

Роль генетического полиморфизма TaqIA гена дофаминового рецептора 2 типа, уровня дофамина и лептина крови в формировании разных форм ожирения у детей



Л.С. Вязова ¹, А.В. Солнцева ², Е.А. Аксенова ³,
Е.И. Дашкевич ⁴, Т.А. Емельянцева ⁵

¹ Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Республика Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск

³ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск

⁴ 10-я Городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

⁵ Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, пос. Городище, Республика Беларусь

Цель работы — оценить роль генетического полиморфизма TaqIA гена рецептора дофамина 2 типа (DRD2), показателей нейропептидов (лептина, дофамина) крови в формировании избыточной массы тела у детей с разными формами ожирения.

Материалы и методы. Проведено одномоментное ретроспективное исследование 288 детей в возрасте 0,4–17,9 года, из которых 179 генотипированы по полиморфному локусу TaqIA (rs1800497) гена DRD2. В зависимости от SDS-индекса массы тела дети были разделены: с нормальной массой тела (НМТ) (от -1 до +1; n = 30), с алиментарным (АО) ($\geq +2$ и $< +4$; n = 98) и морбидным ожирением (МО) ($\geq +4$; n = 160). Концентрации дофамина (Д) и лептина (Л) в крови определены методом иммуносорбентного анализа (ELISA). В зависимости от уровня Д пациенты разделены по квартилям на четыре группы: 1-я группа — с низким уровнем Д ($< 4,99$ пг/мл); 2-я группа — с умеренно сниженным (4,99–11,64 пг/мл); 3-я группа — с умеренно повышенным (11,65–60,0 пг/мл); 4-я группа — с высоким ($> 60,0$ пг/мл). Аналогично дети поделены на группы по концентрации Л: 1-я группа — с низким уровнем Л ($< 13,15$ нг/мл); 2-я группа — с умеренно сниженным (13,15–23,78 нг/мл); 3-я группа — с умеренно повышенным (23,79 – 40,18 нг/мл); 4-я группа — с высоким ($> 40,18$ нг/мл). Статистическая обработка проведена с использованием программы SPSS Statistics 21 (критерии χ^2 и отношение правдоподобия, $p < 0,05$). С целью прогнозирования степени влияния основных факторов на формирование избыточной массы тела применен метод математического моделирования.

Результаты и обсуждение. В группе с НМТ у 6,7 % детей выявлен высокий уровень Д, у 40,0 % — умеренно сниженный, в отличие от группы МО, в которой у 32,0 % пациентов обнаружена высокая концентрация Д, у 28,0 % — умеренно повышенная ($p = 0,038$). Различия по уровню Л: у 86,7 % детей с НМТ установлена низкая концентрация Л, у 34,7 % пациентов с АО — умеренно сниженная, у 31,5 % больных с МО — высокая и у 17,7 % — низкая концентрация Л ($p = 0,0001$). У детей с МО и АО выявлена более высокая частота генотипа A1/A1 по полиморфному локусу rs1800497 гена DRD2 (по 45,5 % соответственно) в отличие от группы с НМТ, в которой частота генотипа A1/A1 была статистически значимо ниже (9,1 %) ($p = 0,012$). Взаимосвязей между генотипом A1/A1 и концентрациями Д и Л плазмы не выявлено. Получены прогностические модели с высокой статистической оценкой ($p < 0,05$) для определения степени вероятности развития АО и МО у детей в зависимости от наличия генотипа A1/A1 полиморфного локуса TaqI гена DRD2, показателей Д и Л.

Выводы. У пациентов с АО и МО установлено преобладание высоких концентраций Д и Л по сравнению с обследованными с НМТ. Для детей с НМТ характерны умеренно сниженные и низкие уровни этих нейропептидов ($p = 0,038$; $p = 0,0001$). Установлено, что генотип A1/A1 полиморфного локуса rs1800497 гена DRD2 чаще распространен у пациентов с АО и МО по сравнению с детьми с НМТ ($p = 0,012$). Разработаны прогностические модели с высокой статистической оценкой ($p < 0,05$) для определения степени вероятности развития ожирения у детей в зависимости от наличия генотипа A1/A1 полиморфного локуса TaqI гена DRD2, показателей Д и Л крови.

Ключевые слова: ожирение, дети, дофамин, лептин, генетический полиморфизм.

Внастоящее время особый интерес, обусловленный прогрессирующим ростом распространенности ожирения и высокой частотой его осложнений, представляет изучение нейроэндокринного контроля потребления пищи и энергетического баланса. Выделяют центральные и периферические механизмы регуляции метаболизма. Одной из центральных систем, которая связывает контроль аппетита и формирование реакции вознаграждения в ответ на прием «вкусной» пищи, является дофаминергическая система головного мозга. Нейропептиды дофамин и лептин играют ключевую роль в центральном и периферическом регулировании обмена веществ. Так, повышение концентрации лептина воздействует на формирование чувства насыщения, увеличивает расход энергии и снижает ее поступление с пищей [10]. Уровень лептина прямо пропорционален количеству жировой массы организма [12]. Экспериментальные исследования, проведенные на грызунах, подтверждают гипотезу о влиянии лептина на модификацию дофаминового ответа [2, 15, 20]. Согласно литературным данным, дофамин участвует в периферической регуляции метаболизма посредством активации дофаминовых рецепторов (DR), расположенных на мембране адипоцитов, что стимулирует секрецию адипоцитокинов (лептин и адипонектин) [9, 19].

