

Связь полиморфизма генов COMT, MAOA, SLC6A4 и морбидного ожирения у детей



А.В. Солнцева¹, О.Ю. Загребаяева¹,
Т.М. Шатарнова², Е.А. Аксенова²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск

² Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск

Цель работы — установить роль генетического полиморфизма генов COMT, MAOA и SLC6A4 в развитии морбидного ожирения у детей.

Материалы и методы. Обследован 191 ребенок пубертатного возраста с разными формами ожирения (алиментарным, морбидным) и 80 пациентов контрольной группы. У всех детей оценены результаты генотипирования по полиморфным локусам Val158Met (rs4680) гена COMT, минисателлитного локуса в промоторной области гена MAOA, 5-HTTLPR минисателлитного локуса в промоторной области гена SLC6A4; определены уровни дофамина и серотонина в плазме. Психологическое исследование проведено с использованием опросников CBCL, DSRS, ChEDE-Q.

Результаты и обсуждение. В группе детей с морбидным ожирением при наличии генотипа GA отмечены более высокие показатели индекса массы тела по сравнению со сверстниками, имеющими генотип GG. У пациентов с ожирением при генотипе GA (rs4680) гена COMT выявлено статистически значимое повышение уровней дофамина по сравнению с генотипом GG ($U = 128,5$; $p = 0,03$). Критерий компульсивного переедания по опроснику ChBED «еда как вознаграждение» превалировал у пациентов с ожирением и наличием генотипа AA гена COMT по сравнению с детьми с генотипом GA ($U = 20,5$; $p = 0,03$). У детей с морбидным ожирением установлено статистически значимое увеличение уровня дофамина при генотипе 3/3 гена MAOA по сравнению с генотипом 4/4 ($U = 6,0$; $p = 0,03$). Сумма баллов по опроснику компульсивного переедания ChBED статистически значимо выше у мальчиков с морбидным ожирением при генотипе 3/3 гена MAOA по сравнению с генотипом 4/4 ($U = 2,5$; $p = 0,04$).

Выводы. Установлена большая частота встречаемости генотипа AA гена COMT у детей с морбидным и алиментарным ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ($\chi^2 = 14,6$; $p = 0,006$). При морбидном ожирении зарегистрировано достоверное увеличение уровня серотонина у пациентов с генотипом AA по сравнению с генотипами GG ($p = 0,014$) и GA ($p = 0,025$) гена COMT. У мальчиков с морбидной формой ожирения установлено статистически значимое повышение концентраций дофамина при генотипе 3/3 MAOA по сравнению со сверстниками с генотипом 4/4 ($p = 0,03$). Сумма баллов по опроснику КП ChBED статистически значимо выше у мальчиков с морбидным ожирением при генотипе 3/3 по сравнению с генотипами 3/4 и 4/4 по минисателлитному локусу гена MAOA ($p = 0,04$).

Ключевые слова: ожирение, дети, морбидное ожирение, компульсивное переедание, ген катехол-о-метилтрансферазы, ген моноаминоксидазы А, ген транспортера серотонина.

Социальная и медицинская значимость проблемы детского ожирения обусловлена высокой распространенностью избыточной массы тела в популяции и связана с формированием осложненных и морбидных вариантов заболевания [7]. Среди причин ожирения у детей особое значение имеют генетические факторы [10]. Описаны изме-

нения генов-кандидатов, ответственных за метаболизм нейротрансмиттеров и их действие на клетки-мишени. Остается предметом дискуссии механизм развития зависимости получения удовольствия при приеме пищи и компульсивного (неконтролируемого) переедания (КП), которое приводит к увеличению массы тела ребенка [4, 10].

Статья надійшла до редакції 14 грудня 2016 р.

Солнцева Анжеліка Вікторівна, д. мед. н., проф. 1-ї кафедри дитячих хвороб
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17
Тел. + 37529-611-48-63
E-mail: ang_solntseva@mail.ru

Особую роль в регуляции уровней нейротрансмиттеров играют ферменты катехол-о-метилтрансфераза (COMT) и моноаминоксидаза А (МАОА), транспортер серотонина (SLC6A4) [4, 7, 10]. В литературе описано влияние полиморфных генотипов генов COMT, МАОА, SLC6A4 на биодegradацию нейротрансмиттеров, их действие на клетки-мишени, что может лежать в основе развития эмоциональных нарушений, КП и морбидного ожирения [1, 2, 6, 11]. Полиморфизм минисателлитной последовательности в промоторной области гена транспортера серотонина (SLC6A4) — 5-HTTLPR изменяет активность транспортера и поступление серотонина в клетку [3, 7].

