують ферменти, рецепторні білки, визначаючи характер та спрямованість метаболічних процесів. Харчування протягом внутрішньоутробного періоду і перших років життя визначає смакові переваги людини протягом усього життя. Висококалорійна та з високим споживанням жиру дієта під час вагітності сприяє артеріальній гіпертензії та ендотеліальній дисфункції у майбутньої дитини вже у дорослому віці. Недостатнє або неадекватне харчування вагітної жінки, інфекції, куріння, стрес, ендокринні порушення впливають на розвиток плода і викликають затримку його росту і низьку масу тіла при народженні, з одного боку, і зміну метаболічного чи фізіологічного профілю з відповідними хворобами, з іншого [2]. Вага при народженні є не лише предиктором перинатального здоров'я, а і психомоторного розвитку, зростання та формування органів і систем у процесі дорослішання. Як низька, так і надлишкова вага при народженні пов'язані з підвищеним ризиком акушерських та неонатальних ускладнень, а також ме-

таболічних та серцево-судинних розладів у подальшому житті. [3,4] Надмірний індекс маси тіла (ІМТ) та збільшення ваги під час вагітності, а, особливо, перед пологами тісно пов'язані з акушерськими та материнськими ризиками [5,6]. Високий набір ваги під час вагітності асоційований зі збільшенням ваги у дитини при народженні та ризиком ожиріння у подальшому житті. [7,8] Існують також важливі генетичні та екологічні фактори впливу на вагу дитини при народженні, серед них гени, пов'язані з ожирінням матері або немовляти. [7] Ожиріння визначається комбінованим впливом генів, навколишнього середовища, способу життя та взаємодії цих факторів. [9,10] Критичними періодами настання ожиріння є: вагітність, різкий набір ваги, розвиток дитини (вік 3–6 років), та статеве дозрівання. Виявлення факторів ризику ожиріння ще з перших днів життя та зменшення захворюваності на ожиріння у вагітної жінки та дитини мають великий вплив також на здоров'я дорослої людини, запобігаючи ускладненням цього розладу. [9,10,11,12]

Ожиріння та його ускладнення є результатом поєднання способу життя, генетичних та психологічних чинників. Генетичні фактори включають гени однонуклеотидного поліморфізму, які кодують регулюючі білки, прозапальні цитокіни, що беруть участь у регуляції складу тіла. [9,10,11] Цікаво, що низька вага при народженні пов'язана з порушеннями обміну речовин пізніше в житті, оскільки ці діти мають меншу частку «пісної» тканинної маси, що забезпечує більшу сприйнятливості до збільшення споживання їжі в певний період життя. [11].

Існують численні медіатори, які беруть участь у регуляції апетиту, такі як інсулін, шлунково-кишкові пептиди (пептид Y, холецистокінін, глюкагоноподібний пептид-1), грелін, який стимулює апетит, лептин, який знижує апетит і збільшує енерговитрати. [13] Лептин—гормон, синтезований в білих адипоцитах, але також і в інших органах, контролює споживання їжі та витрати енергії за допомогою центральних та периферійних механізмів. Ген рецептора лептину (*LEPR*) є біологічним шляхом пов'язаним з ожирінням. Під час вагітності лептин виробляється жировою тканиною матері та плоду, а також плацентою, при цьому рівень лептину в пуповині в сироватці крові позитивно корелює з вагою при народженні, порівняно з рівнем лептину у матері [14,15,16,17] У гені *LEPR* є декілька поліморфізмів,

які беруть участь у механізмі ожиріння, серед найбільш досліджених однонуклеотидний поліморфізм Q223R [14].

Глюкокортикоїди здійснюють свою дію через рецептор глюкокортикоїдів (GR), що робить його важливим фактором опосередкування ефектів кортизолу. Хоча концентрацію глюкокортикоїдів можна виміряти в плазмі, їх функціональні можливості впливу на тканини-мішені залишаються важко передбачуваними, тоді як індивідуальна чутливість до їх впливу, ймовірно, досить стабільна. Отже, можна припустити значний вплив поліморфізму гену *GR* на зміну чутливості до глюкокортикоїдів та відповідне ремоделювання складу тіла і метаболічні зміни [17,18].

