

I, Kure S. Hypoperfusion in caudate nuclei in patients with brain-lung-thyroid syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2012; 315 (1–2): 77–81. doi: 10.1016/j.jns.2011.11.025.

45. Shetty VB, Kiraly-Borri C, Lamont P, Bikker H, Choong CSY. *NKX2-1* mutations in brain-lung-thyroid syndrome: a case series of four patients. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014; 27 (3–4): 373–378. doi: 10.1515/jpem-2013-0109.

46. Williamson S, Kirkpatrick M, Greene S, Goudie D. A Novel Mutation of *NKX2-1* Affecting 2 Generations With Hypothyroidism and Choreoathetosis: Part of the Spectrum of Brain-Thyroid-Lung Syndrome. *J. Child Neurol.* 2014; 29 (5): 666–669. doi: 10.1177/0883073813518243.

47. Макрецакая Н.А., Калинин Н.Ю., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпаков А.Н. Клинический случай врожденного гипотиреоза, обусловленного дефектом гена *NKX2-1*. Проблемы эндокринологии. 2016; 62 (3): 21–24. doi: 10.14341/probl201662321-24.

48. Asmus F, Horber V, Pohlenz J, Schwabe D, Zimprich A, Munz M, Schöning M, Gasser T. A novel *TITF-1* mutation causes benign hereditary chorea with response to levodopa. *Neurology.* 2005; 64: 1952–1954. doi: 10.1212/01.wnl.0000164000.75046.cc

49. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, Swope DM. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders:

a review of the literature. *Clin. Ther.* 2012; 34 (7): 1487–1504. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.06.010

50. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerck N, Griese M; chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015; 70 (11): 1078–1084. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.

51. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Кузнецова А.А., Авдеев С.Н., Ахвердиева Ф.Э., Бойцова Е.В., Варичкина М.А., Вишнякова И.А., Давыдова И.В., Илларионова Т.Ю., Коваленко И.В., Кустова О.В., Макаренко Е.В., Малахов А.Б., Петрова С.И., Петрайкина Е.Е., Савостьянов К.В., Скобеев Д.А., Топилин О.Г., Фисенко А.П., Фролов П.А., Халдеева М.Д., Харькин А.В. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С: обзор литературы и первые клинические наблюдения в Российской Федерации. *Педиатрия.* 2019; 98 (3): 265–273. doi: 10.24110/0031-403x-2019-98-3-265-273.

52. Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, Sweet SC, Eghtesady P, Hamvas A, Cole FS, Wambach JA. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J. Pediatr.* 2017; 184: 157–164.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.017.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-93-101
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-93-101>

Е.И. Кондратьева^{1–3}, Н.П. Степаненко⁴, Е.В. Лошкова², Н.В. Тарасенко^{2,5},
Г.Н. Янкина², С.В. Мозгонова^{3,6}, И.А. Деев²

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ВОСПАЛЕНИЯ С КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫМИ ПРИЗНАКАМИ ОЖИРЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск; ³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Краснодар; ⁴ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», ЗАТО г. Северск; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики», г. Томск; ⁶МБУЗ Детская городская поликлиника № 1, г. Краснодар, РФ



В статье рассматриваются генетические ассоциации метаболического воспаления при ожирении, его формах и осложнениях. Материалы и методы исследования: ассоциативный генетический анализ включил 112 детей с ожирением: 51 (45%) мальчик (средний возраст 13,03±1,56 (12–14) лет) и 61 (55%) девочка (средний возраст 12,85±1,31 (12–14) лет). Пациентам проведено молекулярно-генетическое тестирование полиморфизмов генов-модификаторов иммунного ответа семейства интерлейкина 1 (VNTR полиморфизм гена *IL1RN*, *IL1B* (rs1143634)) и фактора некроза опухоли (*TNFA*G-308A* (rs1800629)). Результаты: в нашем исследовании не было получено ассоциации изучаемых полиморфизмов генов-модификаторов иммунного ответа семейства интерлейкина 1 (VNTR полиморфизм гена *IL1RN*, *IL1B* (rs1143634)), *TNFA*G-308A* (rs1800629) с ожирением, его формами (абдоминальное, неабдоминальное), нарушением углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность), а также повышением уровня холестерина и триацилглицеридов. Выявлено, что дети, страдающие ожирением с высокими показателями ЛПНП и низким уровнем ЛПВП, реже являются носителями аллеля А1 гена *IL1RN*VNTR* (p=0,034) и генотипа А1А1 гена *IL1RN*VNTR* (p=0,053).

Контактная информация:

Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., проф.,
руководитель научно-консультативного отдела
муковисцидоза, Медико-генетический
научный центр

Адрес: Россия, 115478, г. Москва,
Москворечье, 1

Тел.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru

Статья поступила 4.09.17,
принята к печати 20.09.19.

Contact Information:

Kondratieva Elena Ivanovna – MD., prof., head of
the scientific-advisory department of cystic fibrosis,
Research Center of Medical Genetics

Address: Russia, 115478, Moscow,
Moskvorechie, 1

Tel.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru

Received on Sep. 4, 2017,
submitted for publication on Sep. 20, 2019.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, липидный обмен, углеводный обмен, цитокины, гены-модификаторы, иммунный ответ, дети.

Цит.: Е.И. Кондратьева, Н.П. Степаненко, Е.В. Лошкова, Н.В. Тарасенко, Г.Н. Янкина, С.В. Мозгонова, И.А. Деев. Результаты поиска ассоциации полиморфных вариантов генов воспаления с клинико-лабораторными признаками ожирения в детском возрасте. *Педиатрия*. 2019; 98 (5): 93–101.