Выделяют следующие группы дофаминовых рецепторов: DR1-подобные (DRD1, DRD5) и DR2-подобные (DRD2, DRD3, DRD4) [4]. Наиболее изученными в отношении формирования нарушений поведения являются дофаминовые рецепторы 2 типа и генетический полиморфизм гена DRD2. Согласно современным представлениям ген дофаминового рецептора 2 типа состоит из парных семидоменных G-белков и расположен на постсинаптических мембранах дофаминовых нейронов головного мозга, участвующих в регуляции эмоций, положительных реакций подкрепления и дефицита удовлетворенности [7, 8].

Один из часто исследуемых полиморфизмов rs1800497 (TaqIA) включает три варианта генотипа — A1/A1, A1/A2 и A2/A2. Взаимосвязь TaqIA генотипа A1, избыточной массы тела и злоупотребления психостимуляторами (алкоголем, кокаином, никотином и опиоидами) находит подтверждение во многих исследованиях [6, 14, 16]. При нарушениях поведения у пациентов, имеющих генотип A1/A1, отмечена пониженная плотность D2-дофаминовых рецепторов в головном мозге по сравнению с лицами с другими генотипами [13]. У лиц с наркотической зависимостью при сопутствующем ожирении установлена повышенная распространенность TaqIA A1 генотипа по сравнению с пациентами без избыточной массы тела [8]. Стимуляция дофаминовых рецепторов D2 снижает стремление к поиску вознаграждения у носителей TaqIA A1 генотипа [11]. Употребление слад-

кой и жирной пищи повышает концентрацию дофамина в прилежащем ядре посредством активации мезокортиколимбической дофаминергической системы головного мозга, отвечающей за развитие эйфории и получение удовольствия [18]. У девочек-подростков с генотипом TaqIA A1 DRD2-гена или аллеля 7R гена DRD4 выявлен более высокий риск прибавки массы тела. При просмотре картинок с изображением приятной на вкус пищи у них регистрировали более слабую активацию покрывки мозга, орбитофронтальной коры, полосатого тела головного мозга [17]. Обсуждается формирование и устойчивость зависимостей от психостимуляторов и пищи у лиц с наличием аллеля A1 как формы самостимулирующего поведения, которая компенсирует недостаточную активность дофамина [5]. На сегодняшний день необходимо дальнейшее проведение исследований взаимосвязи генетического полиморфизма TaqIA (rs1800497) с другими известными генами-кандидатами ожирения (например, лептинового рецептора) для уточнения нейроэндокринного и иммунного взаимодействия при ожирении.

Цель работы — оценить роль генетического полиморфизма TaqIA (rs1800497) гена рецептора дофамина D2, показателей нейропептидов (лептина, дофамина) крови в формировании избыточной массы тела у детей с разными формами ожирения.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одномоментное исследование 288 детей в возрасте от 0,4 до 17,9 года, наблюдавшихся в городском детском эндокринологическом центре (2-я Городская детская клиническая больница Минска) в период с 2009 до 2015 г. Измерены основные антропометрические параметры: рост, масса тела, обхват талии, рассчитан индекс массы тела (ИМТ) в кг/м². Проведена оценка ИМТ по стандартным отклонениям для данного возраста и пола (standard deviation score — SDS) [3]. В зависимости от SDS ИМТ дети были разделены на группы: 1-я группа — с нормальной массой тела (НМТ) (от -1 SDS до +1 SDS; n = 30), 2-я — с алиментарным ожирением (АО) ($\geq +2$ SDS < до +4 SDS; n = 98) и 3-я — с морбидным ожирением (МО) ($\geq +4$ SDS; n = 160) [1].

На базе лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАНБ 179 пациентов, давших согласие на дообследования, были генотипированы по полиморфному локусу TaqIA (rs1800497) гена DRD2.