Аналіз поліморфізму генів *LEPR* та *GR* серед матерів та їх новонароджених дітей може бути важливою складовою предикції порушень метаболізму і ожиріння.

Мета дослідження

Проаналізувати наявність клінічних та генетичних детермінант метаболічного синдрому у матерів та їх новонароджених.

Матеріали і методи

Ми провели перехресне дослідження 42 пар матерів та новонароджених, що знаходилися на лікуванні у Перинатальному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні, що включало вивчення їх антропометричних, клінічних та лабораторних параметрів і, зокрема, 2 видів генетичних поліморфізмів (*LEPR*, поліморфізм rs1137101 та *GR*, поліморфізм BcII). Основну групу склали 15 пар мати-дитина, де жінка мала клінічно виражене ожиріння (ІМТ (індекс маси тіла) більше 30), в групу порівняння увійшли 27 пар мати-дитина, де жінка мала надлишкову вагу (ІМТ більше 25).

Виділення ДНК з сухих плям крові проводили за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) за протоколом «Solid Tissues». Для визначення поліморфних варіантів *LEPR* Q223R (668A/G), rs1137101 та *GR(NR3C1)* BcII (C+647G), rs41423247 проводили ПЛР (полімеразну ланцюгову реакцію) за допомогою специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина), (табл.1) з наступною постановкою реакції ПДРФ (поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів).

Таблиця 1
Послідовність олігонуклеотидних праймерів

Ген (варіанти генів)	Послідовність праймерів (5'–3')
<i>LEPR</i> Q223R (668 A/G)	Forward: ACCCTTTAAGCTGGGTGCCCAATAG
	Reverse: AGCTAGCAAATATTTTTGTAAGCAATT
<i>GR(NR3C1)</i> BcII(C+647G)	Forward: AAATTGAAGCTTAACAATTTTGCC
	Reverse: GCAGTGAACAGTGTAACAGACC

Реакцію ампліфікації проводили з використанням комерційного набору «Dream Taq Green PCR Master Mix» (Thermo Scientific, США). Від-

повідний температурний режим забезпечували за допомогою ампліфікатора «Flex Cycler BU» (Analytik Jena, Німеччина).

Продукти ампліфікації генів *GR* (*NR3C1*) та *LEPR* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції «*BclI*» та «*MspI*» (Thermo Scientific, США) відповідно. Реакцію рестрикції проводили в мікротермостаті «ТДВ-120» (Biosan, Латвія) протягом 16 годин при температурі 37°C для варіанту *LEPR* Q223R (668A/G) та при 55°C для варіанту *GR* (*NR3C1*) *BclI* (C+647G). Зупинку рестрикції проводили протягом 20 хвилин при температурі 80°C для обох досліджуваних поліморфних варіантів.

Візуалізацію рестрикційних фрагментів здійснювали в 2% агарозному гелі (агароза «*CSL-AG500*», Cleaver Scientific Ltd, Великобританія,

буфер «10xTBE Electrophoresis Buffer», Thermo Scientific, США) з додаванням етидію броміду в якості барвника. Оцінку довжин рестрикційних фрагментів проводили за допомогою порівняння з маркером молекулярної ваги «*Gene Ruler 100 bp DNA Ladder*» (Thermo Scientific, США).

Зображення гелів фіксували за допомогою системи гель-документації «*Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View*» (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія). Інтерпретацію результатів проводили шляхом візуальної оцінки наявності або відсутності фрагментів з відповідною молекулярною вагою (табл. 2).

Таблиця 2
Молекулярна вага рестрикційних фрагментів

Ген (варіант гену)	Розмір рестрикційних фрагментів
<i>LEPR</i> Q223R (668 A/G)	Генотип AA: 416 п.н. Генотип AG: 416, 291 та 125 п.н. Генотип GG: 291 та 125 п.н.
<i>GR</i> (<i>NR3C1</i>) <i>BclI</i> (C+647G)	Генотип CC: 116 п.н., 90 п.н. Генотип CG: 206 п.н., 116 п.н. та 90 п.н. Генотип GG: 206 п.н.