E.I. Kondratyeva^{1–3}, N.P. Stepanenko⁴, E.V. Loshkova², N.V. Tarasenko^{2,5}, G.N. Yankina², S.V. Mozgonova^{3,6}, I.A. Deev²

SEARCH RESULTS FOR THE ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF INFLAMMATION GENES WITH CLINICAL AND LABORATORY SIGNS OF OBESITY IN CHILDHOOD

¹Research Center of Medical Genetics, Moscow; ²Siberian State Medical University, Tomsk; ³Kuban State Medical University, Krasnodar; ⁴Branch «Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy» of Siberian Federal Research and Clinical Center of the Federal Biomedical Agency, Tomsk; ⁵Scientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk; ⁶Children's City Polyclinic № 1, Krasnodar, Russia

The article discusses genetic associations of metabolic inflammation in obesity, its forms and complications. **Materials and methods:** an associative genetic analysis included 112 obese children: 51 (45%) boys (mean age 13,03±1,56 (12–14) years) and 61 (55%) girls (mean age 12,85±1,31 (12–14) years). Patients underwent molecular genetic testing of polymorphisms of interleukin 1 family gene-modifiers immune response (VNTR polymorphism of *IL1RN*, *IL1B* (rs1143634)) gene and tumor necrosis factor (*TNFA*G308A* (rs1800629)). **Results:** the study did not reveal any association between studied polymorphisms of interleukin 1 family gene-modifiers immune response (VNTR polymorphism of the *IL1RN*, *IL1B* (rs1143634) gene), *TNFA*G308A* (rs1800629) with obesity, its forms (abdominal, non-abdominal), carbohydrate metabolism disorders, impaired glucose tolerance, insulin resistance), as well as increased cholesterol and triacylglyceride levels. It was revealed that children suffering from obesity with high LDL and low HDL levels are less likely to carry the A1 allele of the *IL1RN*VNTR* gene ($p=0,034$) and A1A1 genotype of the *IL1RN*VNTR* gene ($p=0,535$).

Keywords: obesity, metabolic syndrome, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, cytokines, genomic modifiers, immune response, children.

Quote: E.I. Kondratyeva, N.P. Stepanenko, E.V. Loshkova, N.V. Tarasenko, G.N. Yankina, S.V. Mozgonova, I.A. Deev. Search results for the association of polymorphic variants of inflammation genes with clinical and laboratory signs of obesity in childhood. *Pediatrics*. 2019; 98 (5): 93–101.

На сегодняшний день медико-социальное значение ожирения (ОЖ) не вызывает сомнения. Исследования в этой области посвящены средовым факторам, метаболическим, в т.ч. особое внимание уделяется роли воспаления в развитии ОЖ и его прогрессировании [1]. Для ОЖ характерна активация воспалительных молекул за счет того, что жировая ткань является эндокринным органом, активно секретирующим провоспалительные цитокины и поддерживающим хроническое воспаление, приводя к дисрегуляции и нарушению липидного и углеводного обменов, что доказано значительным количеством экспериментальных и клинических исследований [2–5]. В итоге увеличение продукции медиаторов воспаления во многих тканях, включая жировую ткань, печень, поджелудочную железу, скелетные мышцы и гипоталамус, регистрируется у людей, страдающих ОЖ, и свидетельствует о развитии субклинического воспалительного процесса, известного также под названием «метаболическое воспаление» [1, 6].

Мы изучали вклад генов-модификаторов иммунного ответа и продуктов экспрессии этих генов в воспалительный процесс или патогенез заболевания, показанный в исследованиях разных авторов (в настоящее время данные по большинству ассоциаций противоречивы), доказанное влияние гена на функциональную активность и количество конечного продукта [5, 7, 8].

Существующие методы лечения ОЖ часто не оправдывают себя, и с позиции разработки новых подходов к терапии ОЖ максимально важно анализировать вовлеченность генов, контролирующих иммунный ответ, для того чтобы выбрать наиболее значимые в патогенезе генетически детерминированные процессы, например, назначение диеты с включением продуктов, пищевых добавок, имеющих противовоспалительную направленность, для пациентов, склонных к гиперпродукции провоспалительных цитокинов.

Цель исследования – выявить ассоциации полиморфизмов генов-модификаторов иммунного ответа семейства интерлейкина 1 (VNTR

полиморфизм гена *IL1RN*, *IL1B* (rs1143634)), *TNFA*G-308A* (rs1800629) с клинико-лабораторными проявлениями ОЖ у детей.

Материалы и методы исследования

Обследование детей с ОЖ проводили на базе детского отделения Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (руководитель детского отделения к.м.н. Н.П. Степаненко, директор Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России А.А. Зайцев). Для проведения исследования было получено разрешение этического комитета Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (протокол № 4 от 20.06.2011), в рамках исследования законные представители пациентов подписывали информированное согласие.

Обследованы 112 детей с ОЖ, мальчики – 51 (45%), средний возраст – $13,03 \pm 1,56$ (12–14) лет; девочки – 61 (55%), средний возраст – $12,85 \pm 1,31$ (12–14) лет; средний возраст общей выборки пациентов составил $12,93 \pm 1,42$ (12–14) лет. ОЖ верифицировали с использованием программного обеспечения ВОЗ Anthro версии 3 для персональных компьютеров с помощью перцентильных таблиц соотношения веса и индекса массы тела (ИМТ) к определенному возрасту и полу [14]. Клиническое обследование наблюдаемых нами пациентов проводили согласно клиническим рекомендациям, с учетом рекомендаций ВОЗ [15]. Метаболический синдром (МС) устанавливали согласно критериям абдоминального ОЖ и МС (референтные значения триацилглицеридов (ТАГ) – менее 1,7 ммоль/л; холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – более 1,03 ммоль/л для мальчиков и 1,29 ммоль/л для девочек) у детей и подростков, принятой Международной диабетической федерацией (IDF). Абдоминальное ОЖ диагностировали у детей и подростков в том случае, если окружность талии (ОТ) ≥ 90 -го перцентиля значений перцентильного распределения ОТ (28 мальчиков и 23 девочки) [16–18]. Нарушения углеводного обмена устанавливали, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков [21].

