

УДК 613.25:616-053.2-036:575.113.1

DOI: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476

Абатуров О.Є. , Нікуліна А.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

## Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви й генетичні асоціації

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(4):238-251. doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476

**Резюме.** У літературному огляді наведені сучасні уявлення щодо молекулярно-генетичних особливостей, клінічних проявів основних фенотипів ожиріння у дітей. Розвиток ожиріння є результатом дисбалансу між надходженням і розходуванням енергії протягом тривалого періоду. На даний час серед випадків полігенного ожиріння розрізняють два фенотипи, один з яких, що характеризується відсутністю метаболічних порушень, отримав назву «метаболічно здорове ожиріння» (*metabolically healthy obese* — МНО), а другий, за рахунок наявності метаболічних ускладнень ожиріння, — «метаболічно нездорове ожиріння» (*metabolically unhealthy obese* — МУО). Основними геномними представниками, які беруть участь в регуляції споживання енергії, є гени греліну, лептину, рецепторів лептину, ген, асоційований з масою та ожирінням, ген рецептора меланокортину 4, глюкоконоподібного пептиду 1, холецистокиніну. На відміну від фенотипу МНО, яке переважно зумовлено зміною активності генів, що експресуються в головному мозку, фенотип МУО асоційований з генами, більшість з яких експресуються в периферичних тканинах. Генетичні особливості експресії периферичних тканин, які беруть участь в адипогенезі, зумовлюють розподіл надлишкової жирової тканини: переважно збільшення маси підшкірної жирової тканини призводить до розвитку фенотипу МНО, а надлишок маси вісцеральної та ектопічної жирової тканини — до виникнення фенотипу МУО. Надлишкова маса підшкірного жиру не призводить до системних метаболічних порушень, але являє собою перехідне явище при МНО, у той час як вісцеральне ожиріння й накопичення ектопічного жиру в печінці, підшлунковій залозі, тканинах серця і скелетних м'язів причинно пов'язано з низькорівневим запаленням, інсулінорезистентністю, порушенням обміну глюкози та розвитком серцево-судинних захворювань і притаманно для фенотипу МУО. Відсутність загальноприйнятих критеріїв, призначених для верифікації фенотипу ожиріння, вимагає пошуку нових маркерів ідентифікації порушень різних метаболічних шляхів, які дозволили б вірогідно розрізняти МНО і МУО.

**Ключові слова:** ожиріння; фенотипи; генетичні асоціації; діти; огляд

### Скорочення

$\alpha$ -*MSH* —  $\alpha$ -меланоцитстимулюючий гормон (*alpha melanocyte-stimulating hormone*); *ADIPOQ* — ген адипонектину, що містить C1Q і колагеновий домен (*adiponectin, C1Q and collagen domain containing*); *ADRB3* — ген  $\beta$ 3-адренорецептора (*adrenoceptor beta 3*); *AgRP* — агутіпов'язаний протеїн (*agouti-related protein*); *AGT* — ген ангіотензину (*angiotensinogen*); *APOB* — ген аполіпопротеїну В (*apolipoprotein B*); *C/EBP* — *ССААТ*/енхансерзв'язуючий протеїн (*ССААТ/enhancer-binding protein*); *CART* — кокаїн- та амфетамінрегульований транскрипт (*cocaine-*

*and amphetamine-regulated transcript*); *CCK* — ген холецистокиніну (*cholecystokinin*); *CRTC1* — *CREB*-регульований транскрипційний коактиватор 1 (*CREB regulated transcription coactivator 1*); *COBLL1* — ген протеїну 1, подібного *cordon-bleu* WH2 repeat (*cordon-bleu WH2 repeat protein like 1*); *CPEB4* — ген протеїну 4, що зв'язує цитоплазматичний елемент поліаденілювання (*cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4*); *EN1* — ген гомеобокс *engrailed* протеїну 1 (*engrailed homeobox 1*); *EPHA3* — ген EPH-рецептора А3 (*EPH receptor A3*); *FTO* — ген, асоційований з масою та ожирінням (*mass- and obesity-associated*);

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Нікуліна Анна Олександрівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії № 1 та медичної генетики, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: [anna.nikulina.201381@gmail.com](mailto:anna.nikulina.201381@gmail.com); контактний тел.: +38 (099) 978-16-59.

For correspondence: Hanna Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: [anna.nikulina.201381@gmail.com](mailto:anna.nikulina.201381@gmail.com); contact phone: +38 (099) 978-16-59.

Full list of author information is available at the end of the article.

**GHRL** — ген греліну (ghrelin); **GLP-1** — глюкагоноподібний пептид 1 (glucagon-like peptide-1); **GPC4** — ген гліпікану 4 (glypican 4); **GRB14** — ген протеїну 14, пов'язаного з рецептором фактора росту (growth factor receptor bound protein 14); **GWAS** — загальногеномні асоціативні дослідження (genome-wide association studies); **HOX** — ген гомеобокс протеїн; **IL** — інтерлейкін (interleukin); **IRS1** — ген субстрату 1 інсулінового рецептора (insulin receptor substrate 1); **IRX1** — ген гомеобокс ірокуїс протеїну 1 (iroquois homeobox 1); **LEP** — ген лептину (leptin); **LEPR** — ген рецептора лептину (leptin receptor); **LGR** — G-білокзв'язаний рецептор, що містить багаті лейцином повтори (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor); **LPL** — ген ліпопротеїнліпази (lipoprotein lipase); **MC4R** — ген рецептора меланокортину 4 (melanocortin 4 receptor); **NEGR1** — ген регулятора зростання нейронів 1 (neuronal growth regulator 1); **NPY** — нейропептид Y (neuropeptide Y); **NR2F1** — ген представника 1 ядерних рецепторів субродини 2 групи F (nuclear receptor subfamily 2 group F member 1); **NR3C1** — ген представника 3 групи C1 субродини ядерних рецепторів (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1); **POMC** — проопіомеланокортин (proopiomelanocortin); **PPARG** —  $\gamma$ -рецептор, що активується проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor gamma); **RBP4** — ген ретинолзв'язуючого протеїну 4 (retinol binding protein 4); **RSPO3** — ген R-спондину 3 (R-spondin 3); **SERPINE1** — ген представника 1 серпіннової родини E (serpin family E member 1); **SHOX2** — ген гомеобокс протеїну 2 низької статури (short stature homeobox 2); **SNP** — однонуклеотидний поліморфізм (single nucleotide polymorphism); **SPRY2** — ген гомолога 2 протеїну near sprouty (near sprouty homolog 2); **SREBP-1c** — фактор транскрипції 1c, що зв'язує регуляторні елементи (sterol regulatory element binding transcription factor 1); **STAT** — сигнальний перетворювач та активатор транскрипції (signal transducer and activator of transcription); **TBX** — ген T-box транскрипційного фактора (T-box transcription factor); **TGF- $\beta$**  — трансформуючий фактор росту  $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ ); **TNF- $\alpha$**  — фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ ); **TWIST1** — ген фактора транскрипції 1 твіст родини bHLH (twist family bHLH transcription factor 1).