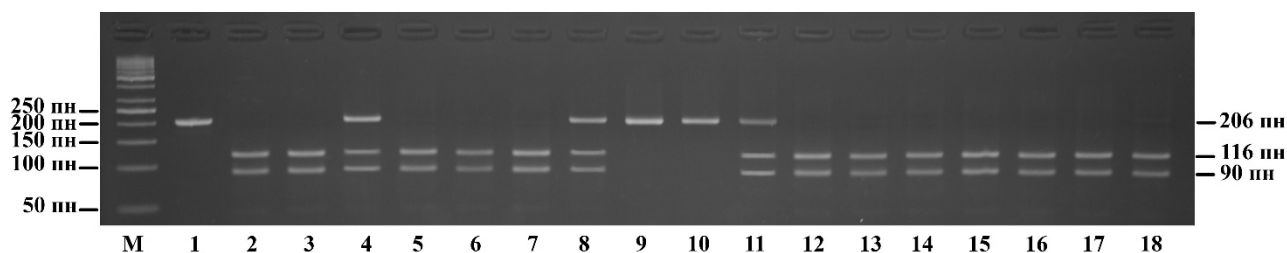


Рис. 1 Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *BclI*(C+647G) гену *GR* (*NR3C1*)

Примітка: зразки 2-3, 5-7, 12-18 – генотип CC, зразки 4, 8, 11 – генотип CG, зразки 1, 9-10 – генотип GG, M – маркер молекулярної ваги, 100 пн.

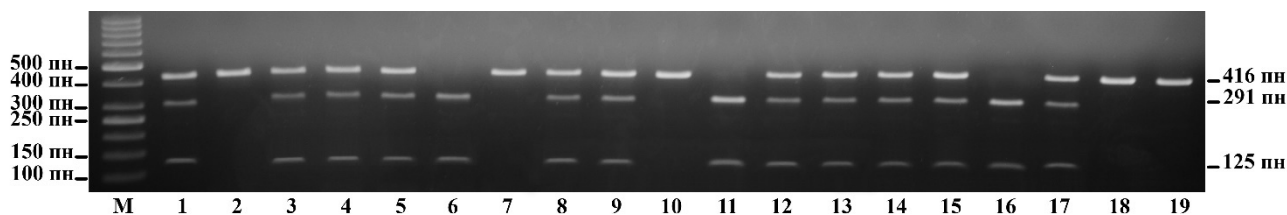


Рис. 2 Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму Q223R (668 A/G) гену *LEPR*

Примітка: зразки 2, 7, 10, 18-19 – генотип AA, зразки 1, 3-5, 8-9, 12-15, 17 – генотип AG, зразки 6, 11, 16 – генотип GG, M – маркер молекулярної ваги, 100 пн.

На рисунках 1 та 2 відображені електрофореграми розподілу рестрикційних фрагментів поліморфних варіантів *LEPR* Q223R (668A/G) та *GR* (*NR3C1*) *BclI* (C+647G) в агарозному гелі.

Статистичну обробку одержаних результатів виконано за допомогою пакета прикладної програми STATA (США, ліцензійний номер №71606281563). Використовували середнє значення (M), середнє квадратичне відхилення (SD). Гіпотези щодо рівності генеральних середніх перевіряли з використанням одностороннього та двостороннього t-критерію Стьюдента. Від-

носні величини порівнювали за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат).

Результати дослідження та їх обговорення

На початку дослідження нами було проведено аналіз асоціації між окремими факторами, що характеризують соматичний стан жінки та ожирінням. Достовірних відмінностей у соматичному статусі (наявність шкідливих звичок, алергічних, спадкових, ендокринологічних, онкологічних, серцево-судинних, шкірних захворювань) серед жінок досліджуваних груп виявлено не бу-

ло, окрім старшого віку жінок з ожирінням порівняно з жінками з надлишковою вагою (30,3±1,0 р. та 26,4±0,9 р. відповідно, ВШ 5,1 95% ДІ (26,2 – 29,3), p=0,008).

У матерів з ожирінням достовірно частіше траплялася проблема не виношування вагітності (p=0,01, ВШ 0,32, 95%ДІ (0,02-0,21).