Катехол-о-метилтрансфераза ответственна за биодegradацию катехоламинов (допамина, адреналина, норадреналина) и серотонина в центральной нервной системе (ЦНС) и на периферии. Изменение активности этого фермента влияет на количество допамина и серотонина в разных частях головного мозга, приводя к формированию зависимого поведения, в том числе неконтролируемого переедания [7]. Выявлено, что пациенты с аллелем Val158 (rs4680) гена COMT чаще употребляли пищу, содержащую большое количество жиров [4, 10]. При снижении активности фермента COMT возрастает количество неутрализованного допамина, и он накапливается в крови [4, 10]. Уменьшенное потребление гормона клетками может являться причиной психоэмоциональных нарушений и приводить к формированию патологического переедания [4, 10].

МАОА является одним из наиболее важных ферментов, ответственных за дegradацию допамина и серотонина в синапсах ЦНС. Нарушение регуляции этого фермента влияет на энергетический баланс организма. Доказана связь коротких аллелей минисателлитного локуса в промоторной области гена МАОА с депрессией и психоэмоциональными расстройствами у пациентов с ожирением [9, 13]. Генотип 3/3 МАОА влияет на снижение метаболизма допамина в клетках [13]. Вследствие однокопийности этого гена у мальчиков при определении частоты встречаемости генотипов рекомендуется производить сравнения по полу [9].

Наличие полиморфных генотипов по минисателлитному локусу (5-HTTLPR) в промоторной области гена — транспортера серотонина (SLC6A4) рассматривают как одну из причин изменения аппетита и настроения. Установлено, что пациенты с коротким S-аллелем этого гена более подвержены риску формирования нарушения пищевого поведения [5]. Выявлена связь короткого минисателлитного S-аллеля гена SLC6A4 с развитием ожирения. Обсуждается роль гиперметилирования промоторной области гена серотонинового транспортера (SLC6A4) в формировании избыточной массы тела [5].

Доказано, что короткий S-аллель ассоциирован с более низким уровнем экспрессии гена SLC6A4 по сравнению с длинным L-аллелем. Это проявляется в снижении активности транспортера серотонина и меньшем поступлении гормона в клетку [3, 13].

Цель работы — установить роль генетического полиморфизма генов COMT, МАОА и SLC6A4 в развитии морбидного ожирения у детей.

Материалы и методы

В анализируемую выборку включен 191 ребенок пубертатного возраста с разными формами ожирения (алиментарным, морбидным). Пациенты были разделены на группы в зависимости от показателей индекса массы тела (ИМТ): 1-я группа (алиментарное ожирение) — 143 ребенка, возраст ($14,3 \pm 1,8$) года, ИМТ ($30,5 \pm 2,7$) кг/м²; 2-я группа (морбидное ожирение) — 48 человек, возраст ($15,3 \pm 1,8$) года ($p = 0,07$), ИМТ ($39,7 \pm 4,2$) кг/м² ($p = 0,0001$). Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), наличие алиментарного (ИМТ — 95–99-я перцентиль для пола и возраста) и морбидного (ИМТ более 99-й перцентили для пола и возраста) ожирения. Критерии исключения: наличие других форм ожирения или сопутствующих заболеваний и состояний, ассоциированных с ожирением; препубертат (I стадия по Таннеру).

Группу контроля составили 80 сверстников пубертатного возраста с нормальной массой тела, средний возраст ($14,4 \pm 2,0$) года ($p = 0,3$; $p = 0,7$), ИМТ ($14,4 \pm 2,0$) кг/м² ($p = 0,0001$; $p = 0,0001$). Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), нормальная масса тела (ИМТ — 5–84-я перцентиль для возраста и пола). Критерии исключения: наличие эндокринных заболеваний; хронических заболеваний со стойким нарушением функции внутренних органов; препубертат (I стадия по Таннеру).

На момент включения в исследование пациенты наблюдались в амбулаторном городском детском эндокринологическом центре на базе УЗ «2-я городская детская клиническая больница г. Минска» (2012–2016 гг.) и в педиатрическом отделении УЗ «8-я городская детская поликлиника» г. Минска (2011–2014 гг.); проходили стационарное лечение в Республиканском центре детской эндокринологии (2012–2016 гг.).