Концентрации дофамина и лептина определены методом иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA), основанного на принципе «сэндвич», с использованием наборов DRG Diagnostics (США) на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора FreedomEvo 75, TECAN Austria GmbH. В зависимости

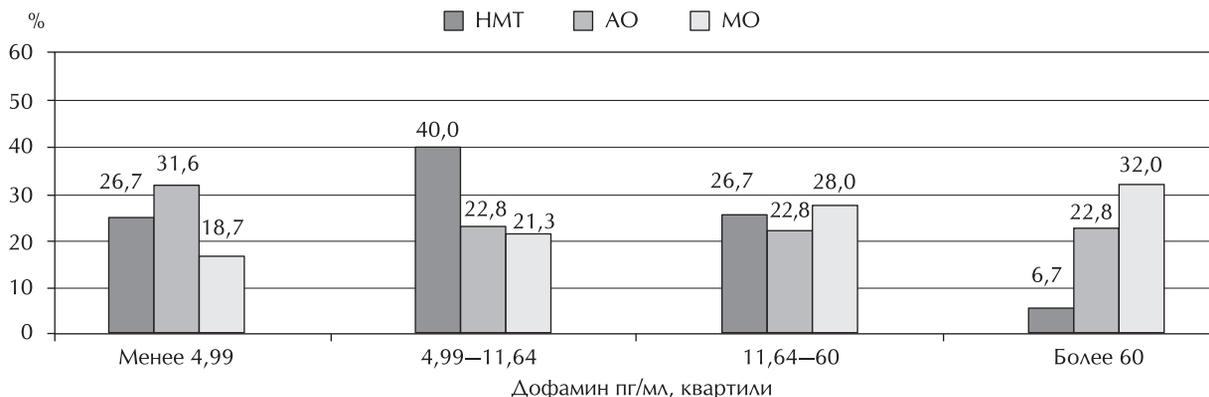


Рис. 1. Уровень дофамина у детей с НМТ и разными формами ожирения

от уровня дофамина проведено квартильное разделение пациентов на четыре группы: 1-я группа – с низкими (< 25-го квартиля; < 4,99 пг/мл); 2-я – с умеренно сниженными (25–50-го квартиля; 4,99 – 11,64 пг/мл); 3-я – с умеренно повышенными (50–75-го квартиля; 11,65–60,0 пг/мл); 4-я – с высокими концентрациями гормона (>75-го квартиля; > 60,0 пг/мл). Аналогично выделены четыре группы пациентов в зависимости от квартильных значений лептина: 1-я группа – с низкими (< 25-го квартиля; < 13,15 нг/мл); 2-я – с умеренно сниженными (25–50-го квартиля; 13,15–23,78 нг/мл); 3-я – с умеренно повышенными (50–75-го квартиля; 23,79–40,18 нг/мл); 4-я – с высокими концентрациями гормона (> 75-го квартиля; > 40,18 нг/мл).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS Statistics 21. Используются критерии χ^2 с показателем V Крамера, отношение правдоподобия (ОП) с показателем коэффициента неопределенности (КН). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. С целью прогнозирования степени влия-

ния основных факторов на формирование избыточной массы тела и ожирения использован метод математического моделирования с применением логистической полиномиальной регрессии.

Результаты и обсуждение

6,7 % обследуемых с НМТ имели высокий уровень дофамина и 40,0 % – умеренно сниженный в отличие от группы МО, в которой у 32,0 % пациентов обнаружена высокая концентрация дофамина, у 28,0 % – умеренно повышенная ($\chi^2 = 11,53$; V-Крамера = 0,19; $p = 0,038$) (рис. 1).

Установлены различия по уровню лептина. Так, у 86,7 % детей с НМТ отмечена низкая и в 13,3 % – умеренно сниженная концентрация гормона, в отличие от группы детей с МО, в которой квартильные диапазоны гормона распределились следующим образом: 31,5 % обследованных имели высокий уровень лептина, только 17,7 % – низкий и 21,0 % – умеренно сниженный (ОП = 40,48; КН (коэффициент неопределенности) = 0,085; $p = 0,0001$) (рис. 2).