Степень ОЖ определяли, согласно Федеральным клиническим рекомендациям с учетом рекомендаций ВОЗ. ОЖ у детей и подростков от 0 до 19 лет диагностировали при ИМТ, равном или превышающим +2 SDS ИМТ, а избыточную массу тела – при ИМТ от +1 до +2 SDS ИМТ. Различали следующие степени ОЖ: SDS ИМТ 2–2,5 – I степень; SDS ИМТ 2,6–3 – II степень; SDS ИМТ 3,1–3,9 – III степень; SDS ИМТ ≥ 4 – морбидное ОЖ [15]. Рост детей оценивали по SDS (Standard Deviation Score) – коэффициент стандартного отклонения – интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным. SD – стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола. SDS = –2 соответствует 3-й перцентили, SDS = 0 соответствует 50-й перцентили, SDS = +2 соответствует 97-й перцентили. Рост у мальчиков с полным МС (28 человек (55%)) соответствовал SDS = +2, у девочек

SDS = 0 у 11 (21%) и SDS = +2 – у 12 пациентов (24%). У остальных детей SDS роста соответствовал 50-й перцентили. Оценку полового развития проводили согласно шкале Таннер [19]. Отклонений в половом развитии у обследованных пациентов зарегистрировано не было, стадия полового развития соответствовала возрасту детей.

Оценку уровня артериального давления (АД) проводили в соответствии с рекомендациями рабочей группы по контролю гипертензии у детей и подростков с учетом возраста, роста и пола по центильным таблицам «Национальной образовательной программы по повышенному артериальному давлению», рекомендованным в РФ для оценки экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов [20]. Нарушение толерантности к глюкозе (НТТ) устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями [21].

В качестве популяционного контроля использовали группу из 243 детей (база данных ДНК ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», Томск), не имеющих, по данным анамнеза, полиэтиологического воспалительного процесса, признаков сердечно-сосудистых нарушений, сахарного диабета, а также других аутоиммунных и злокачественных заболеваний. Средний возраст контрольной группы составил $44,3 \pm 0,7$ года. Для выявления нарушений липидного обмена в анализ включали показатели детей контрольной группы, сопоставимой по полу и возрасту с основной: ХС – $3,41$ ($3,13$ – $3,83$) ммоль/л, ТАГ – $0,46$ ($0,35$ – $0,62$) ммоль/л.

В процессе исследования был проведен поиск ассоциаций с ОЖ и его клиническими и клинико-лабораторными проявлениями (форма ОЖ, наличие нарушений липидного, углеводного обмена, МС, артериальная гипертензия – АГ).

Генотипирование проведено 112 больным ОЖ. Выделение тотальной ДНК проводили из лимфоцитов периферической крови с использованием стандартной фенол-хлороформной методики. Выделенную ДНК замораживали и хранили при -20°C до проведения генотипирования. Определение генотипов полиморфных локусов проводили методом оценки полиморфизма длин рестрикционных фрагментов продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР-ПДРФ). Характеристика исследованных полиморфных маркеров представлена в табл. 1. Для проведения ПЦР использовали структуры праймеров и условия генотипирования, описанные в литературе. При анализе таблиц сопряженности оценивали значения статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2), достигнутый уровень значимости (p). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Частоту аллелей определяли методом простого счета ($n/2N$, где n – число раз встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды) в выборке N генотипов. Статистическую достоверность различия между группами определяли по точному двустороннему критерию Фишера с поправкой на количество выявленных аллелей. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для сравнения частот аллелей и генотипов, оценки связи аллелей генов с заболеванием использовали критерий χ^2 Пирсона с

Характеристика исследованных полиморфизмов генов

Ген	Хромосомный локус/OMIM	rs	Полиморфизм	Локализация в гене
<i>IL1RN</i> [25]	2q14.2/147679	нет	VNTR	Интрон 2
<i>IL1B</i> [26]	2q14/147720	1143634	(+3953)A1/A2	Экзон 5
<i>TNFA*G-308A</i> [27]	6p21.3/191160	1800629	G(-308)A	Промотор

поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы равном 1, а также двусторонний точный тест Фишера, в случае если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5. Ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеванию оценивали по величине отношения шансов (OR) (Pearce, 1993). Доверительный интервал (ДИ) для OR вычисляли по методу Woolf [23, 24].

Результаты

ОЖ I степени диагностировано у 40 детей (36%), II степени – у 47 (42%), III степени – у 25 (22%). Абдоминальное ОЖ зарегистрировано у 51 пациента (45%), среди которых 28 мальчиков (55%) и 23 девочки (45%), средний возраст в группе составил $13,82 \pm 1,61$ (13–15) лет. Инсулинорезистентность (ИР) была диагностирована у 46 пациентов (41%), распределение по гендерному признаку оказалось практически равномерным: 22 мальчика (48%) и 24 девочки (52%), средний возраст в группе составил $13,84 \pm 1,26$ (13–15) лет. Нарушения липидного обмена в форме гиперхолестеринемии зарегистрированы у 63 обследованных (56%), по полу пациенты распределились одинаково: 35 мальчиков (55%) и 28 девочек (45%), средний возраст в группе составил $13,46 \pm 1,44$ (12–15) лет. Изменения липидного профиля с повышением

уровня триацилглицеридов (ТАГ) в сыворотке крови выявлены у 48 пациентов (43%), с одинаковой частотой как среди мальчиков (25 человек, 52%), так и среди девочек (23 человека, 48%), средний возраст в группе составил $13,85 \pm 1,23$ (13–15) лет. Повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови обнаружено у 34 пациентов (30%), с одинаковой частотой как среди мальчиков (19 человек, 56%), так и среди девочек (15 человек, 44%), средний возраст в группе составил $14,11 \pm 1,12$ (13–15) лет. Нарушения углеводного обмена в виде НТГ по результатам проведенного стандартного теста толерантности к глюкозе встречались у 13 детей (12%), чаще у мальчиков (8 человек, 61%) по сравнению с девочками (5 человек, 49%), средний возраст в группе составил $13,61 \pm 1,32$ (14–16) лет. Полный симптомокомплекс МС диагностирован у 13 человек (12%), чаще регистрировался у мальчиков (8 человек, 62%), по сравнению с девочками (5 человек, 38%), средний возраст в группе составил $14,61 \pm 1,32$ (14–16) лет (табл. 2).