## Вступ

Епідемія ожиріння серед дитячого населення набула глобальний характер: згідно з останніми статистичними даними, до 30 % дітей та підлітків людської популяції світу мають надлишкову масу тіла або ожиріння. Надлишкова маса тіла й ожиріння в дитини, як і в дорослих індивідуумів в короткостроковій або довгостроковій перспективі мають ризик розвитку артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, дисліпідемії [1–3, 30, 66, 75, 83]. Пов'язані з ожирінням метаболічні порушення призводять до потенційного зниження очікуваної тривалості життя в популяції [92]. На даний час серед випадків полігенного ожиріння розрізняють два фенотипи, один з яких, що характеризується

відсутністю метаболічних порушень, отримав назву «метаболічно здорове ожиріння» (metabolically healthy obese — МНО), а другий, за рахунок наявності метаболічних ускладнень ожиріння, — «метаболічно нездорове ожиріння» (metabolically unhealthy obese — MUO) [10, 88 92].

У більшості випадків ожиріння зумовлене поєднанням генетичних особливостей індивідуума та різноманітних екзофакторів, що сприяють тривалому споживанню їжі, калорійність якої перевищує потреби організму. Незважаючи на значний внесок екзофакторів, ключову роль в розвитку ожиріння відіграє генетична схильність, яка визначає й імовірність його фенотипових проявів [28].

## 1. Критерії діагностики МНО і MUO

Уперше консенсусні критерії діагностики МНО в дітей були запропоновані S. Damjanovic і співавт. [29] у 2018 році. Збільшення індекса маси тіла (ІМТ) на величину, яка більше, ніж значення двох стандартних відхилень (2SD), свідчить про наявність ожиріння. Згідно з даними популяційних досліджень, збільшення ІМТ прямо корелює з ризиком розвитку метаболічних порушень у дорослих [13] і дітей [73]. Однак при оцінці ІМТ необхідно враховувати те, що в деяких людей надлишкове відкладення жиру відбувається не у вісцеральних компартментах, а переважно в підшкірно-жировій клітковині, у зв'язку з чим ожиріння не супроводжується розвитком інсулінорезистентності [3, 17, 23]. Надлишкова маса підшкірного жиру не призводить до системних метаболічних порушень, у той час як вісцеральне ожиріння й накопичення ектопічного жиру в печінці, підшлунковій залозі, тканинах серця і скелетних м'язах причинно пов'язано з інсулінорезистентністю, порушенням обміну глюкози і розвитком серцево-судинних захворювань [35, 71]. Таким чином, варіант ожиріння МНО відрізняється від MUO відсутністю клініко-лабораторних ознак кардіометаболічних порушень (табл. 1).

Слід зазначити, що в переліку узгоджених діагностичних критеріїв МНО відсутні такі показники «метаболічного здоров'я», як ознаки інсулінорезистентності, системного запалення та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Однак встановлено, що НАЖХП є одним із ключових предикторів, що зумовлюють розвиток фенотипу MUO [81]. На думку Rade Vukovic і співавт. [92], при діагностиці МНО і MUO необхідно враховувати ступінь вісцерального ожиріння, рівень інсулінорезистентності, активність запального процесу і наявність НАЖХП.

Також виділяють ще кілька фенотипів, що відрізняються за співвідношенням маси тіла, надлишкового жиру та наявності метаболічних порушень: **фенотип ожиріння з належною масою тіла**, при якому спостерігається надлишок жирової тканини (> 30 %) без ознак метаболічних порушень; **метаболічно огрядний фенотип з віковою масою тіла**, який характеризується ожирінням при належній масі тіла, гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, дисліпідемією і високим рівнем прозапальних цитокінів у сироватці крові; **сарко-**

**пенічне ожиріння**, що являє собою поєднання низького рівня м'язової і кісткової маси з високим рівнем жирової маси тіла (частіше зустрічається в літніх людей) [6, 90].

## 2. Розвиток ожиріння й коротка характеристика МНО і МУО

### 2.1. Основні етапи розвитку ожиріння

Споживання їжі з надмірним калорійним навантаженням призводить до збільшення маси жирової тканини або за рахунок гіпертрофії адипоцитів (збільшення розміру клітини через акумульовані обсяги їжі), або гіперплазії (збільшення числа адипоцитів за рахунок рекрутування нових адипоцитів). На перших етапах ожиріння адипоцити гіпертрофуються й починають продукувати адипокіни, рекрутуються додаткові преадипоцити, які диференціюються в зрілі адипоцити. Баланс нових зрілих адипоцитів із гіпертрофованими адипоцитами запобігає розвитку несприятливих метаболічних наслідків ожиріння [41]. При перевищенні можливостей рекрутингу преадипоцитів кількість гіпертрофованих жирових клітин стає надмірною, жир починає накопичуватись у вісцеральних компартментах, печінці, скелетних м'язах та  $\alpha$ -клітинах підшлункової залози, індукуючи метаболічні порушення [22].

### 2.2. Метаболічно здорове ожиріння

Поширеність МНО становить 10–30 % серед європейців, які страждають від ожиріння. Індивідууми з МНО характеризуються надмірним відкладенням підшкірного жиру, особливо в ділянці нижніх кінцівок. Переважне накопичення підшкірного жиру в глотеофеморальній ділянці тіла вважають однією з визначальних ознак МНО [45, 68]. Необхідно відзначити, що підшкірна жирова тканина не піддається гіперплазії, а розвиток гіпертрофії адипоцитів значно відстає від аналогічного процесу у вісцеральній тканині [94]. Хворі з МНО відрізняються гарною фізичною активністю та кардіореспіраторною адаптацією, фізіологічним рівнем чутливості до інсуліну, низькими рівнями значення прозапальних маркерів. Однак фенотип МНО, швидше за все, являє собою перехідне явище [16, 90]. Так, метааналіз 12 когортних досліджень, що включали 5914 індивідуумів з МНО, показав, що приблизно у половині з них (49 %; 95% довірчий інтервал 38, 60 %) за відсутності відповідного контролю протягом 3–10 років

виникали ті або інші ознаки метаболічних порушень і, отже, дані особи переставали бути «метаболічно здоровими» [62].

### 2.3. Метаболічно нездорове ожиріння

Фенотип МУО проявляється ожирінням в поєднанні з інсулінорезистентністю, дисглікемією, атерогенним профілем ліпідного спектра (гіпертриацилгліцеридемією, гіперхолестеринемією, підвищеним рівнем ліпопротеїдів низької щільності, зниженим рівнем ліпопротеїдів високої щільності), тромбогенним ризиком, підвищеним рівнем трансаміназ, відносно високим рівнем вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові та розвитком НАЖХП [5, 10, 22, 47, 88, 92].