С целью определения особенностей генетического полиморфизма у детей с морбидным и алиментарным ожирением оценены результаты генотипирования по сравнению с контрольной выборкой пациентов по полиморфным локусам Val158Met (rs4680) гена COMT, минисателлитного локуса в промоторной области гена МАОА, 5-HTTLPR минисателлитного локуса в промоторной области гена SLC6A4. Психологическое тестирование в рамках комплексного клинического

Таблиця 1
Розподіл частоти генотипів по Val158Met (rs4680) локусу гена COMT у дітей з різними формами ожиріння і нормальної масою тіла, %

Група	Генотип COMT		
	GG	GA	AA
Морбидне ожиріння (n = 48)	23,9	54,3	21,8
Аліментарне ожиріння (n = 143)	21,8	32,7	45,5
Контрольна (n = 80)	34,7	48,6	16,7

обстеження з використанням опросників – скринингової шкали діагностики емоціональних порушень у дітей (CBCL); скринингової шкали депресії у підлітків (DSRS), компульсивного переїдання (ChEDE-Q) – виконано у дітей з морбидним і аліментарним ожирінням, нормальної масою тіла. Уровні допамина і серотоніна в плазмі визначали з допомогою імуноферментного аналізу (набори DRG Elisa, Німеччина).

Статистична обробка даних виконана з допомогою програми IBM SPSS Statistics 21. При нормальному розподілі використовували параметричний t-критерій Стюдента. К кількісним ознакам, яким розподіл, відмінний від нормального, застосовували непараметричні методи (U-критерій Манна – Уїтні). Для розрахунку відсоткового співвідношення використовували таблиці сопряженности. В залежності від виду розподілу характеристики представлені в формі середнього значення ($m \pm 95\%$ ДІ); медіани (Me) і міжквартильного розмаху [LQ; UQ]. За рівень статистичної значимості приймали ймовірність $p = 0,05$ (95% рівень довіри).

Результати і обговорення

По результатам дослідження виявлено більшу частку дітей, яким GA (Val/Met) генотип гена COMT при морбидному ожирінні (54,3%), порівняно зі сверстниками з аліментарною формою захворювання (32,7%) ($\chi^2 = 6,9$; $p = 0,03$). Зареєстровано достовірно більшу частку пацієнтів з генотипом AA при морбидному (21,8%) і аліментарному (45,5%) ожирінні порівняно з групою контролю (16,7%) ($\chi^2 = 15,3$; $p = 0,004$) (табл. 1).

Таблиця 3
Показники ІМТ у дітей з аліментарним ожирінням при різних генотипах по поліморфному локусу Val158Met (rs4680) гена COMT, кг/м²

Генотип	$m \pm 95\%$ ДІ	Достовірність відмінностей
GG	32,2 \pm 0,7	$p_{GG-GA} = 0,7$
GA	31,8 \pm 1,6	$p_{GA-AA} = 0,6$
AA	31,3 \pm 1,2	$p_{GG-AA} = 0,2$

Таблиця 2
Показники ІМТ (кг/м²) у дітей з морбидним ожирінням при різних генотипах по поліморфному локусу rs4680 гена COMT

Генотип	$m \pm 95\%$ ДІ	Достовірність відмінностей
GG	37,4 \pm 2,1	$p_{GG-GA} = 0,01$
GA	41,3 \pm 1,9	$p_{GA-AA} = 0,09$
AA	38,6 \pm 2,0	$p_{GG-AA} = 0,35$

В групі дітей з морбидним ожирінням при наявності генотипу GA відзначено більш високі показники ІМТ порівняно зі сверстниками, яким генотип GG ($p = 0,01$) (табл. 2).

Статистично значимої різниці показників ІМТ у дітей з аліментарним ожирінням при різних генотипах по локусу rs4680 гена COMT (GG, GA, AA) не встановлено (табл. 3).

У пацієнтів з ожирінням при генотипі GA (rs4680) гена COMT виявлено статистично значиме підвищення рівнів допамина (55,2 [15,0; 97,5]) нг/мл порівняно з генотипом GG (21,3 [3,6; 52,5] нг/мл) ($U = 128,5$; $p = 0,03$). Достовірної різниці показників допамина у дітей з ожирінням з генотипами GG і AA гена COMT ($U = 136,0$; $p = 0,6$) не відзначено.