Ассоциативный анализ изучаемых полиморфных маркеров генов у детей с ОЖ и группой контроля не выявил связи ОЖ и геномодификаторов (табл. 3). В дальнейшем был осуществлен поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов-модификаторов иммунного

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатели	ОЖ без признака	ОЖ и МС	ОЖ и АГ	ОЖ и нарушение липидного обмена	ОЖ и нарушение углеводного обмена
Возраст, годы		14,6 (14; 16)	14,6 (14; 16)	13,5 (12; 15)	13,6 (14; 16)
ИМТ, кг/м ²	28,91 (27,6; 29,6)	30,8 (28; 34,5)	29,7 (27,5; 31,6)	32,4 (28,7; 40,1)	30,6 (27,5; 32,7)
SDS (ИМТ)	2,6 (2,5; 2,8)	3,4 (2,7; 3,8)	2,6 (2,5; 3,1)	2,7 (2,4; 3,2)	3 (2,8; 3,7)
Систолическое АД, мм рт. ст.		130,3 (126,5; 133,5)	134,8 (127,4; 130,5)	123,5 (119,4; 125,4)	118,3 (112,5; 122,4)
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л		5,2 (4,8; 5,7)	5,4 (4,8; 5,6)	4,8 (4,6; 5,5)	5,7 (4,9; 5,9)
Глюкоза плазмы крови через 2 ч после орального глюкозотолерантного теста, ммоль/л	6,3 (5,8; 6,4)	6,8 (5,6; 6,9)	5,9 (5,4; 6,2)	5,7 (5,4; 5,9)	6,7 (5,7; 6,9)
ТГ, ммоль/л	1,41 (1,2; 1,45)	1,48 (1,3; 2,1)	1,44 (1,2; 1,52)	1,54 (1,38; 2,4)	1,43 (1,3; 1,78)
ХС, ммоль/л	4,3 (3,7; 4,5)	4,4 (3,9; 4,7)			
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,6 (2,5; 2,8)	2,98 (2,6; 3,4)	2,4 (2,2; 2,6)	2,8 (1,9; 2,9)	2,4 (1,7; 2)
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,12 (0,8; 1,6)	1 (0,8; 1,4)	1,23 (1,1; 1,47)	0,98 (0,96; 1,22)	1,33 (1,1; 1,5)

Сравнительный анализ ассоциаций аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов цитокинов при ОЖ и его осложнениях

Ген/ фенотип	Аллели			Генотипы		
	OR	CI	$\chi^2(p)$	OR	CI	$\chi^2(p)$
Общая группа ОЖ и контроль						
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	0,88	0,53–1,44	0,18 (0,67)	1,7	0,54–5,53	0,55 (0,459)
<i>IL1RN*VNTR</i> A2, A2A2	1,28	0,75–2,19	0,68 (0,411)	0,8	0,25–2,55	0,02 (0,88)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	1,54	0,8–2,96	1,51 (0,219)	1,26	0,61–2,62	0,25 (0,619)
Форма ожирения	Абдоминальное ОЖ и неабдоминальное ОЖ					
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	0,9	0,49–1,64	0,57 (0,753)	1,09	0,62–1,91	0,41 (0,816)
<i>IL1RN*VNTR</i> A2, A2A2	1,26	0,68–2,31	1,38 (0,502)	0,7	0,36–1,35	1,87 (0,392)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	1,07	0,44–2,54	0,01 (0,97)	0,94	0,94–2,21	0,01 (0,965)
Нарушение толерантности к глюкозе	ОЖ+НТГ и ОЖ без НТГ					
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	1,04	0,34–3,03	2,64 (0,266)	1	0,61–1,61	0,19 (0,909)
<i>IL1RN*VNTR</i> A2, A2A2	1,43	0,46–4,26	1 (0,606)	0,95	0,56–1,61	0,07 (0,963)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	0,9	0,01–4,45	0,05 (0,81)	1,01	0,49–2,08	0,02 (0,893)
Артериальная гипертензия	ОЖ+АГ и ОЖ без АГ					
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	0,89	0,43–1,79	1,58 (0,369)	1,05	0,63–1,77	1,55 (0,758)
<i>IL1RN*VNTR</i> A2, A2A2	1,38	0,68–2,79	1,13 (0,567)	0,85	0,47–1,51	0,53 (0,765)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	1,15	0,41–3,06	0,03 (0,958)	0,94	0,42–2,06	0,01 (0,992)
Инсулинорезистентность	ОЖ+ИР и ОЖ без ИР					
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	0,98	0,53–1,8	0,65 (0,721)	1,01	0,58–1,77	0,45 (0,797)
<i>IL1RN*VNTR</i> A2, A2A2	0,97	0,5–1,86	0,48 (0,784)	1	0,55–1,82	0,32 (0,851)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	0,9	0,35–2,27	0,01 (0,981)	1,08	0,47–2,43	0,01 (0,996)
Метаболический синдром	ОЖ+МС и ОЖ без МС					
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	1,04	0,34–3,03	2,64 (0,266)	1,00	0,61–1,61	0,19 (0,909)
<i>IL1RN*VNTR</i> A2, A2A2	1,43	0,46–4,26	1 (0,606)	0,95	0,56–1,61	0,07 (0,963)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	0,9	0,01–4,45	0,42 (0,837)	1,01	0,49–2,08	0,02 (0,893)

p – приведено для теста χ^2 с различными генотипами по варианту.

ответа и воспаления между контрольной группой, общей группой больных и отдельными клинико-лабораторными формами ОЖ, а также исходами и осложнениями ОЖ (табл. 3). При сравнении пациентов с различными проявлениями ОЖ (ОЖ общая группа, абдоминальное и неабдоминальное ОЖ), нарушениями углеводного обмена (ОЖ+НТГ и ОЖ без НТГ) и группой популяционного контроля ассоциативный анализ не показал взаимосвязи между характером распределения жировой ткани, нарушением углеводного обмена и изучаемыми генетическими маркерами воспалительного ответа (табл. 3). Ассоциативный анализ не выявил взаимосвязи между наличием АГ на фоне ОЖ (ОЖ+АГ и ОЖ без АГ) и изучаемыми генами (табл. 3). Не установлена взаимосвязь между наличием ИР у пациентов и указанными полиморфиз-

мами генов-модификаторов иммунного ответа (табл. 3).