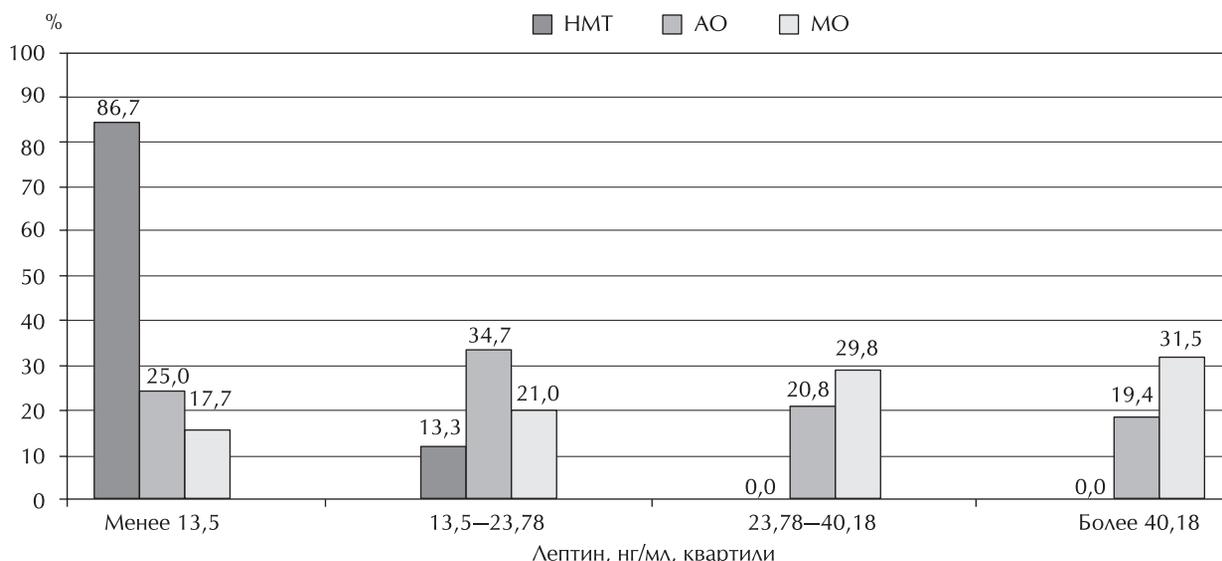


Рис. 2. Уровень лептина у детей с НМТ и различными формами ожирения

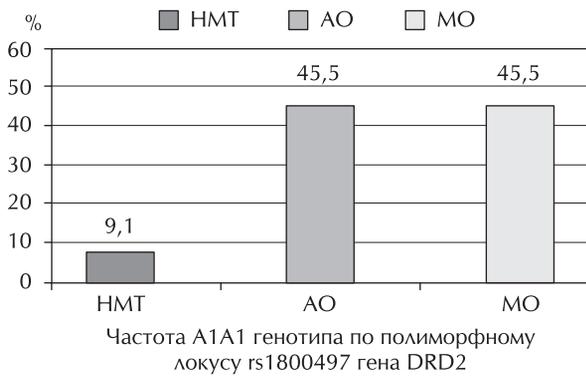


Рис. 3. Частота генотипа A1/A1 поліморфного локусу rs1800497 гена DRD2 у дітей з НМТ і різними формами ожирення

У дітей з МО і АО виявлена більш висока частота генотипа A1/A1 по поліморфному локусу rs1800497 гена DRD2 (по 45,5 % відповідно) в отличие от групи з НМТ, в якій частота генотипа A1/A1 статистично значимо нижче (9,1 %) (ОП = 7,46; КН = 0,048; p = 0,012) (рис. 3).

Не виявлено статистично значимих різниць при розподіленні частот інших варіантів генотипа (A1/A2 і A2/A2) поліморфного локусу rs1800497 гена DRD2 у дітей з різними формами ожирення і НМТ. Не обнаружено взаємозв'язків між генотипом A1A1 і кватильними діапазонами концентрацій дофаміна і лептіна вне зависимости от степени избытка массы тела.

С целью изучения влияния генотипа по полиморфному локусу TaqI гена DRD2, уровней дофаміна і лептіна на формирование избыточной массы тела у дітей використано метод математического моделювання з використанням логістической полиномиальной регрессии, который позволяет оценить совместное влияние нескольких факторов на вероятность развития ожирения. При этом оценкой относительного риска, связанного с действием фактора, является значение экспоненциального коэффициента уравнения регрессии. Качество приближения прогностических моделей оценивали на основе метода максимального правдоподобия, показателями которого являются отрицательный удвоенный логарифм

Таблиця 1

Модель для генотипа A1/A1 по поліморфному локусу TaqI (rs1800497) гена рецептора D2 дофаміна (DRD2)

Модель	-2LL	χ^2	p	R ²	C (%)	Коефіцієнт 0 (статистика Вальда/p)	Коефіцієнт 1 (статистика Вальда/p)
$P(i) = \frac{\exp(g_i)}{\sum \exp(g_k)}$ $g_k = b_{k0} + b_{k1}$	17,56	7,56	0,012	0,056	69,3	1,609 (2,159/0,14)	генотип A1A1 МО 17,599 (722,26/0,000) АО 18,486

-2LL — мінус удвоєний логарифм функції правдоподібності; χ^2 — статистика хи-квадрат, p — значимість; R² — коефіцієнт Найджелкерка; C (%) — процент значень, верно предсказанных по модели.

Таблиця 2

Процент предсказанных значений генотипа A1/A1 по поліморфному локусу TaqI (rs1800497) гена рецептора D2 дофаміна у дітей з НМТ і різними варіантами ожирення

Генотип A1A1	Групи обстежуваних	Проценти	
		Наблюдаемые	Предсказанные
Отсутствие	НМТ	0 %	0 %
	АО	29,2 %	29,2 %
	МО	70,8 %	70,8 %
Наличие	НМТ	9,1 %	9,1 %
	АО	45,5 %	45,5 %
	МО	45,5 %	45,5 %

Таблиця 3

Модель для кватильних діапазонів дофаміна

Модель	-2LL	χ^2	p	R ²	C (%)	Коефіцієнт 0 (статистика Вальда/p)	Коефіцієнт 1 (статистика Вальда/p)
$P(i) = \frac{\exp(g_i)}{\sum \exp(g_k)}$ $g_k = b_{k0} + b_{k1}$	42,2	12,54	0,025	0,085	48,8	АО 1,87 (6,07/0,014) МО 2,49 (11,4/0,001)	Умеренно сниженный уровень дофаміна АО -1,79 (4,36/0,037) Низкий уровень дофаміна МО -1,93 (5,02/0,025) Умеренно сниженный уровень дофаміна МО -2,20 (7,02/0,008)