Встановлено статистично значима різниця значень допамина при AA-генотипі COMT між пацієнтами з аліментарним (8,8 [4,8; 20,7] нг/мл) і морбидним ожирінням (48,8 [29,8; 163,9] нг/мл) ($U = 11,0$; $p = 0,05$). Відзначено підвищення значень допамина у дітей з морбидним ожирінням (55,2 [26,3; 105,0] нг/мл) при GA-генотипі гена COMT порівняно зі сверстниками з нормальною масою тіла (11,6 [4,9; 55,1] нг/мл) ($U = 85,5$; $p = 0,009$) при відсутності достовірних відмінностей при AA-генотипі ($p = 0,1$).

В нашому дослідженні у пацієнтів з морбидним ожирінням відзначено більш високі рівні серотоніна при наявності генотипу AA порівняно з генотипом GG ($U = 4,0$; $p = 0,014$) і GA ($U = 19,0$; $p = 0,025$) гена COMT (табл. 4).

По даним ряду авторів, у пацієнтів з генотипами AA або GA гена COMT виявлено зниження рівнів гомованіллової кислоти (продукта біодеградації допамина, серотоніна, нордреналіна) в спинномозговій рідині, що коррелувало з наявністю психопатологічних станів і залежностей [5, 12, 13]. Описана в літературі закономірність, можливо, пояснює встановлені в нашому дослідженні збільшені значення серотоніна при генотипі AA гена COMT в групі морбидного ожиріння: при зниженні біодеградації катехоламінів їх споживання зменшується, і підвищене кількість неутилізованих гормонів зберігається в периферическій кровотоці.

Критерій КП по опроснику ChBED «еда как вознаграждение» виявлен у пацієнтів з алиментарним ожиренням і наявністю генотипу АА гена COMT в отличие від дітей з генотипом GA ($U = 20,5$; $p = 0,03$).

Достовірних відмінностей в розподіленні частоти генотипів гена MAOA ($\chi^2 = 15,7$; $p = 0,2$) у пацієнтів з різними формами ожирення і контрольній групі не зареєстровано. Не встановлено статистически значимих відмінностей по частоті генотипів у мальчиків ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,5$) і дівочок ($\chi^2 = 15,6$; $p = 0,1$) з різними формами ожирення і нормальною масою тіла. Відзначено достовірні гендерні відмінності во всіх обстежуваних групах по частоті генотипів внаслідок однокопійності гена (контроль — $\chi^2 = 17,4$; $p = 0,001$; алиментарне ожирення — $\chi^2 = 8,2$; $p = 0,01$; морбидне ожирення — $\chi^2 = 16,5$; $p = 0,005$).

У мальчиків з морбидним ожиренням встановлено статистически значиме збільшення рівнів допаміна при генотипі 3/3 MAOA (82,5 [61,3; 116,3] нг/мл) по порівнянню з генотипом 4/4 (35,7 [23,2; 54,9] нг/мл) ($U = 6,0$; $p = 0,03$). У сверстників з алиментарним ожиренням не відзначено статистически значимих відмінностей показателів допаміна при генотипах 3/3 і 4/4 гена MAOA ($U = 20,5$; $p = 0,6$).

Сума баллів по опроснику КП ChBED достовірно вище у мальчиків з морбидним ожиренням при генотипі 3/3 гена MAOA (сума баллів Me [LQ; UQ] 4,0 [2,5; 4,0]) по порівнянню з генотипом 4/4 (2,0 [1,0; 2,3]) ($U = 2,5$; $p = 0,04$). Критерій «соматическіе жалоби» по опроснику CBCL більш виражен у мальчиків з морбидним ожиренням, існуючих генотип 3/3 MAOA (сума баллів Me [LQ; UQ] 2,5 [1,3; 3,0]), по порівнянню со сверстниками з генотипами 3/4 і 4/4 ($U = 3,5$; $p = 0,03$). При оцінці зв'язу поліморфізму гена MAOA і даних CBCL у дівочок з морбидним ожиренням встановлено відмінності по критерію «нарушення сна» при наявності 3/3 генотипу (сума баллів Me [LQ; UQ] 3,5 [3,0; 3,4]) по порівнянню з генотипами 3/4 і 4/4 (1,0 [0,0; 2,0]) ($U = 0,5$; $p = 0,04$).