Вивчення стану новонароджених показало,

що діти від матерів з ожирінням мали достовірно більші центилі ваги при народженні порівняно з контрольною групою (60,9 ±7,7 та 49,75±4,5 відповідно, p=0,05)

Наступним етапом було визначення частоти окремих варіантів генетичного поліморфізму серед 42 жінок та їх дітей. (Табл. 3, 4)

Таблиця 3

Стратифікація матерів з метаболічними порушеннями та їх дітей за поліморфними варіантами гену *LEPR*, n (%)

Вид генотипу	Матері з ІМТ ≥30 (n=15)	Матері з ІМТ<30 (n=27)	p	Діти від матерів з ІМТ≥30(n=15)	Діти від матерів з ІМТ<30 (n=27)	p
GG	3 (20,0)	5 (18,5)	0,911	3 (20,0)	6 (22,2)	0,596
AG	7 (46,7)	12 (44,4)	0,572	8 (53,3)	11 (40,7)	0,322
AA	5 (33,3)	10 (37,0)	0,542	4 (26,7)	10 (37,0)	0,467

Таблиця 4

Стратифікація матерів з метаболічними порушеннями та їх дітей за поліморфними варіантами гену *GR*, n (%)

Вид генотипу	Мами з ІМТ ≥30 (n=15)	Мами з ІМТ<30 (n=27)	p	Діти від мам з ІМТ≥30 (n=15)	Діти від мам з ІМТ<30 (n=27)	p
CC	10 (66,7)	10 (37,0)	0,064	8 (53,3)	13 (48,1)	0,500
CG	4 (26,7)	11 (40,7)	0,285	4 (26,7)	12 (44,4)	0,466
GG	1 (6,7)	5 (18,5)	0,287	3 (20,0)	2 (7,4)	0,235

Як бачимо, розподіл всіх трьох варіантів генотипів генів *LEPR* та *GR* серед матерів з надлишковою вагою та ожирінням та їх дітей був приблизно однаковим. Жодних зв'язків поліморфних варіантів генів з ожирінням у матерів та особливостей розподілу варіантів поліморфізму серед їх дітей виявлено у нашому дослідженні не було. Хоча, за літературними даними новонароджені, носії *GG* та *GA* генотипів *LEPR*, мають достовірно більший індекс маси тіла і вплив поліморфізму *LEPR* rs1137101 на ІМТ та вагу при народженні новонароджених залежить від наявності/відсутності домінуючого алеля *LEPR* у матерів [19].

Коли ми продовжили вивчення факторів ризику щодо можливого впливу поліморфізму генів *LEPR* та *GR* на перебіг вагітності і пологів у жінок досліджуваних груп, то з'ясували, що *GG* генотип гену *GR* асоціювався з більш частою необхідністю у госпіталізації (p=0,012, ВШ 0,35, 95%ДІ (0,04-0,3)), стрімкими пологами (p=0,01, ВШ 0,35, 95%ДІ (0,03-0,25)), обвиттям пуповини навколо шиї плода (p=0,012, ВШ 0,35 95%ДІ (0,03-0,25)). Виявлені зв'язки можна пояснити спотвореною чутливістю глюкокортикоїдних рецепторів до дії кортикостероїдів, що є прогностично несприятливим у процесі підготовки гормональної системи жінки до пологів.

При дослідженні репродуктивного статусу жінок з'ясовано, що при генотипі *GG LEPR* достовірно частіше зустрічається ерозія шийки матки (p=0,003, ВШ 0,39 95% ДІ (0,06-0,31)). Відомо, що лептин є прозапальним цитокином, який регулює дозрівання імунікомпетентних клітин і складні внутрішньоклітинні сигнальні системи, пов'язані з запаленням, особи з ожирінням мають більшу концентрацію лептину в сироватці крові. Цей факт потребує подальшого вивчення на більшій групі пацієнтів [20].

У дітей носіїв генотипу *GG BclI GR* достовірно частіше були виявлені кардіо-метаболічні порушення у вигляді змін при аускультатції серця (аритмії, функціональних шумів) (p=0,003 ВШ 0,39, 95%ДІ(0,06 – 0,31), що можна пояснити зниженими адаптивними можливостями серцево-судинної системи у гомозиготних носіїв алелю *G* гену *GR* [18].