Таблиця 4

Процент предсказанных значений концентраций дофамина по квартилям у детей с НМТ и разными вариантами ожирения

Группы по диапазону уровня дофамина, пг/мл (квартили)	Группы обследуемых	Проценты	
		Наблюдаемые	Предсказанные
Низкий < 4,99 (< 25)	НМТ	20,0 %	20,0 %
	АО	45,0 %	45,0 %
	МО	35,0 %	35,0 %
Умеренно сниженный 4,99–11,64 (25–50)	НМТ	29,3 %	29,3 %
	АО	31,7 %	31,7 %
	МО	39,0 %	39,0 %
Умеренно повышенный 11,64–60,00 (50–75)	НМТ	19,0 %	19,0 %
	АО	31,0 %	31,0 %
	МО	50,0 %	50,0 %
Высокий > 60,00 (> 75)	НМТ	5,1 %	5,1 %
	АО	33,3 %	33,3 %
	МО	61,5 %	61,5 %

Таблиця 5

Модель для квартильных диапазонов лептина

Модель	-2LL	χ^2	p	R ²	C (%)	Коэффициент 0 (статистика Вальда/p)	Коэффициент 1 (статистика Вальда/p)
$P(i) = \frac{\exp(g_i)}{\sum \exp(g_k)}$ $g_k = b_{k0} + b_{k1}$	23,65	40,48	0,0001	0,212	58,8	АО 0,33 (0,799/0,371) МО 0,53 (2,26/0,133)	Высокий уровень лептина АО 19,06 (1833,06/0,0001) Умеренно повышенный уровень лептина АО 19,13 (1880,16/0,0001) Умеренно сниженный уровень лептина АО 2,2 (7,199/0,007) Высокий уровень лептина МО 19,88 Умеренно повышенный уровень лептина МО 19,84 Умеренно сниженный уровень лептина МО 2,04 (6,29/0,012)

Таблиця 6

Процент предсказанных значений концентраций лептина по квартилям у детей с НМТ и разными вариантами ожирения

Группы по диапазону уровня лептина, нг/мл (квартили)	Группы обследуемых	Проценты	
		Наблюдаемые	Предсказанные
Высокий > 40,18 (> 75)	НМТ	0 %	0 %
	АО	26,4 %	26,4 %
	МО	73,6 %	73,6 %
Умеренно повышенный 23,78–40,18 (50–75)	НМТ	0 %	0 %
	АО	28,8 %	28,8 %
	МО	71,2 %	71,2 %
Умеренно сниженный 13,5–23,78 (25–50)	НМТ	3,8 %	3,8 %
	АО	47,2 %	47,2 %
	МО	49,1 %	49,1 %
Низкий < 13,15 (< 25)	НМТ	24,5 %	24,5 %
	АО	34,0 %	34,0 %
	МО	41,5 %	41,5 %

функции правдоподобия $-2LL$ и мера определенности R^2 (Nadelkerkes) (табл. 1, 3, 5). Для представления работоспособности моделей в таблицах приведены проценты верно предсказанных случаев C (%).

Полученная математическая модель имеет достоверную статистическую оценку $\chi^2 = 7,56$, $p = 0,012$ (см. табл. 1). Например, вероятность пациента с генотипом $A1/A1$ по полиморфному локусу $TaqI$ ($rs1800497$) гена рецептора $D2$ дофамина ($DRD2$)

иметь НМТ — 0,091, или 9,1 %, АО — 0,455 (45,5 %), МО — 0,455 (45,5 %). Соответственно, при наличии у ребенка ТаqI A1 аллеля гена DRD2 вероятность развития ожирения разной степени составляет 0,91, или 91,0 % (см. табл. 2).

Полученная математическая модель имеет достоверную статистическую оценку $\chi^2 = 12,54$, $p = 0,025$ (см. табл. 3). Например, вероятность пациента с уровнем дофамина от 11,64 до 60,0 нг/мл иметь НМТ — 0,19, или 19,0 %, АО — 0,31 (31,0 %), МО — 0,5 (50,0 %). Пациент с уровнем дофамина более 60,0 нг/мл будет иметь НМТ с вероятностью 0,051 (5,1 %), АО — 0,333 (33,3 %), МО — 0,615 (61,5 %) (см. табл. 4).

Полученная математическая модель имеет высокую статическую оценку: $\chi^2 = 40,48$; $p = 0,0001$ (см. табл. 5). Например, вероятность пациента с уровнем лептина от 40,18 нг/мл и выше иметь НМТ составляет 0,0, или 0 %, АО — 0,264 (26,4 %), МО — 0,736 (73,6 %). Пациент с концентрацией лептина крови в пределах от 23,78 до 40,18 нг/мл будет иметь НМТ с вероятностью 0,0 (0 %), АО — 0,288 (28,8 %), МО — 0,712 (71,2 %) (табл. 6).