По результатам нашого дослідження у дітей з морбидним ожиренням генотип 5-HTTLPR-SL гена SLC6A4 зареєстрований в 52,4 % випадків по порівнянню со сверстниками з алиментарною формою (34,0 %), 5-HTTLPR-SS генотип — в 7,1 і 20,0 % випадків відповідно ($\chi^2 = 4,65$; $p = 0,098$). Не відзначено достовірних відмінностей ($\chi^2 = 2,1$; $p = 0,35$) між долями дітей з ожиренням і нормальною масою тіла по генотипам 5-HTTLPR-SS, 5-HTTLPR-SL, 5-HTTLPR-LL гена SLC6A4. Статистически значимої різниці між частотою зустрічності 5-HTTLPR генотипу у мальчиків і дівочок з різними формами ожирення (морбидне — $\chi^2 = 1,5$, $p = 0,5$; алиментарне — $\chi^2 = 1,47$, $p = 0,5$) і в групі контролю ($\chi^2 = 2,0$, $p = 0,37$) не виявлено.

В групі дітей з морбидним ожиренням встановлено достовірно більш високі показателі

Таблиця 4

Показатели серотонина у дітей з морбидним ожиренням при різних генотипах по поліморфному локусу (rs4680) гена COMT, Me [LQ; UQ]

Генотип	Содержание серотонина, нг/мл	Достоверность различий
GG	260,8 [135,7; 338,5]	$U = 70,0$, $p_{GG-GA} = 0,2$
GA	315,8 [255,6; 392,1]	$U = 19,0$, $p_{GA-AA} = 0,025$
AA	405,9 [380,6; 717,6]	$U = 4,0$, $p_{GG-AA} = 0,014$

Таблиця 5

Показатели ИМТ (кг/м²) у дітей з морбидним ожиренням при різних генотипах по поліморфному локусу 5-HTTLPR гена — транспортера серотонина (SLC6A4)

Генотип	m ± 95 % ДИ	Достоверность различий
LL	38,5 ± 1,5	$p_{LL-SL} = 0,15$
SL	40,5 ± 2,2	$p_{SL-SS} = 0,16$
SS	44,7 ± 5,0	$p_{LL-SS} = 0,003$

ИМТ при генотипі SS по порівнянню з генотипом LL ($p = 0,003$) гена SLC6A4. Статистически значимих відмінностей ИМТ між пацієнтами з генотипами SL і LL ($p = 0,15$), SS і SL ($p = 0,16$) не зареєстровано (табл. 5).

Рівні серотоніну у дітей з морбидним ожиренням при генотипі SS гена SLC6A4 (Me [LQ; UQ] 654 [425; 654] нг/мл) достовірно вище по порівнянню з дітьми з генотипом SL (315,6 [257,7; 403,7] нг/мл) ($U = 2,0$; $p = 0,04$).

Таким образом, у дітей з морбидним ожиренням встановлено підвищення показателів ИМТ і достовірно більш високі рівні допаміна і серотоніну при генотипі АА гена COMT і генотипі 3/3 гена MAOA, відповідних за знижену активність даних ферментів. Це може свідечувати про наявності допамін- і серотонінрезистентності у таких пацієнтів. У дітей з морбидним ожиренням вираженість феномену КП зв'язана з поліморфним генотипом по мінісателітній послідовності гена моноамінооксидази А, відповідним за знижену біодеградацію нейротрансмітерів, і збільшенням рівня допаміна в плазмі крові.

Выводы

1. Встановлено більша частота зустрічності генотипу АА гена COMT у дітей з морбидним і алиментарним ожиренням по порівнянню з пацієнтами з нормальною масою тіла ($\chi^2 = 14,6$; $p = 0,006$). При морбидному ожиренні зареєстровано достовірно збільшення рівня серотоніну у пацієнтів з генотипом АА по порівнянню з генотипами GG

($p = 0,014$) и GA ($p = 0,025$) гена COMT. У мальчиків с морбидной формой ожирения установлено статистически значимое повышение концентраций допамина при генотипе 3/3 MAOA по сравнению со сверстниками с генотипом 4/4 ($p = 0,03$).

2. Сумма баллов по опроснику КП ChBED статистически значимо выше у мальчиков с морбидным ожирением при генотипе 3/3 по сравнению с генотипами 3/4 и 4/4 по минисателлитному локусу гена MAOA ($p = 0,04$).