Висновок

За результатами проведеного дослідження не виявлено асоціації поліморфізму генів *LEPR* та *GR* з ожирінням у матерів та надлишком ваги у їх дітей, але виявлено несприятливий вплив поліморфних варіантів на акушерсько-гінекологічний статус матерів, перебіг пологів та адаптацію новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Необхідно проведення подальших досліджень для визначення факторів ризику виникнення ожиріння та генетичної складової у розвитку кардіо-метаболічних порушень з метою подальшого впровадження в практику персоналізованих методик лікування дітей та розробки більш ефективних реабілітаційних програм.

Література

- World health statistics 2017: health monitoring for the SDGs, Sustainable Development Goals. p. 76.
- Belmer SW. Chastnie voprosi pishchevogo programmirovaniya: fetal'noye programmirovaniye [Particular issues of food programming: fetal programming]. Voprosi detskoy diyetologii. 2016; 14(1):26-31.(Russian).
- Meas T, Deghmoun S, Alberti C. et al. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. Diabetology. 2010; 53:907-13. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1650-y>
- Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. Rev Obstet Gynecol. 2008; 1(4):170-8.
- Rooney B, Schauburger C. Excess pregnancy weight gain and long-term obesity: one decade later. Obstet Gynecol. 2002; 100:245-52.

6. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015; 4(2):187-92. doi: 10.4103/2249-4863.154628
7. Lawlor DA, Lichtenstein P, Fraser A, Långström N. Does maternal weight gain in pregnancy have long-term effects on offspring adiposity? A sibling study in a prospective cohort of 146,894 men from 136,050 families. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jul; 94(1):142-8.
8. Abdulmalik MA, Ayoub JJ, Mahmoud A, MINA collaborators, Nasreddine L, Naja F. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and birth outcomes in Lebanon and Qatar: Results of the MINA cohort. *PLoS ONE*. 2019; 14(7):e0219248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219248>
9. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015; 4(2):187-92. doi: 10.4103 / 2249-4863.154628.
10. Pokhylyko VI, Tsvirenko SM, Soloviova GO, Cherniavska YI. Vplyv zabezpechennia nutryientamy v prenatal'nomu u grudnomu vitsi na rozvytok ozhyrinn'a u ditey. [Influence of nutrient supply in prenatal and infant age on the development of obesity in children]. *Sovremennaya pediatriya*. 2016; 7(79):106-11. (Ukrainian)
11. Anderson PM, Butcher KE. Childhood obesity: Trends and potential causes. *Future Child*. 2006; 16:19-45.
12. Center for Disease Control and Prevention. Contributing factors. 2010. [Last accessed on 2014 Jul 01]. Available from: http://www.cdc.gov/obesity/childhood/contributing_factors.html.
13. Miller GD. Appetite Regulation: Hormones, Peptides, and Neurotransmitters and Their Role in Obesity. *Am J Lifestyle Med*. 2017; 13(6): 586-601. doi: 10.1177 / 1559827617716376
14. Souren NY, Paulussen AD, Steyls A, et al. Common SNPs in LEPR and LEPR associated with birth weight and type 2 diabetes-related metabolic risk factors in twins. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:1233-9.
15. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1537-45.
16. Cai G, Cole SA, Butte NF, et al. Genome-wide scan revealed genetic loci for energy metabolism in Hispanic children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:579-85.
17. Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, et al. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:29-34.
18. Geelen SS, van Greevenbroek MM, van Rossum EF, Schaper NC, Nijpels G, Hart LM, Schalkwijk CG, Ferreira I, van der Kallen CJ, Sauerwein HP, Dekker JM, Stehouwer CD, Havekes B. BclI Glucocorticoid Receptor Polymorphism Is Associated With Greater Body Fatness: The Hoorn and CODAM Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3):E595-E599.
19. Mărginean C, Mărginean CO, Iancu M, Meliț LE, Tripon F, Bănescu C. The FTO rs9939609 and LEPR rs1137101 mothers-newborns gene polymorphisms and maternal fat mass index effects on anthropometric characteristics in newborns: A cross-sectional study on mothers -newborns gene polymorphisms-The FTO-LEPR Study (STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(49):e5551. doi: 10.1097 / MD.0000000000005551.
20. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*. 2000; 68(4):437-46.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ LEPR И GR НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, новорожденные, полиморфизм генов LEPR и GR

Похилько В.И., Чернявская Ю.И., Цвиренко С.Н., Россоха З.И., Климчук Ю.Ю.