Вісцеральна жирова тканина в осіб з МУО відрізняється здатністю продукувати високі рівні прозапальних цитокінів та адипокіни (лептин, резистин), вираженою дизрегуляцією декількох шляхів метаболізму ліпідів. Зокрема, вісцеральна жирова тканина продукує значні кількості сфінгомелінів і церамідів. Цераміди активують передачу сигналів коактиватора CRTC1 (mTORC1) та індукують SREBP-1c-опосередкований ліпогенез, викликаючи інсулінорезистентність. Підвищення концентрації церамідів і сфінгомеліну в сироватці крові асоційоване зі ступенем ожиріння й пов'язане з інсулінорезистентністю, атерогенною дисліпідемією та стеатозом печінки [21]. Основним механізмом метаболічних порушень є низькорівневий запальний процес, індукований накопиченням надлишкового жиру. Підвищені концентрації вільних жирних кислот в адипоцитах активують ендоплазматичну сітку, збуджуючи c-Jun N-термінальну кіназу та фактор транскрипції NF- $\kappa$ B, який індукує продукцію унікального хемокіна — моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (CCL2). Встановлено, що вісцеральна жирова тканина людини секретує більш високі рівні CCL2, ніж підшкірна жирова тканина. Хемокін CCL2 рекрутує в адипоцитарну тканину макрофаги моноцитарного походження, що володіють фенотипом M<sub>1</sub>. Однак результати досліджень, проведених з використанням генетичних маркерів, показали, що дані рекрутовані макрофаги істотно відрізняються за функціональним спектром від класичних прозапальних макрофагів M<sub>1</sub>, у зв'язку з чим отримали назву метаболічно активованих макрофагів (ММе). Резидентні макрофаги, які присутні в жировій тканині, експресують маркери

Таблиця 1. Критерії діагностики МНО і МУО [92]

Показник	Критичне значення	МНО	МУО
ІМТ	2 SD	>	
Ліпопротеїди високої щільності	1,03 ммоль/л (400 мг/л)	>	<
Триацилгліцериди	1,7 ммоль/л (1500 мг/л)	≤	>
Артеріальний тиск (систолический і діастолічний)	90-й перцентиль	≤	>
Глікемія натще	5,6 ммоль/л (1000 мг/л)	≤	>

«альтернативно активованих» або макрофагів з фенотипом  $M_2$ . З розвитком ожиріння їх представництво в жировій тканині зменшується, але одночасно збільшується представництво макрофагів з прозапальним фенотипом  $M1$ . Запалення вісцеральної жирової тканини, індуковане ожирінням, супроводжується вивільненням галектину 3 і лейкотрієну  $B_4$ , що мають здатність безпосередньо знижувати чутливість тканин до інсуліну. Акумуляція жиру призводить до гіпертрофії адипоцитів і зміни спектра продукції адипокінів і цитокінів. Переважна продукція адипонектину проти-запальних цитокінів ( $TGF-\beta$ ,  $IL-10$ ,  $IL-4$ ,  $IL-13$ ) звичайними адипоцитами з розвитком гіпертрофії змінюється на продукцію резистину й лептину, прозапальних цитокінів ( $IL-6$ ,  $TNF-\alpha$ ) (рис. 1) [39, 58, 91, 102].

Пролонгована продукція прозапальних цитокінів  $TNF-\alpha$  і  $IL-6$ , які пригнічують адипогенез, обмежує рекрутинг нових адипоцитів у жирову тканину, що призводить до критичного збільшення кількості гіпертрофованих адипоцитів у вісцеральній жировій тканині, накопиченню жиру в ектопічних депо [49].

На відміну від фенотипу  $M1$ , яке переважно зумовлено зміною активності генів, що експресуються в головному мозку, фенотип  $M2$  асоційований з генами, більшість з яких переважно експресуються в периферичних тканинах.

### 3. Гени, що беруть участь у регуляції прийому їжі

Розвиток ожиріння — результат дисбалансу між надходженням і розходуванням енергії протягом тривалого періоду. Основними геномними представниками, які беруть участь в регуляції споживання енергії, є гени: *GHRL*, *LEP*, *LEPR*, *FTO*, *MC4R*, *GLP-1*, *CKK* [26].

У дугоподібному ядрі гіпоталамуса розташовані дві групи нейронів першого порядку, які беруть участь в регуляції споживання їжі. Одна група нейронів експресує  $NPY$  і  $AgRP$ , тоді як інша експресує  $POMC$ ,  $CART$ . Гормон  $POMC$  під дією пропротеїн-конвертази 1/3 конвертується в  $\alpha$ - $MSH$ , який активує рецептор  $MC4R$  вторинних нейронів, розташованих в паравентрикулярному ядрі. Активація рецептора  $MC4R$  за допомогою  $\alpha$ - $MSH$  підвищує відчуття ситості й пригнічує апетит, що призводить до зниження рівня споживання їжі (анорексигенний сигнальний шлях). Нейропептид  $Y$  і  $AgRP$  інгібують активність рецептора  $MC4R$  і, таким чином, стимулюють споживання їжі (орексигенний сигнальний шлях) [98]. У регуляції активності нейронів першого порядку беруть участь лептин, грелін,  $GLP-1$ , серотонін, орексин, інсулін, глюкоза. Лептин, що виробляється адипоцитами, долаючи гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє в головний мозок і в гіпоталамусі взаємодіє з рецепторами  $LEPR$  нейронів першого порядку, у  $POMC$ -нейронів індукуючи вивільнення  $\alpha$ - $MSH$ , а у  $AgRP$ -нейронів пригнічуючи продукцію  $AgRP$  [11]. Холецистокінін також активує анорексигенний сигнальний шлях [82]. Глюкагоноподібний пептид 1, що продукується ентероендокринними клітинами кишечника, індукує вивільнення  $\alpha$ - $MSH$ , контролює глікемічні зміни, пов'язані з прийомом їжі, за рахунок

посилення синтезу інсуліну та пригнічення секреції глюкагону [33].

Грелін, що секретується переважно ендокринними клітинами оксинітних залоз шлунка, при зниженні рівня глюкози, активує  $AgRP$ -нейрони та індукує продукцію  $AgRP$ , що призводить до підвищення апетиту (рис. 2) [67].

Встановлено, що однонуклеотидні поліморфізми (SNP) генів *LEP*, *LEPR*, *GHRL*, *FTO*, *MC4R* асоційовані з такими девіаціями харчової поведінки, як споживання надмірних об'ємів їжі, віддання переваги солодким продуктам харчування, наявності вираженої залежності апетиту від емоційного стану [26].

Доведено, що SNP генів *LEP* і *LEPR* серед хворих на ожиріння зустрічаються з частотою 28,12 і 21,88 % відповідно. Поліморфізми генів *LEP* і *LEPR* призводять до зниження активності анорексигенного каскаду і, як наслідок, до підвищеного споживання їжі та відкладенню надлишкового жиру [18].

В осіб з SNP генів *LEP* і *LEPR* спостерігаються деякі харчові вподобання. Поліморфізми rs7799039 гена *LEP* та rs1137101 гена *LEPR* пов'язані зі схильністю до вживання продуктів харчування, насичених коротколанцюговими жирними кислотами або їх попередниками, а SNP A19G гена *LEP* — до вуглеводмісних продуктів харчування [26].

Дані про SNP генів *LEP* і *LEPR* та їх асоціації з ожирінням наведені в табл. 2.