Ассоциативный поиск не выявил взаимосвязь между нарушением липидного профиля в виде повышения уровня ХС, гипертриацилглицеридемией обследуемых и исследуемыми генами цитокинов (табл. 4). Было показано, что среди обладателей аллеля А1 гена *IL1RN*VNTR* (OR=0,38 (95% CI: 0,18–0,81; $\chi^2=5,13$; p=0,023)) и генотипа А1А1 гена *IL1RN*VNTR* (OR=0,38 (95% CI: 0,15–1; $\chi^2=3,82$; p=0,050)) реже регистрировались высокие значения ЛПНП (табл. 4). Сравнительный анализ с контрольной группой подтвердил, что дети, страдающие ОЖ с повышением ЛПНП, реже являются носителями аллеля А1 гена *IL1RN*VNTR* (OR=0,44 (95% CI: 0,18–0,81; $\chi^2=4,5$; p=0,034)) и генотипа А1А1 гена *IL1RN*VNTR* (OR=0,49 (95% CI: 0,23–1,05;

Сравнительный анализ ассоциаций аллелей и различных генотипов генов цитокинов у детей с нарушением липидного профиля при ОЖ

Ген/ фенотип	Аллели			Генотипы		
	OR	CI	$\chi^2(p)$	OR	CI	$\chi^2(p)$
Гиперхолестеринемия	ОЖ+повышение ХС и ОЖ+нормальный уровень ХС					
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	1,1	0,64–1,88	0,23 (0,888)	0,86	0,45–1,64	0,42 (0,81)
<i>IL1RN*VNTR</i> A2, A2A2	1,1	0,62–1,96	0,09 (0,953)	0,85	0,42–1,72	0,19 (0,909)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	1	0,44–2,25	0,03 (0,847)	1	0,38–2,53	0,04 (0,825)
Гипертриглицеридемия	ОЖ+повышение ТАГ и ОЖ+нормальный уровень ТАГ					
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	1,16	0,64–2,1	0,17 (0,918)	0,9	0,51–1,59	0,26 (0,874)
<i>IL1RN*VNTR</i> A2, A2A2	1,32	0,71–2,45	0,8 (0,668)	0,76	0,4–1,45	0,81 (0,665)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	0,88	0,34–2,21	0,07 (0,935)	1,1	0,48–2,49	0,03 (0,955)
Повышение ЛПНП	ОЖ+повышение ЛПНП и ОЖ+нормальный уровень ЛПНП					
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	0,93	0,45–1,94	1,88 (0,39)	0,84	0,44–1,61	0,26 (0,874)
<i>IL1RN*VNTR</i> A1, A1A1	0,38	0,18–0,81	5,13 (0,023)	0,38	0,15–1	3,82 (0,05)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	1,44	0,46–4,78	0,12 (0,721)	1,13	0,22–7,58	0,05 (0,821)
Повышение ЛПНП	ОЖ+повышение ЛПНП и контроль					
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	0,84	0,44–1,61	0,14 (0,736)	0,84	0,44–1,6	0,26 (0,874)
<i>IL1RN*VNTR</i> A1, A1A1	0,44	0,18–0,81	4,5 (0,034)	0,49	0,23–1,05	5,88 (0,053)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	2,01	0,74–5,46	1,23 (0,267)	1,63	0,56–4,75	1,27 (0,544)
Снижение ЛПВП	ОЖ+снижение ЛПВП и контроль					
<i>IL1B</i> (rs1143634) A2, A2A2	1,18	0,59–2,36	0,11 (0,736)	1,18	0,59–2,36	0,26 (0,874)
<i>IL1RN*VNTR</i> A1, A1A1	0,34	0,13–0,85	5,53 (0,018)	0,44	0,23–0,86	4,57 (0,034)
<i>TNFA*G-308A</i> (rs1800629) G, GG	0,78	0,7–6,34	1,31 (0,252)	0,51	0,2–1,24	2,5 (0,285)

p – приведено для теста χ^2 ; повышение ТАГ, ЛПНП, снижение ЛПВП расценивали согласно критериям MC [16–18].

$\chi^2=5,88$; $p=0,053$)) (табл. 4). Также было продемонстрировано, что обладатели аллеля A1 гена *IL1RN*VNTR* в 2 раза реже имели снижение ЛПВП (OR=0,44 (95% CI: 0,23–0,86; $\chi^2=4,576$; $p=0,034$)) (табл. 4).

Обсуждение

ОЖ на сегодняшний день рассматривается как метаболическая модель воспаления. Так, в жировой ткани тучных людей выявлена как повышенная продукция провоспалительных медиаторов (TNF α , IL1b, IL6, IL8, трансформирующий фактор роста (transforming growth factor, TGFb) и фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF)), так и образование в печени белков острой фазы (ингибитор-активатор профибринолизина 1, гаптоглобин и плазменный амилоид A), высокое содержание эндотелина 1 в сыворотке крови [28–32]. Исследователи пытаются раскрыть патогенез ОЖ с различных сторон. Так, интересное по дизайну клинико-экспериментальное исследование было проведено учеными из США, которые изучали биоптаты жировой ткани 58 подростков, страдающих ОЖ, и показа-

ли, что инфламмосомы типа NLRP3 были ассоциированы с высоким содержанием каспазы-1 (CASP1), провоспалительных цитокинов IL1 β и IL18. Подростки с преобладанием висцеральной жировой ткани продемонстрировали ассоциацию с повышенной экспрессией инфламмосома-NLRP3-зависимых генов (*TLR4*, *NLRP3*, *IL1B*, *CASP1*), регулирующих провоспалительную направленность метаболизма жировой ткани, и, напротив, снижение экспрессии генов, регулирующих чувствительность тканей к инсулину (*ADIPOQ*, *GLUT4*, *PPARG2*, *SIRT1*), была показана ассоциация повышенной концентрации церамидов и экспрессии IL1B, CASP1 [31].