Широкое распространение ожирения и метаболического синдрома в мире в течение последних двух десятилетий привело к тому, что Всемирная организация здравоохранения рассматривает избыточный вес как неинфекционную пандемию. Среди факторов, негативно влияющих на метаболизм и приводящих к его расстройствам и ожирению, рассматриваются генетические, пренатальные, пищевые, соматические, психогенные и др. Анализ полиморфизма генов *LEPR* и *GR* среди матерей и их новорожденных детей может быть важной составляющей предикции нарушений метаболизма и ожирения. Целью этого исследования было проанализировать наличие клинических и генетических детерминант метаболического синдрома у матерей и их новорожденных. Материалы и методы. Было проведено перекрестное исследование 42 пар матерей и новорожденных, включавшее изучение их антропометрических, клинических и лабораторных параметров и, в частности, 2 видов генетических полиморфизмов (*LEPR* rs1137101 и *GR*, полиморфизм BclI). Основную группу составили 15 пар мать-ребенок, где женщина имела клинически выраженное ожирение (индекс массы тела больше 30), в группу сравнения вошли 27 пар мать-ребенок, где женщина имела избыточный вес (индекс массы тела больше 25). Результаты. У матерей с ожирением достоверно чаще встречалась проблема невынашивания беременности ($p = 0,01$). Дети от матерей с ожирением имели достоверно большие центилей веса при рождении по сравнению с контрольной группой ($60,9 \pm 7,7$ и $49,75 \pm 4,5$ соответственно, $p = 0,05$). Никаких связей полиморфных вариантов генов *LEPR* и *GR* с ожирением у матерей и особенностей распределения вариантов полиморфизма среди их детей выявлено не было. *GG* генотип гена *GR* ассоциировался с более частой необходимостью в госпитализации ($p = 0,012$), стремительными родами ($p = 0,01$), обвитием пуповины вокруг шеи плода ($p = 0,012$). У детей носителей генотипа *GG* BclI *GR* достоверно чаще были обнаружены кардио-метаболические нарушения в виде изменений при аускультации сердца (аритмии, функциональных шумов) ($p = 0,003$). Вывод. По результатам проведенного исследования не обнаружено ассоциаций полиморфизма генов *LEPR* и *GR* с ожирением у матерей и избытком веса у их детей, но выявлено неблагоприятное влияние полиморфных вариантов на акушерско-гинекологический статус матерей, течение родов и адаптацию новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Summary

EFFECT OF *LEPR* AND *GR* GENE POLYMORPHISMS ON HEALTH STATUS OF MOTHERS WITH METABOLIC DISORDERS AND THEIR NEWBORNS

Pokhylyko V.I., Cherniavska Yu.I., Tsvirenko S.M., Rossokha Z.I., Klimchiuk Yu.Yu.

Key words: obesity, metabolic syndrome, newborns, LEPR and GR genes polymorphism.

The high prevalence of obesity and metabolic syndrome throughout the world over the past two decades provided the grounds to the WHO to consider overweight as a non-infectious pandemic. Among the factors that negatively affect the metabolism, result in metabolic disorders and obesity there are genetic, prenatal, diet-related, somatic, psychogenic and others. Analysis of *LEPR* and *GR* gene polymorphisms among moth-

ers and their newborns can be an important component in the prediction of metabolic disorders and obesity. The aim of this study was to analyze the presence of clinical and genetic determinants of metabolic syndrome in mothers and their newborns. Materials and methods. A cross-sectional study of 42 pairs of mothers and newborns was performed; we analyzed their anthropometric, clinical and laboratory parameters and, in particular, 2 types of genetic polymorphisms (*LEPR* rs1137101 and *GR*, BclII polymorphism). The main group consisted of 15 mother-child pairs, where the woman was clinically obese (body mass index more than 30), the comparison group included 27 mother-child pairs, where the women were overweight (body mass index more than 25). Results. Obese mothers were significantly more likely to have a miscarriage ($p = 0.01$). Children from obese mothers had significantly higher percentiles of birth weight compared to the control group (60.9 ± 7.7 and 49.75 ± 4.5 , respectively, $p = 0.05$). The GG genotype of the *GR* gene was associated with more common indications for hospitalization ($p = 0.012$), rapid delivery ($p = 0.01$), umbilical cord entanglement around the neck of the foetus ($p = 0.012$). Among the children- carriers of the GG BclII genotype *GR*, cardio-metabolic disorders detected by the auscultation of the heart (arrhythmia, functional noise) were found out as significantly more frequent ($p = 0.003$). Conclusion. The study did not find the associations between *LEPR* and *GR* gene polymorphism in obese mothers and the development of overweight in their children, but the study revealed an adverse effect of polymorphic variants on obstetric and gynaecological status of mothers, labour and adaptation of infants in the early neonatal period.