Грелін стимулює апетит, сприяє збільшенню об'єму спожитої їжі, індукує секрецію гормону росту [42]. Частота виникнення найбільш вивченого SNP rs696217 (Leu72 Met) гена *GHRL* в осіб з метаболічним синдромом становить 8,6 % [15].

Поліморфізми гена *GHRL* супроводжуються зміною харчових вподобань: SNP rs26311 та rs2075356 intron 2 асоційовані зі зменшенням споживання молочних, білкових продуктів харчування і продуктів харчування високовмісних кальцій, фосфор, цинк; SNP rs2075356 intron 2 також пов'язаний з пристрастю до вуглеводної їжі [26].

Дані про SNP генів *GHRL* і *GHRR* та їх асоціації з ожирінням наведені в табл. 3.

Вважають, що SNP rs696217 гена *GHRL* являє собою однонуклеотидний поліморфізм C214A, що призводить до несинонімічної заміни Leu на Met залишків в 72-му положенні амінокислотної послідовності препрогреліну і, ймовірно, обумовлює підвищення функціональної активності молекули греліну. Даний поліморфізм, збільшуючи активність орексигенного сигнального шляху, сприяє розвитку ожиріння, що, зокрема, було встановлено при дослідженні популяції японців [48].

Ген *FTO* кодує протеїн, який являє собою  $N6$ -метіладенозін ( $m(6)A$ ) РНК-деметілазу, що каталізує деметилювання  $m(6)A$   $\alpha$ -кетоглутарат- і  $Fe^{2+}$ -залежним способом. Однак механізм дії *FTO*, що призводить до розвитку ожиріння, на сьогодні залишається невідомим. Доведено, що у гризунів ген *FTO* високо експресується в тканині головного мозку, включаючи ядра гіпоталамуса, що беруть участь

в регуляції споживання їжі. Надлишкова експресія гена *FTO* у мишей призводить до підвищеного споживання їжі та розвитку ожиріння. У клітинах, в яких відсутній *FTO*, спостерігається зниження активації серин-треонінової протеїнкінази *CRTC1*, швидкості трансляції мРНК і збільшення аутофагії, що, ймовірно, сприяє фенотипу уповільненого зростання, що спостерігається у людей і мишей. Припускають, що *FTO* може функціонувати як амінокислотний датчик, пов'язуючи циркулюючі амінокислоти, полегшує збудження *CRTC1*, який бере участь в підтримці ліпогенезу. Також встановлено, що експресія *FTO* в гіпоталамусі супроводжується підвищеним споживанням насичених жирних кислот [79].

Поліморфізми гена *FTO* пов'язані з деякими харчовими вподобаннями: SNP rs9939609 — із підвищеним споживанням цукру та інших солодких продуктів харчування, коротколанцюгових жирних кислот і низьким рівнем споживання білкової їжі; SNP rs1421085, rs17817499 — із підвищеним споживанням рафінованого борошна; SNP rs1121980 — із підвищеним споживанням продуктів харчування, насичених коротколанцюговими жирними кислотами або їх попередниками [26].

Встановлено, що SNP гена *FTO*, які знаходяться в першому інtronі гена, пов'язані з ожирінням. Так,

SNP rs9939609 [27, 50, 103], rs1421085 [76], rs9930506 [32], rs7202116 [97] гена *FTO* високо асоційовані з розвитком вісцерального ожиріння з метаболічними порушеннями у дітей і дорослих. У той час як індивідууми з мінорними алельними SNP rs9939973, rs8050136, rs1781749 і rs3751812 гена *FTO* характеризуються низьким ризиком розвитку ожиріння [46].

Ген *MC4R* експресується в жировій, м'язовій тканинах та гіпоталамусі [38]. Частота зустрічальності поліморфізмів гена *MC4R* в популяції хворих з тяжким ожирінням коливається від 2 до 4 % [26].

Поліморфізми гена *MC4R* пов'язані зі зміною як апетиту, так і виникненням харчових вподобань: SNP rs17782313 асоційований із підвищеним споживанням жиру, зниженим вживанням вуглеводів і білків; SNP rs1270134 — із підвищеним споживанням жиру і заліза; SNP rs72272552 — із підвищеним апетитом і схильністю до вживання білкових продуктів харчування; SNP rs2229616, rs17700633, rs571312, rs17700144 — із підвищеним споживанням вуглеводів [26].

Дані про SNP гена *MC4R* і його асоціації з ожирінням наведені в табл. 4.

Luqing Gao і співавт. [37] продемонстрували, що з шести поліморфізмів гена *MC4R* SNP rs2331841 (A/G) є найзначнішим фактором ризику розвитку ожиріння, його питома вага в структурі всіх асоційованих з ожи-

**Таблиця 2. Поліморфізми генів *LEP* і *LEPR* та їх асоціації з розвитком ожиріння**

SNP	Клінічні асоціації	Джерело
<i>Поліморфізми гена лептину</i>		
rs7799039 (G2548A)	Асоційований з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2-го типу	[8]
LEP G-2548A	Дані метааналізу свідчать, що в цілому поліморфізм <i>LEP</i> G-2548A не пов'язаний з ризиком виникнення ожиріння, але у гомозигот (AA проти GG) в африканських популяціях спостерігається зв'язок з розвитком ожиріння	[96]
A19G	Не є маркером ожиріння серед малайзійців	[64]
<i>Поліморфізми гена рецептора лептину</i>		
rs1137101 (Q223R)	Асоційований з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2-го типу	[8]
	Являє собою істотний фактор ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу у малайзійців	[34]
	Не виявлено асоціації з розвитком ожиріння	[57]
G3057A	Не пов'язаний з розвитком ожиріння	[12]

**Таблиця 3. Поліморфізми генів *GHRL* і *GHRLR* та їх асоціації з розвитком ожиріння**

SNP	Клінічні асоціації	Джерело
<i>Поліморфізми гена греліну</i>		
rs10490816 rs2075356 CT, rs26802, rs27647 CT, rs4684677 AT	Не пов'язані з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2-го типу	[14, 51, 100]
rs696217	Асоційований з розвитком ожиріння	[48]
<i>Поліморфізми гена рецептора греліну</i>		
rs509030 GC	Не пов'язані з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2-го типу	[51]

рінням поліморфізмів становить близько 0,9 %. Ризик розвитку ожиріння в осіб з генотипом AG гена *MC4R* SNP rs2331841 на 82 % вище, ніж в осіб з генотипом GG ( $\beta = 0,60$ , OR = 1,82, P = 0,030).

#### 4. Гени периферичних тканин, що асоційовані з порушеннями адипогенезу й ліпідного обміну

Розвиток метаболічних порушень і низькорівневого запалення при ожирінні знаходиться в прямій залежності від розподілу надлишкового жиру [31, 77].

Розвиток і співвідношення вісцеральної та підшкірної жирової тканини в організмі людини певною мірою генетично детерміновані.