Выводы

1. У пациентов с алиментарным и морбидным ожирением установлено статистически значимое преобладание высоких концентраций дофамина (22,8 и 32,0 % соответственно) по сравнению с обследованными, имеющими НМТ (6,7 %). Для

детей с НМТ характерны умеренно сниженные (40,0 %) и низкие уровни этого нейропептида (27,6 %) ($\chi^2 = 11,53$; $p = 0,038$).

2. У детей с МО в 31,5 % случаев зарегистрированы высокие концентрации лептина по сравнению с группами с АО (19,9 %) и НМТ (0 %). Выявлено статистически значимое различие в распределении низких уровней лептина у детей с НМТ (86,7 %) и МО (17,7 %) ($\chi^2 = 40,48$; $p = 0,0001$).

3. Установлено статистически значимое различие распределения частот генотипа полиморфного локуса ТаqI гена рецептора дофамина 2 типа. Генотип A1/A1 чаще распространен у пациентов с алиментарным и морбидным ожирением (по 45,5 % соответственно) по сравнению с детьми, имеющими НМТ (9,1 %) ($\chi^2 = 7,46$; $p = 0,012$). При распределении частот других вариантов генотипа (A1/A2 и A2/A2) полиморфного локуса rs1800497 гена DRD2 у детей с разными формами ожирения и НМТ статистически значимых различий не обнаружено ($\chi^2 = 0,39$; $p > 0,05$ и $\chi^2 = 4,0$; $p > 0,05$ соответственно).

4. Разработаны прогностические модели со степенью доказательности от 48,8 до 63,5 % и высокой статистической оценкой ($\chi^2 > 7,56$; $p < 0,05$) для определения степени вероятности развития алиментарного и морбидного ожирения у детей в зависимости от наличия генотипа A1/A1 полиморфного локуса ТаqI гена DRD2, показателей дофамина и лептина крови.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: сбор клинических данных, написание статьи — Л.С. Вязова; руководство, сбор клинических данных, написание статьи — А.В. Солнцева; сбор клинических данных — Е.А. Аксенова, Е.И. Дашкевич, Т.А. Емельянцева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А., Петеркова В.А. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. — М.: Практика, 2015. — 136 с.
2. Вязова Л.С., Солнцева А.В., Сукало А.В. и др. Интенсивность метаболических и гормональных процессов после активации дофаминовых рецепторов при моделировании ожирения // Известия НАН Беларуси, Серия мед. наук. — 2015. — N 2. — С. 10—19.
3. Ляликов С.А., Сукало А.В., Кузнецов О.Е. Инструкция по применению «Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период». — Гродно: ГрГМУ, БГМУ, УЗ «ГрОКБ», 2009. — 98 с.
4. Arreola R. et al. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine // J. Immunol. Res. — 2016. — P. 1—32.
5. Benton D., Young H.A. A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? // Int. J. of Obesity. — 2016. — Vol. 40. — P. S12—S21.
6. Berglund K.J., Balldin J., Berggren U., Fahlke C. The Таq1a polymorphism of the dopamine D2 receptor gene — a key for understanding relapse proneness into alcoholism? // J. Subst. Abuse Alcohol. — 2016. — Vol. 4, N 1. — P. 1042—1046.
7. Blasi G., Lo Bianco L., Taurisano P. et al. Functional variation of the dopamine D2 receptor gene is associated with emotional control as well as brain activity and connectivity during emotion processing in humans // J. Neurosci. — 2009. — Vol. 29, issue 47. — P. 14812—14819.
8. Blum K., Badgaiyan R., Agan G. et al. Reward Deficiency Syndrome (RDS): Is there a Solution? // J. Alcohol. Drug. Depend. — 2014. — Vol. 2, issue 5. — P. 177—182.
9. Borcharding D.C., Hugo E.R. et al. Dopamine Receptors in Human Adipocytes: Expression and Functions // PLoS One. — 2011. — 26. — Vol. 6 (9). — e25537.
10. Dagogo-Jack S. (ed.). Leptin: Regulation and Clinical Applications. — Springer Int Pub.: Switzerland, 2015. — 281 p.
11. Downs B.W.Q., Chem A.L.C., Chen T.J.H. et al. Nutrigenomic targeting of carbohydrate craving behavior: Can we manage obesity and aberrant craving behaviors with neurochemical pathway manipulation by Immunological Compatible Substances (nutrients) using a Genetic Positioning System (GPS) map? // Med. Hypotheses. — 2009. — Vol. 73. — P. 427—434.
12. Friedman J.M. Leptin Regulates Adipose Tissue Mass // Keio J. Med. — 2011. — Vol. 60, N 1. — P. 1—9.
13. Heber D., Carpenter C.L. Addictive Genes and the Relationship to Obesity and Inflammation // Mol. Neurobiol. — 2011. — Vol. 44. — P. 160—165.
14. Jonkman S., Pelloux Y., Everitt B.J. Differential roles of the dorsolateral and midlateral striatum in punished cocaine seeking // J. Neurosci. — 2012. — Vol. 32, N 13. — P. 4645—4650.
15. Khanh D.V., Choi Y-H., Moh S.H. et al. Leptin and insulin signaling in dopaminergic neurons: relationship between energy balance and reward system // Front Psychol. — 2014. — Vol. 5. — P. 846—852.
16. Preedy V.R. (ed.). Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse. Volume 1: Foundations of Understanding, Tobacco, Alcohol, Cannabinoids and Opioids. — London: UK Elsevier Inc., 2016. — 1092 p.