DOI 10.31718/2077-1096.20.3.25

УДК 575.113:616-053.31-076/.078:612.015.3

Россоха З.І., Фіщук Л.Є., Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Горovenko Н.Г.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СИРОВАТКОВОГО МАГНІЮ ЯК МАРКЕРА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

Українська медична стоматологічна академія, м.Полтава

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м.Київ

Актуальність. Оптимальне забезпечення магнієм впродовж вагітності та подолання його дефіциту вкрай необхідні у зв'язку з його фізіологічною роллю у багатьох метаболічних процесах. Метаболічні перетворення за участю магнію необхідні для активації вітаміну D, енергетичного забезпечення відновлення гомоцистеїну, регуляції синтезу оксиду азоту. Дефіцит магнію збільшує ризик передчасних пологів, а дифузія магнію до плода підвищується саме з другого триместру вагітності, тому його дефіцит може несприятливо позначатися на неонатальній адаптації. Мета роботи була - дослідити зв'язок рівня сироваткового магнію з маркерами ендотеліальної дисфункції та особливостями перебігу раннього неонатального періоду. *Результати.* Середній рівень магнію у сироватці крові у 58 передчасно народжених дітей в першу добу складав $1,21 \pm 1,09$ мг/дл. Гранично низький показник магнію (менше 1,2 мг/дл) було виявлено у 72,41% обстежених дітей. При проведенні статистичного аналізу не виявили зв'язку між рівнем магнію у сироватці крові в першу добу після народження та дослідженими маркерами ендотеліальної дисфункції (варіантами гена eNOS, рівнем оксиду азоту). Було встановлено позитивну кореляцію між показником магнію у сироватці крові та оцінками по шкалі Апгар у новонароджених. Для показника оксиду азоту було виявлено негативну кореляцію із оцінкою по шкалі Апгар 2 і позитивну кореляцію зі ступенем дихальної недостатності. Рівні магнію у сироватці крові та оксиду азоту у передчасно народжених дітей вимірні на першу добу після народження, дозволяють оцінити перебіг антенатального періоду та прогнозувати післяпологову адаптацію.

Ключові слова: магній у сироватці крові, передчасно народжені діти, поліморфізм гена eNOS гена, оксид азоту, шкала Апгар

Вступ

Мікроелемент магній залучено до забезпечення багатьох метаболічних процесів в організмі на всіх етапах онтогенезу. Фізіологічна роль магнію полягає у активації вітаміну D та його перетворення у ферментативних реакціях, які регулюють гомеостаз кальцію та фосфатів, а при дефіциті будь-якого з цих мікронутрієнтів підвищується ризик кісткових деформацій, серцево-судинних захворювань та метаболічного синдрому. Тому важливо забезпечити споживання рекомендованої кількості магнію щоб отримати оптимальну користь від споживання вітаміну D [1].

Дефіцит магнію, за даними окремих робіт, на ранніх етапах онтогенезу пов'язували зі зменшенням транскрипційної активності геному та зниженням синаптичної пластичності внаслідок того, що магній необхідний для синтезу та розпаду високоенергетичних молекул та активує різні ферменти і є елементарним регулятором АТФ-залежних реакцій. Саме енергетичне забезпечення процесу відновлення гомоцистеїну до метіоніну обумовлює зв'язок магнію з фолатним циклом, і провідним шляхом реметилування гомоцистеїну за рахунок перетворень 5-метилтетрагідрофолату, вивченню чого було приділено недостатньо уваги. У той же час, як