Продемонстровано, що адипоцити підшкірної і вісцеральної жирової тканини функціонально істотно відрізняються між собою. Так, адипоцити підшкірної жирової тканини характеризуються високою швидкістю проліферації і акумуляції ліпідів, тоді як адипоцити вісцеральної жирової тканини — відносно високою активністю ліполізу та підвищеною чутливістю до апоптозу [52]. Вважають, що розвиток метаболічних порушень обумовлений особливостями вісцеральної та ектопічної жирової тканини, зокрема, відносно низькою чутливістю до дії інсуліну, високою ліполітичною й прозапальною активністю. Дані відмінності пов'язані з диференційною активністю експресії деяких генів у вісцеральній і підшкірній жировій тканині [78]. У зв'язку з чим особливу роль у розвитку фенотипів ожиріння відіграють гени, що визначають розподіл жирової тканини, і гени, експресія яких залежить від типу жирової тканини й стану адипоцитів.

##### 4.1. Гени, що визначають розподіл жирової тканини

Клітини-попередниці стають зрілими адипоцитами в результаті двоетапного процесу адипогенезу: спочатку мезенхімальна клітина диференціюється в преадипоцит, який потім піддається термінальній диференціації, перетворюючись в ліпідвмісний адипоцит. Напрямок адипогенезу залежить від взаємодій з оточуючими клітинами і екстрацелюлярним матрик-

сом жирової тканини, які регулюються численними молекулярними факторами, зокрема, PPAR $\gamma$ , C/EBP $\beta$ , Wingless і протеїнами родини Wnt, Krüppel-подібним фактором транскрипції, родиною STAT, GATA, раннім В-клітинним фактором, родиною інтерферонрегуляторних факторів та цитокінами. На ранніх стадіях адипогенезу різні тригери активують рецептори PPAR $\gamma$ , які, в свою чергу, індуюють експресію C/EBP $\alpha$ , сприяючи процесу адипогенезу [25, 70]. Генетично детерміновані порушення адипогенезу супроводжуються зменшенням резервних можливостей рекрутування преадипоцитів у жирову тканину при розвитку ожиріння. Передбачається, що дефекти генетичних факторів, що беруть участь в розподілі жирової тканини і регуляції диференціювання адипоцитів, можуть лежати в основі розвитку вісцерального ожиріння [78].

Згідно з результатами GWAS, розподіл жиру в організмі визначають деякі локуси геному, та їх вплив не залежить від величини ІМТ. Встановлено, що гени *TBX15*, *HOXC13*, *RSPO3* і *CPEB4* беруть участь в розподілі жирової тканини в організмі людини, зумовлюючи розвиток надлишку підшкірної або вісцеральної жирової тканини [78].

Ген *TBX15* є представником родини T-box, яке організовано філогенетично консервативними транскрипційними факторами, що беруть участь в регуляції процесів розвитку тканин [85]. Зниження експресії *TBX15* сприяє формуванню вісцеральної жирової тканини. Надекспресія *Tbx15* в преадипоцити 3T3-L1 порушує диференціювання адипоцитів і знижує вміст триацилгліцеридів. Зниження вмісту триацилгліцеридів пов'язано зі зменшенням активності ліпогенезу й підвищеним рівнем ліполізу [39]. Поліморфізм rs10923724 гена *TBX15* високо асоційований з розвитком вісцеральної жирової тканини [36].

Відомо, що гомеобокс-протеїни відіграють ключову роль в процесі диференціювання різноманітних клітин, включаючи адипоцити. Численні гени *HOX* більш активно експресуються у вісцеральній, ніж у підшкірній жировій тканині, у той час як ген *HOXC13* експресується виключно в підшкірній жировій тканині ділянки сідничних м'язів [53]. Примітно, що SNP rs1443512

Таблиця 4. Поліморфізми гена *MC4R* і його асоціації з розвитком ожиріння

SNP	Клінічні асоціації	Джерело
rs17782313	В осіб із гомозиготним генотипом rs17782313 гена <i>MC4R</i> спостерігається високий ризик розвитку ожиріння починаючи з періоду дитинства	[84, 95, 101]
rs2229616 (Val103Ile) Т-алель	Перешкоджає розвитку ожиріння	[44]
rs2229616 (Val103Ile) С-алель	Асоційований з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2-го типу	[9]
rs2229616	Асоційований з рівнем загального холестерину в сироватці крові	[7]
rs2331841	Асоційований з розвитком ожиріння й метаболічними порушеннями	[37]
rs571312	Асоційований з розвитком артеріальної гіпертензії	[7]
rs17700633	Не пов'язаний з розвитком ожиріння	[59, 80]
rs7227255	Не пов'язаний з розвитком ожиріння	[7]

гена *HOXC13* асоціюється з розвитком вісцерального ожиріння, але виключно в осіб жіночої статі [89].

R-спондини (*RSPO1-4*) впливають на активність WNT-шляху за рахунок збудження рецепторів LGR4-6. Представники родини WNT є протеїнами, що секре-

туються, які беруть участь в регуляції ембріонального розвитку й гомеостазу зрілих тканин. Зв'язування протеїнів WNT з їх рецепторами призводить до накопичення транскрипційного коактиватора β-катеніну в ядрі клітини та збільшення експресії цільових генів