17. Stice E., Yokum S., Bohon C. et al. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4 // *Neuroimage*. — 2010. — Vol. 50. — P. 1618–1625.
18. Sun X., Luquet S., Dana M. Small DRD2: Bridging the Genome and Ingestive Behavior // *Trends in Cognitive Science*. — 2017. — Vol. 21, Issue 5. — P. 372–384.
19. Than A., Ye F., Xue R. et al. The crosstalks between adipokines and catecholamines // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 332. — P. 261–270.
20. van der Plasse G., van Zessen R., Luijckendijk M.C.M. et al. Modulation of cue-induced firing of ventral tegmental area dopamine neurons by leptin and ghrelin // *Int. J. of Obesity*. — 2015. — Vol. 39. — P. 1742–1749.

Роль генетичного поліморфізму TaqIA гена дофамінового рецептора 2 типу, рівня дофаміну й лептину крові у формуванні різних форм ожиріння в дітей

Л.С. В'язова¹, А.В. Солнцева², О.А. Аксьонова³, О.Г. Дашкевич⁴, Т.О. Ємельянцева⁵

¹ Республіканський центр медичної реабілітації та бальнеолікування, Мінськ, Республіка Білорусь

² Білоруський державний медичний університет, Мінськ

³ Інститут генетики і цитології НАН Білорусі, Мінськ

⁴ 10-та Миська клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

⁵ Республіканський науково-практичний центр медичної експертизи та реабілітації, сел. Городище, Республіка Білорусь

Мета роботи — оцінити роль генетичного поліморфізму TaqIA гена рецептора 2 типу (DRD2) дофаміну, показників нейропептидів (лептину, дофаміну) крові у формуванні надлишкової маси тіла в дітей з різними формами ожиріння.

Матеріали та методи. Проведено одномоментне ретроспективне дослідження 288 дітей віком 0,4–17,9 року, з яких 179 генотиповані за поліморфним локусом TaqIA (rs1800497) гена DRD2. Залежно від SDS-індексу маси тіла дітей поділили: з нормальною масою тіла (НМТ) (від –1 до +1; n = 30), з аліментарним (АО) (≥ +2 і < +4; n = 98) і морбідним ожирінням (МО) (≥ +4; n = 160). Концентрації дофаміну (Д) і лептину (Л) в крові визначені методом імуносорбентного аналізу (ELISA). Залежно від рівня Д пацієнтів поділили за кварталями на чотири групи: 1-ша група — з низьким рівнем Д (< 4,99 пг/мл); 2-га група — з помірно зниженим (4,99–11,64 пг/мл); 3-тя група — з помірно підвищеним (11,65–60,0 пг/мл); 4-та група — з високим (> 60,0 пг/мл). Аналогічно дітей поділили на групи за концентрацією Л: 1-ша група — з низьким рівнем Л (< 13,15 нг/мл); 2-га група — з помірно зниженим (13,15–23,78 нг/мл); 3-тя група — з помірно підвищеним (23,79–40,18 нг/мл); 4-та група — з високим (> 40,18 нг/мл). Статистичну обробку здійснили з використанням програми SPSS Statistics 21 (критерії χ^2 і відношення правдоподібності, p < 0,05). З метою прогнозування ступеня впливу основних чинників на формування надлишкової маси тіла застосований метод математичного моделювання.

Результати та обговорення. У групі з НМТ у 6,7 % дітей виявлено високий рівень Д, у 40,0 % — помірно знижений, на відміну від групи з МО, в якій у 32,0 % пацієнтів виявлено високу концентрацію Д, у 28,0 % — помірно підвищену (p = 0,038). Відмінності за рівнем Л: у 86,7 % дітей з НМТ встановлена низька концентрація Л, у 34,7 % пацієнтів з АО — помірно знижена, у 31,5 % хворих з МО — висока Л і в 17,7 % — низька концентрація Л (p = 0,0001). У дітей з МО і АО виявлена вища частота генотипу A1/A1 за поліморфним локусом rs1800497 гена DRD2 (по 45,5 % відповідно) на відміну від групи з НМТ, в якій частота генотипу A1/A1 статистично значуще нижча (9,1 %) (p = 0,012). Взаємозв'язків між генотипом A1/A1 і концентрацією Д і Л плазми не виявлено. Отримано прогностичні моделі з високою статистичною оцінкою (p < 0,05) для визначення ступеня ймовірності розвитку АО та МО у дітей залежно від наявності генотипу A1/A1 поліморфного локусу TaqI гена DRD2, показників Д і Л.