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — А.В. Солнцева, Е.А. Аксенова; сбор материала, статистическая обработка данных — О.Ю. Загребаева; обработка материала — О.Ю. Загребаева, Т.М. Шатарнова, Е.А. Аксенова; написание текста — А.В. Солнцева, О.Ю. Загребаева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borgers A.J. et al. Decreased serotonin transporter immunoreactivity in the human hypothalamic infundibular nucleus of overweight subjects // *Front. in Neurosci.* — 2014. — Published on-line.
2. Burghardt P.R. et al. Leptin regulates dopamine responses to sustained stress in humans // *The J. of Neurosci.* — 2012. — Vol. 32, N 44. — P. 15369–15376.
3. De Neve J.E. Functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene is associated with subjective well-being: evidence from a US nationally representative sample // *J. of Hum. Genet.* — 2011. — Vol. 56, N 6. — P. 456–459.
4. Galvao A.C. et al. Association of MAOA and COMT gene polymorphisms with palatable food intake in children // *The J. of Nutr. Biochem.* — 2012. — Vol. 23, N 3. — P. 272–277.
5. Giannaccini G. et al. The expression of platelet serotonin transporter (SERT) in human obesity // *BMC Neuroscience.* — 2013. — № 14. — Vol. 128. — DOI: 10.1186/1471-2202-14-128.
6. Heijboer A.C. et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice // *Diabetologia.* — 2006. — Vol. 49, N 2. — P. 732–738.
7. Kring S.I. et al. Polymorphisms of Serotonin Receptor 2A and 2C Genes and COMT in Relation to Obesity and Type 2 Diabetes // *Plos. One.* — 2009. — Vol. 4, N 8. — P. e 6696.
8. Need A.C., Ahmadi K.R., Spector T.D., Goldstein D.B. Obesity is associated with genetic variants that alter dopamine availability // *Annals of Human Genetics.* — 2006. — Vol. 70. — P. 293–303.
9. Sabol S.Z., Hu S., Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter // *Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 103, N 3. — P. 273–279.
10. Shield A.J. et al. Human catechol O-methyltransferase genetic variation: gene resequencing and functional characterization of variant allozymes // *Mol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 9, N 2. — P. 151–160.
11. Spadaro P.A. et al. A refined high carbohydrate diet is associated with changes in the serotonin pathway and visceral obesity // *Genet. Res. (Camb.)* — 2015. — Vol. 97:e23. — DOI: 10.1017/S0016672315000233.
12. Voisey J. et al. A novel SNP in COMT is associated with alcohol dependence but not opiate or nicotine dependence: a case control study // *Behav. and Brain Funct.* — 2011. — Vol. 51, N 7. — doi: 10.1186/1744-9081-7-51.
13. Xie B. et al. Gender differences in interactions between MAOA polymorphism and negative familial stressors on body mass index among Chinese adolescents // *Pediatr. Obes.* — 2014. — Vol. 9, N 5. — P. E80–E90.

Зв'язок поліморфізму генів COMT, MAOA, SLC6A4 і морбідного ожиріння в дітей

А.В. Солнцева¹, О.Ю. Загребаева¹, Т.М. Шатарнова², Е.А. Аксенова²

¹ Білоруський державний медичний університет, Мінськ

² Інститут генетики і цитології НАН Білорусі, Мінськ

Мета роботи — встановити роль генетичного поліморфізму генів COMT, MAOA і SLC6A4 в розвитку морбідного ожиріння в дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 191 дитину пубертатного віку з різними формами ожиріння (аліментарним, морбідним) і 80 пацієнтів контрольної групи. У всіх дітей оцінені результати генотипування за поліморфними локусами Val158Met (rs4680) гена COMT, мінісателітного локусу в промоторній ділянці гена MAOA, 5-HTTLPR мінісателітного локусу в промоторній ділянці гена SLC6A4; визначені рівні допаміну й серотоніну у плазмі. Психологічне дослідження здійснено з використанням опитувальників CBCL, DSRRS, ChEDE-Q.