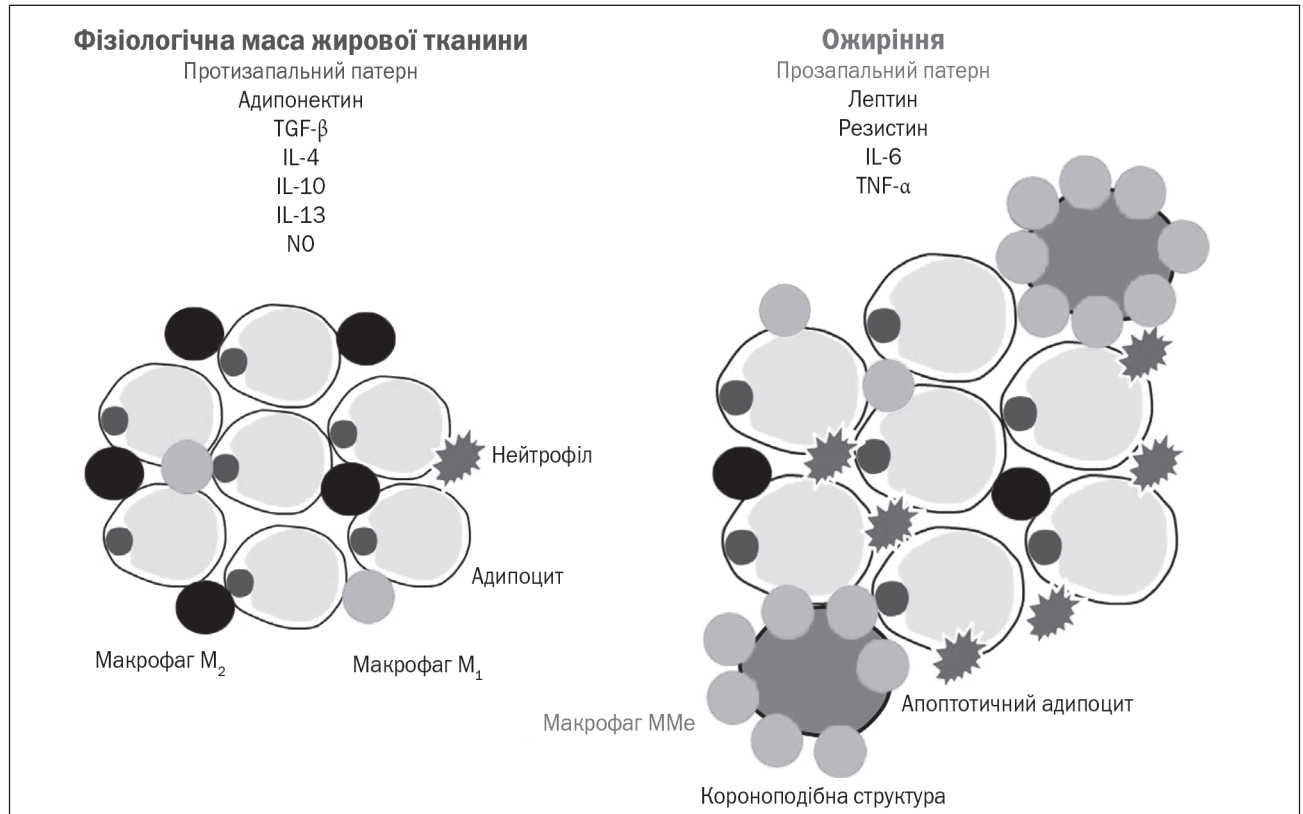


Рисунок 1. Запальний процес, асоційований з ожирінням [90, модифікація]

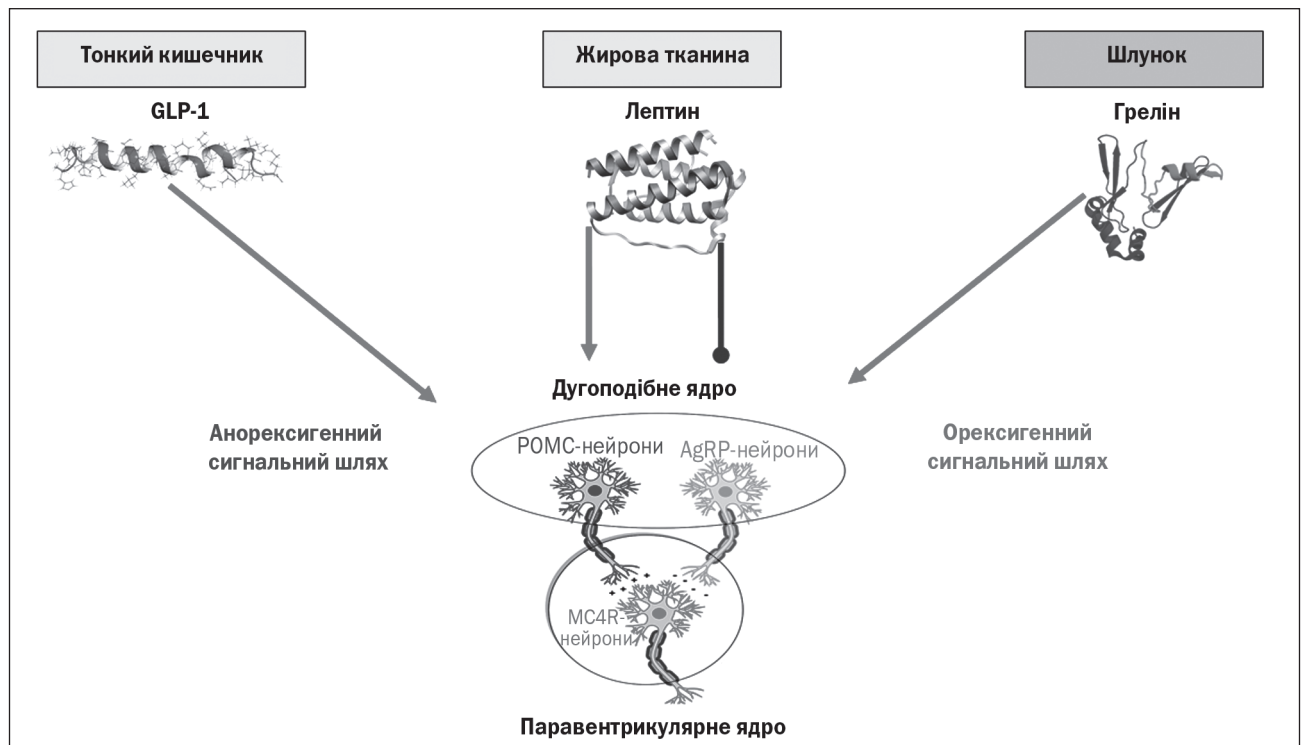


Рисунок 2. MC4R-асоційовані шляхи регуляції вживання їжі

WNT. R-спондини, активуючи WNT-шлях, стимулюють проліферацію різних типів стовбурових клітин дорослого організму *in vitro* та *in vivo* і функціонують як регулятори розміру органів. Рівень експресії мРНК *RSPO3* у хворих з ожирінням у жировій тканині різної локалізації характеризується вираженим градієнтом від

центру до периферії: вісцеральна > черевна > сіднична жирова тканина. Експресія *RSPO3* в жировій тканині в ділянці сідничного м'яза негативно корелювала з акумуляцією жиру в нижній частині тіла. У той же час протеїн *RSPO3* стимулює відкладення вісцерального жиру. Різні біологічні відповіді, викликані протеїном *RSPO3*