Наши результаты показали отсутствие ассоциации изучаемых вариантов генов-модификаторов иммунного ответа семейства интерлейкина 1 (*VNTR* полиморфизм гена *IL1RN*, *IL1B* (rs1143634)), *TNFA*G-308A* (rs1800629) с ОЖ, его формами (абдоминальное, неабдоминальное), нарушением углеводного обмена при ОЖ (НТГ, ИР) и рядом дислипидемий, а именно повышением уровня ХС и ТАГ. В то же время нами было показано, что носители аллеля A1

гена *IL1RN*VNTR* ($p=0,023$) и генотипа A1A1 гена *IL1RN*VNTR* ($p=0,05$) реже имеют высокие значения ЛППП, согласно критериям МС у детей. Было выявлено, что среди обладателей аллеля А1 гена *IL1RN*VNTR* в 2 раза реже наблюдалось снижение ЛПВП ($p=0,034$).

Возможно, аллель А1 гена *IL1RN*VNTR* оказывает протективную роль в развитии нарушений липидного обмена и способствует поддержанию благоприятного липидного профиля, а именно нормального содержания антиатерогенной липидной фракции (ЛПВП), и носители этого аллеля редко имеют высокие значения уровня проатерогенных липидов (ЛПНП).

Сегодня активно изучаются как регуляция цитокиновой секреции при ОЖ и его осложнениях, так и особенности влияния семейства цитокининдуцируемых ингибиторов, именуемых супрессорами цитокиновой сигнализации (suppressor of cytokine signalling, SOCS). Основная функция SOCS-белков заключается в блокировании передачи сигнала к STAT от цитокиновых рецепторов, наиболее значимые доказательства участия в угнетении сигнализации от соответствующих цитокиновых рецепторов получены для белков SOCS1 и SOCS3. В контексте рассматриваемой проблемы – генетической регуляции воспаления при ОЖ, интересными являются результаты исследования, опубликованного турецкими авторами, обследовавшими 148 детей, страдающих ОЖ, которым было проведено генотипирование 8 SNPs ($-1044 C>A$, rs12059, rs1061489, rs17849241, rs2280148, rs8064821, rs12953258, rs4969169) гена *SOCS3*. Исследователи выявили, что полиморфизмы rs2280148 и rs8064821 чаще регистрировались у детей с ОЖ и МС по сравнению с контрольной группой и лицами с ОЖ, но неосложненным МС. В частности, обладатели АС генотипа полиморфизма rs2280148 имели 5-кратное повышение риска реализации МС (OR=4,91 (95% CI: 1,07–22,44; $p=0,027$)) [32]. Следовательно, не только цитокины как конечные продукты вовлечены в патогенез воспаления при ОЖ, но регуляция «цитокинового сигнального модуля» зависит от множества факторов, в частности состояния системы SOCS-белков [33]. Поэтому более детальные генетические исследования необходимы для построения прогноза в отношении развития осложнений при ОЖ и сочетанных эндокринопатий.

В нашем исследовании не было получено ассоциаций изучаемых генетических маркеров с ОЖ и компонентами МС, возможно, за счет размеров выборки.

Результаты работы польских авторов показали взаимосвязь между полиморфизмом G174C гена *IL6* и полиморфизмом G308A гена *TNF α* с ОЖ. Аллель А полиморфизма G308A гена *TNF α* чаще отмечался в группе детей с ОЖ по сравнению с контрольной ($p=0,04$). Наличие аллеля С в промоторной области гена *IL6* было ассоциировано с ОЖ ($p=0,03$). Так, в экспериментальных работах показано, что введение IL6 увеличивает

базальную скорость метаболизма [34], стимуляция симпатической нервной системы данным цитокином [35], а также его влияние на концентрацию лептина [36]. Что касается *TNF α* , как конечного продукта экспрессии полиморфизма G308A гена *TNF α* , в многочисленных исследованиях была показана дисрегуляция жирового (гипертриглицеридемия, снижение активности липопротеинлипазы) и углеводного обменов под влиянием *TNF α* [37]. Нами не было получено ассоциаций между различными проявлениями ОЖ и изучаемым полиморфизмом гена *TNFA*G-308A* (rs1800629).

В ряде исследований были описаны ассоциации гетерозиготного носительства аллеля Т полиморфизма +3954 (rs1143634) с более чем 4-кратным увеличением уровня IL1 по сравнению с обладателями генотипа С/С полиморфизма +3954 (rs1143634) [38]. Аналогично другим цитокинам для IL1 описано влияние на жировой обмен [39].

В нашей работе не было получено ассоциаций между клинико-лабораторными вариантами ОЖ и экспрессией rs1143634 полиморфизма гена *IL1B*, аналогичные результаты представлены другими авторами [40].

Исследованные полиморфизмы про- и противовоспалительных цитокинов играют определенную роль в регуляции массы тела через влияние на обмен веществ, энергии, воспалительный ответ и секрецию гормонов жировой ткани. Ни один из анализируемых факторов не может быть использован в качестве явного маркера риска развития ОЖ. Тем не менее взаимоотношения между исследуемыми генами цитокинов (IL1, IL1RN и TNF) в отношении их экспрессии и регуляции имеют большое значение.

Наши знания патогенеза ОЖ значительно прогрессируют в последнее десятилетие, тем не менее необходимо дальнейшее описание ассоциаций генетических маркеров с различными фенотипами ОЖ ввиду крайней гетерогенности этого заболевания, что имеет значение для совершенствования подходов к терапии, в частности, привлечения антицитокиновых препаратов и других генно-инженерных биологических препаратов, а также повышения эффективности диетотерапии с включением противовоспалительных компонентов, физических нагрузок и других методов лечения.

Выводы

1. Показано отсутствие ассоциации изучаемых полиморфизмов генов-модификаторов иммунного ответа семейства интерлейкина 1 (VNTR полиморфизм гена *IL1RN*, *IL1B* (rs1143634)), *TNFA*G-308A* (rs1800629) с ОЖ, его формами (абдоминальное, неабдоминальное), нарушением углеводного обмена при ОЖ (НТГ, ИР), повышением уровня ХС и ТАГ.

2. Продемонстрировано, что носители аллеля А1 гена *IL1RN*VNTR* ($p=0,023$) и генотипа A1A1 гена *IL1RN*VNTR* ($p=0,05$) реже имеют

высокие значения ЛПНП, а также выявлено, что обладатели аллеля А1 гена *IL1RN*VNTR* в 2 раза реже имели низкие значения ЛПВП ($p=0,034$).