Результати та обговорення. У групі дітей з морбідним ожирінням за наявності генотипу GA відзначені вищі показники індексу маси тіла порівняно з однолітками, що мають генотип GG. У пацієнтів з ожирінням при генотипі GA (rs4680) гена COMT виявлено статистично значуще підвищення рівнів допаміну порівняно з генотипом GG ($U = 128,5$; $p = 0,03$). Критерій компульсивного переїдання за опитувальником ChBED «їжа як винагорода» превалював у пацієнтів з ожирінням і наявністю генотипу AA гена COMT порівняно з дітьми з генотипом GA ($U = 20,5$; $p = 0,03$). У дітей з морбідним ожирінням встановлено статистично значуще збільшення рівня допаміну при генотипі 3/3 гена MAOA порівняно з генотипом 4/4 ($U = 6,0$; $p = 0,03$). Сума балів за опитувальником компульсивного переїдання ChBED статистично значуще більша у хлопчиків з морбідним ожирінням при генотипі 3/3 гена MAOA порівняно з генотипом 4/4 ($U = 2,5$; $p = 0,04$).

Висновки. Встановлено велику частоту генотипу AA гена COMT у дітей з морбідним і аліментарним ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла ($\chi^2 = 14,6$; $p = 0,006$). За морбідного ожиріння зареєстровано статистично значуще збільшення рівня серотоніну в пацієнтів з генотипом AA порівняно з генотипами GG ($p = 0,014$) і Ga ($p = 0,025$) гена COMT. У хлопчиків з морбідною формою ожиріння встановлено статистично значуще підвищення концентрацій допаміну при генотипі 3/3 MAOA порівняно з однолітками з генотипом 4/4 ($p = 0,03$). Сума балів за опитувальником КП ChBED статистично значуще більша у хлопчиків з морбідним ожирінням при генотипі 3/3 порівняно з генотипами 3/4 і 4/4 по мінісателітному локусу гена MAOA ($p = 0,04$).

Ключові слова: ожиріння, діти, морбідне ожиріння, компульсивне переїдання, ген катехол-о-метилтрансферази, ген моноаміноксидази А, ген транспортера серотоніну.

COMT, MAOA, SLC6A4 genes polymorphism and morbid obesity in children

A.V. Solntava¹, O.Y. Zagrebaeva¹, T.M. Shatarnova², E.A. Aksyonova²

¹ Belarusian State Medical University, Mins

² Institute of Cytology and Genetics, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

The aim – to determine the role of genetic polymorphisms of COMT, MAOA and SLC6A4 genes in the development of morbid obesity in children.

Materials and methods. The study involved 191 children with different forms of obesity (alimentary, morbid) and 80 patients in the control group. In all children the results of genotyping on polymorphic Val158Met (rs4680) of COMT gene, minisatellite locus in the promoter region of MAOA gene and 5HTTLPR minisatellite locus in the promoter region of SLC6A4 gene were evaluated; plasma levels of dopamine and serotonin were determined. We used also psychological questionnaires such as CBCL, DSRS and ChEDEQ.

Results and discussion. Higher BMI was noticed in children with morbid obesity and presence of GA genotype compared to GG genotype. In obese patients with GA genotype (rs4680) of COMT gene we revealed a statistically significant increase in levels of dopamine compared to GG genotype ($U = 128.5$; $p = 0.03$). Binge eating disorder according to the ChBED questionnaire «food as a reward» prevailed in patients with obesity and the presence of AA genotype of COMT gene vs children with GA genotype ($U = 20.5$; $p = 0.03$). A statistically significant increase in dopamine levels at genotype 3/3 of MAOA gene compared to genotype 4/4 was found in children with morbid obesity ($U = 6.0$; $p = 0.03$). The total score according to the ChBED questionnaire was significantly higher in boys with morbid obesity and 3/3 genotype of MAOA gene compared to 4/4 genotype ($U = 2.5$; $p = 0.04$).

Conclusions. A big frequency of AA genotype of COMT gene was found in children with morbid and alimentary obesity compared to control group ($\chi^2 = 14.6$; $p = 0.006$). A significant increase in serotonin levels was found in patients with morbid obesity and AA genotype compared to GG ($p = 0.014$) and GA genotype ($p = 0.025$) of COMT gene. Boys with morbid obesity had a statistically significant increase in dopamine concentration in case genotype 3/3 of MAOA gene compared with their peers with 4/4 genotype ($p = 0.03$). Total score according to the ChBED questionnaire was significantly higher in boys with morbid obesity with 3/3 genotype compared to 3/4 and 4/4 genotypes on minisatellite locus of MAOA gene ($p = 0.04$).

Key words: obesity, children, morbid obesity, binge eating disorder, catechol-o-methyltransferase gene, monoamine oxidase gene, serotonin transporter gene.