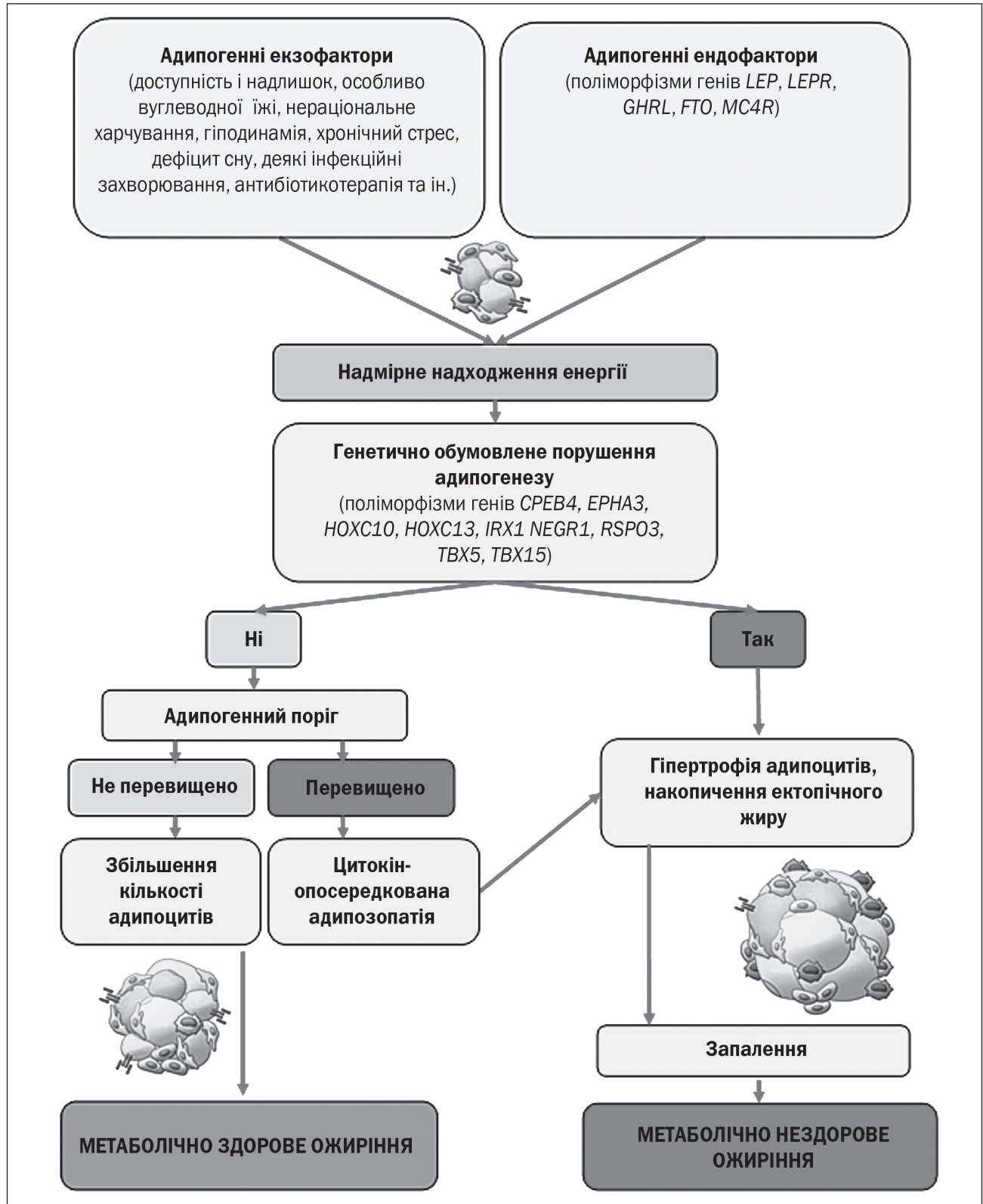


Рисунок 3. Розвиток МНО та МУО (рисунок жирової тканини за Kahn С.Р. і співавт. [52])



в жировій тканині черевної порожнини і підшкірної клітковини, ймовірно, обумовлені здатністю протеїну RSPO3 диференційно модулювати передачу сигналів WNT в цих двох типах клітин: у попередниках адипоцитів вісцеральної жирової тканини протеїн RSPO3 пригнічує передачу сигналів WNT/ $\beta$ -катенін, у попередниках адипоцитів підшкірної жирової тканини — підсилює активацію даного сигнального шляху [65].

Ген *CPEB4* кодує білок, що зв'язує цитоплазматичний елемент поліаденилювання 4, і рівень його експресії високо асоційований з вісцеральним ожирінням [63].

Jana Breitfeld і співавт. [20] визначили, що шість генів (*EPHA3*, *NEGR1*, *TBX5*, *HOXC10*, *IRX1* і *TBX15*) зі 137 диференційно-експресованих генів найбільш високо асоційовані з вісцеральним відкладенням жиру. Згідно з результатами аналізу, більшість із 137 диференційно-експресованих генів переважно пов'язані з чотирма метаболічними шляхами: АМФ-активованої протеїнкінази; регуляцією ліполізу в адипоцитах; метаболізмом гліцероліпідів і PPAR-асоційованим сигнальним каскадом. Автори вважають, що відмінності в патернах диференційно-експресованих генів під час адипогенезу визначає ризик індивідуального розвитку як ожиріння, так і його фенотипу.

Agathocles Tsatsoulis та Stavroula A. Paschou [88] вважають, що в умовах позитивного енергетичного балансу генетично обумовлене порушення адипогенезу (адипозопатія) обумовлює як гіпертрофію, дисфункцію адипоцитів з переважним депонуванням жиру у вісцеральному компартменті, пригнічення секреції адипонектину, так і виникнення низькорівневого запалення, яке зумовлює розвиток інсулінорезистентності та зрештою призводить до прояву MUO-фенотипу. При непорушеному адипогенезі позитивний енергетичний баланс супроводжується надлишком підшкірної жирової тканини за рахунок гіперплазії адипоцитів і формуванням МНО-фенотипу.

#### 4.2. Диференційно-експресовані гени вісцеральної і підшкірної жирової тканини

Встановлено, що численна група генів (наприклад, *ADRB3*, *APOB*, *NR3C1*, *LPL*, *SERPINE1*, *RBP4*, *LEP*, *IL6*, *ADIPOQ*, *AGT*, *PPARG*) володіє диференціальною експресією у вісцеральній і підшкірній жировій тканині [78]. Було висловлено припущення, що генетичні варіанти даних генів можуть сприяти накопиченню вісцерального й ектопічного жиру [72]. Вісцеральна жирова тканина як у гризунів, так і в людей характеризується більш високими рівнями вмісту мРНК *HOXA5*, *HOXA4*, *HOXC8*, *GPC4* і *NR2F1*, тоді як підшкірна жирова тканина відрізняється високим рівнем експресії генів *HOXA10*, *HOXC9*, *TWIST1*, *TBX15*, *SHOX2*, *EN1*.

Більшість з диференційно-експресованих генів у різних локусах жирової тканини, зокрема, гени *ADRB3*, *APOB*, *LPL*, *RBP4*, *LEP*, *IL6*, *ADIPOQ* і *PPARG*, асоційовані з високим ризиком розвитку інсулінорезистентності [78]. Так, відомо, що ген *PPARG* є ключовим учасником модуляції активності жирової тканини. Активність *PPARG* тіазолідиндіонами у хворих на цукровий діабет 2-го типу сприяє збільшенню маси підшкір-

ного жиру [99] та її зменшенню у вісцеральному депо [56]. Однонуклеотидний поліморфізм Pro115Gln гена *PPARG*, який запобігає фосфорилюванню серинового залишку і послідовно прискорює диференціювання адипоцитів, асоційований з надзвичайно високою масою тіла і тяжкими метаболічними розладами [24, 43]. У той час як SNP Pro12Ala гена *PPARG* асоційований з низьким рівнем накопичення ліпідних крапель у преадипоцитах і практично відсутністю ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу [61, 93].

Також Stephane Gesta і співавт. [40] показали, що профілі експресії мРНК *TBX15*, *GPC4* і *HOXA5* не тільки різняться між зразками жирової тканини різної локалізації, але також високо корелюють з імовірністю метаболічних змін як у мишей, так і в людей.

Також продемонстровано, що гени *SHOX2* і *SPRY2*, асоційовані з вісцеральним ожирінням та високим ризиком розвитку метаболічних порушень і серцево-судинних захворювань [54, 55].

Експресія *SHOX2* в підшкірній жировій тканині людини позитивно корелює з вісцеральним ожирінням. Встановлено, що протеїн *SHOX2* регулює ліполіз за допомогою збільшення експресії *ADRB3* [60].