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке ФЦП № 16.740.11.0482 «Изучение эффектов генов-модификаторов иммунного ответа на различных моделях воспаления в детском возрасте».

Литература

1. Шварц В. Воспаление жировой ткани: враг или друг? Цитокины и воспаление. 2013; 12 (1): 13–21.
2. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О., Василенко М.А., Фаттахов Н.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении. Биомедицинская химия. 2015; 61 (1): 70–82.
3. Boyraz M, Yeşilkaya E, Ezgü F, Bideci A, Doğan H, Ulucan K, Cinaz P. Effect of Cytokine Signaling 3 Gene Polymorphisms in Childhood Obesity. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2016; 8 (4): 452–460. Published online 2016 Dec 1. doi: 10.4274/jcrpe.3167.
4. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Тарасенко Н.В., Глиф А.И., Янкина Г.Н., Терентьева А.А., Степаненко Н.П., Гаприндашвили Е.Г., Асекретова Т.В., Трембач А.В., Мозгонова С.В., Горев В.В. Изучение вклада генов семейства интерлейкина-1 (*IL1RN*, *IL1B*) на примере различных моделей воспаления в детском возрасте. Цитокины и воспаление. 2015; 14 (1): 43–50.
5. Пузырев В.П. Феномо-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний. Вестник РАМН. 2011; 9: 17–27.
6. Кондратьева Е.И., Терентьева А.А., Тарасенко Н.В., Лошкова Е.В., Глиф А.И. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов цитокинов с клиническими вариантами пиелонефрита. Вопросы современной педиатрии. 2014; 1: 28–32.
7. Tabassum R, Mahendran Y, Dwivedi OP, Chauhan G, Ghosh S, Marwaha RK, Tandon N, Bharadwaj D. Common variants of *IL6*, *LEPR*, and *PBEF1* are associated with obesity in Indian children. Diabetes. 2012; 61 (3): 626–631. doi: 10.2337/db11-1501. Epub 2012 Jan 6.
8. Hollensted M, Ahluwalia TS, Have CT, Grarup N, Fonvig CE, Nielsen TR, Trier C, Paternoster L, Pedersen O., Holm JC, et al. Common variants in *LEPR*, *IL6*, *AMD1*, and *NAMPT* do not associate with risk of juvenile and childhood obesity in Danes: a case-control study. BMC Med. Genet. 2015; 11 (16): 105.
9. Lee DS, Park KA, Christakis ZH, Varabasi AL. The implication of human metabolic network topology for disease comorbidity. PNAS. 2008; 105 (29): 9880–9885.
10. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. Генетика. 2015; 51 (4): 491–502.
11. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Сигтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума. Медицинская генетика. 2009; 3: 310–338.
12. Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Куцев С.И., Гинтер Е.К., Поляков А.В., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Черняк А.В., Зинченко Р.А. Фенотип пациентов с комплексным аллелем *s466x-r1070q* при муковисцидозе в Российской Федерации. Пульмонология. 2017; 27 (6): 695–703.
13. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. Российский аллергологический журнал. 2013; 1: 15–24.
14. <http://www.who.int/childgrowth/ru/ВОЗ> (дата обращения: 01.07.2017).
15. Рекомендации по диагностике. Лечение и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика, 2015: 136.
16. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman FT, Tajima N, Silink M, Arslanian S, IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. Pediatr. Diabetes. 2007; 8 (5): 299–306.
17. Mampuru JC, Wiernsperger NF, Renier GA. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. Diabetes Metab. 2003; 29 (6): 71–76.
18. Петеркова В., Васюкова О. Метаболический синдром у детей и подростков: критерии диагноза и особенности терапии. Врач. 2008; 5: 34–37.
19. Tanner JW, Davies PWS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J. Pediatr. 1985; 107: 317–329.
20. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Розанов В.В. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 4: 1–32.
21. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков. Российское общество детских эндокринологов. М., 2013: 39.
22. Трембач А.В., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Колесникова Н.В., Тарасенко Н.В., Асекретова Т.В., Лебедев В.В., Глиф А.И. Иммунологическая и генетическая характеристика отдельных фенотипов онкогенетических заболеваний. Педиатрия. 2016; 95 (4): 28–35.
23. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984: 480.
24. Bland JM, Altman DG. Statistics notes. The odds ratio. BMJ. 2000; 320 (7247): 1468.
25. Patel R, Lim DS, Reddy D, Nagueh SF, Lutucuta S, Sole MJ, Zoghbi WA, Quiñones MA, Roberts R, Marian AJ. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J. Mol. Cell. Cardiol. 2000; 32 (12): 2369–2377.
26. Tarlow JK, Blakemore IF, Lennard A, Solari R, Hughes HN, Steinkasserer A, Duff GW. Polymorphism in human *IL1* receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable number of an 86-bp tandem repeat. Hum. Genet. 1993; 91: 403–404.
27. Wilkinson RJ, Patel P, Llewelyn M, Hirsch CS, Pasvol G, Snounou G, Davidson RN, Toossi Z. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (*IL*)-1 receptor antagonist and *IL1-β* on tuberculosis. J. Exp. Med. 1999; 189 (12): 1863–1873.
28. Сенцова Т.Б., Кириллова О.О., Тутельян В.А., Ворожко И.В., Ревакина В.А., Гаппарова К.М. Генетические маркеры метаболизма в оценке цитокинового статуса у больных ожирением. Иммунология. 2014; 5: 241–244.
29. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Газатова Н.Д., Затолокин П.А., Василенко М.А., Аксенова Н.Н., Симбирицев А.С. Особенности цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных клеток периферической крови при метаболическом синдроме. Цитокины и воспаление. 2013; 12 (3): 62–66.
30. Фаттахов Н.С., Скуратовская Д.А., Василенко М.А., Кириенкова Е.В., Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Литвинова Л.С. Анализ ассоциации полиморфизма *Glu298Asp* гена эндотелиальной NO-синтазы с развитием метаболического синдрома: пилотное исследование. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016; 11: 563–566.
31. Kursawe R, Dixit VD, Scherer PE, Santoro N, Narayan D, Gordillo R, Giannini C, Lopez X, Pierpont B, Nouws J, Shulman GI, Caprio S. A Role of the Inflammation in the Low Storage Capacity of the Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue in Obese Adolescents. Diabetes. 2016; 65 (3): 610–618. doi: 10.2337/db15-1478. Epub 2015 Dec 30.
32. Boyraz M, Yeşilkaya E, Ezgü F, Bideci A, Doğan H, Ulucan K, Cinaz P. Effect of Cytokine Signaling 3 Gene Polymorphisms in Childhood Obesity. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2016; 8 (4): 452–460. Published online 2016 Dec 1. doi:10.4274/jcrpe.3167.
33. Кайдашев И.П. Цитокиновый сигнальный модуль при воспалительном ответе. Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. 2012; 52 (3): 26–32.
34. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, Ohlsson C, Jansson JO. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. Nat. Med. 2002; 8 (1): 75–79.

35. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (4): 872–880.

36. Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (5): 2391–2394.

37. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996; 271 (5249): 665–668.

38. Pociot F, Mølviq J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22 (6): 396–402.

39. Zhang HH, Kumar S, Barnett AH, Eggo MC. Dexamethasone inhibits tumor necrosis factor- α -induced apoptosis and interleukin-1 beta release in human subcutaneous adipocytes and preadipocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (6): 2817–2825.

40. Popko K, Górska E, Pyrzak B, Telmaszczyk-Emmel A, Wisniewska A, Majcher A, Wasik M, Demkow U. Influence of proinflammatory cytokine gene polymorphism on childhood obesity. *Eur. J. Med. Res.* 2009; 14 (Suppl. 4): 59–62. Published online 2009 Dec 7. doi: 10.1186/2047-783X-14-S4-59.

РЕФЕРАТЫ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АСТМЫ, АЛЛЕРГИИ И РИСК РЕЦИДИВА ПРИ ДЕТСКОМ НЕФРИТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Задача исследования – определить распространенность аллергии в течение жизни при нефротическом синдроме у детей, сезонность проявления и рецидивов, а также влияние аллергии на последующие рецидивы. В продольной когорте детей с нефротическим синдромом (в возрасте 1–18 лет) оценка аллергических заболеваний проводилась с использованием утвержденной и модифицированной версии Международного опросника по изучению астмы и аллергии у детей при поступлении в школу. Результаты включали часто рецидивирующий нефротический синдром, частоту рецидивов и длительность безрецидивного периода после начальной терапии стероидами. Результаты: среди 277 участников большинство были мальчики (65%) со средним возрастом 3,7 года (МКИ 2,8–5,8). В общей сложности 64% сообщили о пожизненной аллергии, 20% страдали астмой, 33% – одышкой, 27% – экземой и 24% – ринитом. В течение 3,3 лет наблюдения нали-

чие астмы и аллергии не было связано с часто рецидивирующим нефротическим синдромом (ОШ 1,2; 95% ДИ 0,6, 2,4), более высокими показателями рецидивов (относительный риск 0,95; 95% ДИ 0,71, 1,27) или риском первого рецидива (отношение рисков 1,1; 95% ДИ 0,83, 1,47) по сравнению с теми, у кого не было аллергических заболеваний в анамнезе. Не было также никаких сезонных изменений в первом проявлении заболевания или частоте рецидивов. Выводы: у $2/3$ детей с нефротическим синдромом имеются аллергические симптомы и/или астма, однако связи с повышенной частотой рецидивов не выявлено.

Shivraj Singh Riar, Tonny H.M. Banh, Karlota Borges, Padmaja Subbarao, Viral Patel, Jovanka Vasilevska-Ristovska, Rahul Chanchlani, Neesha Hussain-Shamsy, Damien Noone, Diane Hebert, Christoph P.B. Licht, Valerie Langlois, Rachel J. Pearl, Rulan S. Parekh. *The Journal of Pediatrics*, 2019; 208: 251–257.

СОВОКУПНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Задача исследования – оценить совокупные последствия для здоровья у детей и подростков после трансплантации почки. Материалы и методы: проведено перекрестное исследование всех пациентов медицинского центра, которые приходили на осмотр после 1, 3, 5 и/или 10 лет после трансплантации почки в период с октября 2008 г. по февраль 2015 г. Реципиенты почечного трансплантата каждый раз проходили осмотр в соответствии со шкалой оценки, состоящей из 15 критериев в 5 областях: состояние аллотрансплантата, отторжение и иммунный статус, инфекция, состояние сердечно-сосудистой системы и рост. Результаты: проанализированы данные 148 пациентов во время 231 посещения. 52 из 82 (63%) пациентов, оцененных в 1 год, имели идеальный результат, отвечающий по крайней мере 13 из 15 критериев. Данный показатель снизился до 37% к 3-му году, 40% к 5-му году и 26% к 10-му году ($p < 0,01$). Наибольший спад отмечался в сфере роста (у 43–52% пациентов) и сердечно-сосудистых заболеваний (33–

51% пациентов). Состояние аллотрансплантата значительно ухудшилось, снизившись с 74% в 1-й год до 33% в 10-й год ($p < 0,01$). Процент пациентов с отторжением трансплантата увеличился с 2,4% через 1 год до 39,5% через 10 лет ($p < 0,01$), а смертность пациентов увеличилась с 0 до 11% ($p < 0,01$) за тот же период времени. Выводы: идеальные результаты среди реципиентов со временем ухудшаются в сферах роста, состояния сердечно-сосудистой системы и состояния аллотрансплантата. Понимание общего состояния здоровья молодых реципиентов позволит врачам первичной медицинской помощи и нефрологам оценить общее состояние здоровья реципиентов почечных трансплантатов и сосредоточить клиническую помощь на наиболее распространенных последствиях.

Veronica A. Taylor, Cassie L. Kirby, Edward J. Nehus, Jens Goebel, David K. Hooper. *The Journal of Pediatrics*. 2019; 204: 196–202.