Висновки. У пацієнтів з АО і МО встановлено переважання високих концентрацій Д і Л порівняно з обстеженими з НМТ. Для дітей з НМТ характерні помірно знижені і низькі рівні цих нейропептидів (p = 0,038; p = 0,0001). Встановлено, що генотип A1/A1 поліморфного локусу rs1800497 гена DRD2 частіше поширений у пацієнтів з АО і МО порівняно з дітьми з НМТ (p = 0,012). Розроблено прогностичні моделі з високою статистичною оцінкою (p < 0,05) для визначення ступеня ймовірності розвитку ожиріння в дітей залежно від наявності генотипу A1/A1 поліморфного локусу TaqI гена DRD2, показників Д і Л крові.

Ключові слова: ожиріння, діти, дофамін, лептин, генетичний поліморфізм.

Role of TaqIA genetic polymorphism of D2 dopamine receptor gene, level of leptin and dopamine in blood in development of various types of obesity in children

L.S. Viazava¹, A.V. Solntsava², O.A. Aksionava³, O.G. Dashkevich⁴, T.O. Emelyantsava⁵

¹ Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk

³ Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

⁴ 10th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

⁵ National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation, Gorodische, Republic of Belarus

Objective — to evaluate the role of TaqIA genetic polymorphism of D2 dopamine receptor gene, neuropeptides (leptin, dopamine) level in blood in development of excess body weight in children with various forms of obesity.

Materials and methods. We have conducted a cross-sectional retrospective study of 288 children aged 0.4–17.9 years, of which 179 are genotyped by TaqIA polymorphic locus (rs1800497) of DRD2 gene. Depending on body mass SDS index the children

have been divided into following categories: those with normal body mass (NBM) (-1 to $+1$; $n = 30$), those with alimentary (AO) ($\geq +2$ and $< +4$; $n = 98$) and morbid obesity (MO) ($\geq +4$; $n = 160$). Concentration of dopamine (D) and leptin (L) in blood has been determined by immunosorbent assay method (ELISA). Depending on D level the patients have been divided by quartiles into four groups: 1st group – those with low D level (< 4.99 pg/ml); 2nd group – those with moderately decreased D level ($4.99–11.64$ pg/ml); 3rd group – those with moderately increased D level ($11.65–60.0$ pg/ml); 4th group – those with high D level (> 60.0 pg/ml). Similarly, the children have been divided into groups by L concentration: 1st group – those with low L level (< 13.15 ng/ml); 2nd group – those with moderately decreased L level ($13.15–23.78$ ng/ml); 3rd group – those with moderately increased L level ($23.79–40.18$ ng/ml); 4th group – those with high L level (> 40.18 ng/ml). Statistical processing has been conducted using the «SPSS Statistics 21» (χ^2 criteria and likelihood ratio, $p < 0.05$). Mathematical modeling method has been applied with the aim of predicting degree of impact of the major factors on development of excess body weight.

Results and discussion. In the group with NBM high D level has been identified in 6.7% of children, moderately decreased D level – in 40.0 %, as against the group with MO, in which high D concentration has been identified in 32.0 % of patients, moderately increased D concentration – in 28.0 % ($p = 0.038$). Differences by L level: low L concentration has been identified in 86.7 % of children with NBM, moderately decreased L concentration – in 34.7 % of patients with AO, high L concentration – in 31.5 % of patients with MO, low L concentration – in 17.7 % ($p = 0.0001$). A higher A1/A1 genotype frequency by polymorphic locus rs1800497 of DRD2 gene has been identified in children with MO and AO (45.5 % each), as against the group with NBM, in which A1/A1 genotype frequency is statistically significantly lower (9.1 %) ($p = 0.012$). We have identified no connection between A1/A1 genotype and D and L plasma concentration. We have come up with prognostic models with high statistical estimate ($p < 0.05$) for determination of degree of probability of development of AO and MO in children based on the presence of A1/A1 genotype of TaqI polymorphic locus of DRD2 gene, D and L level.

Conclusions. In patients with AO and MO we have identified predominance of high concentration of D and L compared to patients with NBM. Characteristic for children with NBM is moderately decreased and low level of these neuropeptides ($p=0.038$; $p = 0.0001$). It has been determined that A1/A1 genotype of rs1800497 polymorphic locus of DRD2 gene is more common in patients with AO and MO compared to children with NBM ($p = 0.012$). We have come up with prognostic models with high statistical estimate ($p < 0.05$) for determination of degree of probability of development of obesity in children based on the presence of A1/A1 genotype of TaqI polymorphic locus of DRD2 gene, D and L level in blood.

Key words: obesity, children, dopamine, leptin, genetic polymorphism.