У той же час гени *IRS1*, *GRB14*, *COBLL1* хоча й асоційовані з підвищеним вмістом підшкірної жирової тканини, але не пов'язані з кардіометаболічним ризиком [55].

Необхідно відзначити, що цитоспецифічність сигнатури експресії генів вісцеральної та підшкірної жирової тканини відзначається вже в стовбурових клітинах і зберігається як в преадипоцитах, так і в адипоцитах. Цілком ймовірно, що спектр експресованих генів визначає і розподіл жирової тканини в організмі, і специфічність функціональних можливостей адипоцитів різних регіонів тіла. Різниця в спектрі експресії генів стовбурових клітин підшкірної та вісцеральної жирової тканин свідчить про те, що ці види жирової тканини походять з різних мезодермальних регіонів, і дозволяє припустити, що відмінність між фенотипом МНО і MUO певною мірою обумовлена генетичними особливостями індивідуумів [74, 86, 87].

#### Висновки

Таким чином, розвиток ожиріння являє собою складний процес, фенотипові прояви якого обумовлені сукупністю впливу середовищних адипогенних факторів і генетичних особливостей індивідуума. Розрізняють два основних фенотипи ожиріння: МНО і MUO. Незалежно від фенотипу в первинній основі ожиріння лежить позитивний енергетичний баланс. Результатом переважання кількості енергії, що надходить з їжею, над рівнем її розходування є накопичення жирової маси. Посилення активності орексигенного сигнального шляху або пригнічення функціонування анорексигенного каскаду обумовлені поліморфізмом генів, які беруть участь в регуляції апетиту, сприяють неадекватному фізичному навантаженню, збільшенню кількості калорій, що потрапляють з їжею, і, як наслідок, надмірному приросту жирової маси організму.

Генетичні особливості експресії периферичних тканин, що беруть участь в адипогенезі, зумовлюють розподіл надлишкової жирової тканини: переважне збільшення маси підшкірної жирової тканини призводить до розвитку фенотипу МНО, а надлишок маси висцеральної й ектопічної жирової тканини — до виникнення фенотипу МУО. Саме висцеральне ожиріння й накопичення ектопічного жиру в м'язах і печінці є провідною причиною метаболічних порушень. Адекватна адипогенна здатність жирової тканини забезпечує захист організму від виникнення метаболічних девіацій. Однак для кожного індивідуума існує обмеження адипогенних можливостей, перевищення проліферативної межі яких індукує розвиток інсулінорезистентності та запалення. Вважають, що інсулінорезистентність і низькорівневе запалення, що виникають при ожирінні, прямо пов'язані зі збільшенням кількості гіпертрофованих адипоцитів [69]. Також розмір адипоцитів, що несуть надмірний вміст ліпідів, високо корелює з метаболічними параметрами, такими як рівні триацилгліцеридів, ступінь стеатозу печінки. Передбачається, що розмір адипоцитів є більш значущим чинником, ніж фактичний розмір жирового депо [19]. Пролонгований вплив таких прозапальних цитокінових факторів, як TNF- $\alpha$ , IL-6, порушуючи адипогенез, викликає гіпертрофію адипоцитів, що істотно змінює спектр продукції адипокінів і цитокінів в жировій тканині, індукуючи розвиток інсулінорезистентності, атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

Генетично обумовлений дефект адипогенезу або його порушення, індуковані прозапальними цитокінами, рестрикують обсяг залучення нових преадипоцитів в жирову тканину, провокуючи розвиток гіпертрофії вже присутніх в жировій тканині адипоцитів. Вважають, що генетично пов'язана або індукована адипозопатія є основним патогенетичним фактором, що призводить до виникнення дисфункції жирової тканини, інсулінорезистентності та розвитку запалення (рис. 3) [88].

Необхідно підкреслити, що відсутність загальноприйнятих критеріїв, призначених для верифікації фенотипу ожиріння, вимагає пошуку нових маркерів ідентифікації порушень різних метаболічних шляхів, які дозволили б вірогідно розрізнити МНО і МУО. Вивчення поліморфізмів генів, що визначають розвиток ожиріння і метаболічних розладів, дозволить в ранній період життя встановлювати індивідуальний ризик розвитку ожиріння та ймовірність його фенотипу, персоналізувати модифікацію способу життя й медикamentозну терапію.

На думку Carla Iacobini [47], незалежно від стану метаболічного здоров'я ожиріння є фактором ризику серцево-судинних захворювань і, отже, зменшення маси жиру залишається основною метою терапевтичних заходів.

**Конфлікт інтересів.** Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Abaturov AE. *Metabolic syndrome in children (lecture). Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2007;10:57-65. (in Russian).
2. Abaturov AE. *Features of the metabolic syndrome in children. Dytiachyi likar.* 2011;(11):54-61. (in Russian).
3. Bocharova OV, Teplyakova ED. *Children and adolescents' obesity is the 21st century health problem. Kazan Medical Journal.* 2020;101(3):381-388. doi:10.17816/KMJ2020-381. (in Russian).
4. Vasyukova OV. *Obesity in Children and Adolescents: Diagnosis Criteria. Obesity and Metabolism.* 2019;16(1):70-73. doi:10.14341/omet10170. (in Russian).
5. Evdokimova EY, Popova UY. *Obesity in children. Metabolic syndrome markers. Vestnik Soveta molodykh uchēnyh i specialistov Čelābinskoj oblasti.* 2017;1(17):16-19. (in Russian).
6. Alalwan TA. *Phenotypes of Sarcopenic Obesity: Exploring the Effects on Peri-Muscular Fat, the Obesity Paradox, Hormone-Related Responses and the Clinical Implications. Geriatrics (Basel).* 2020;5(1):8. doi:10.3390/geriatrics5010008.
7. Apalasy YD, Ming MF, Rampal S, Bulgiba A, Mohamed Z. *Association of melanocortin-4 receptor gene polymorphisms with obesity-related parameters in Malaysian Malays. Ann Hum Biol.* 2013;40(1):102-106. doi:10.3109/03014460.2012.720709.
8. Bains V, Kaur H, Badaruddoza B. *Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. Gene.* 2020;754:144846. doi:10.1016/j.gene.2020.144846.
9. Bakhshab S, Filimban N, Altall RM, et al. *The Effect Sizes of PPAR $\gamma$  rs1801282, FTO rs9939609, and MC4R rs2229616 Variants on Type 2 Diabetes Mellitus Risk among the Western Saudi Population: A Cross-Sectional Prospective Study. Genes (Basel).* 2020;11(1):98. doi:10.3390/genes11010098.
10. Bala C, Craciun AE, Hancu N. *Updating The Concept Of Metabolically Healthy Obesity. Acta Endocrinol (Bucharest).* 2016;12(2):197-205. doi:10.4183/aeb.2016.197.
11. Baldini G, Phelan KD. *The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. J Endocrinol.* 2019;241(1):R1-R33. doi:10.1530/JOE-18-0596.
12. Ben Ali S, Sediri Y, Kallel A, et al. *The G3057A LEP polymorphism is associated with obesity in Tunisian women. Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(8):591-596. doi:10.1016/j.numecd.2009.12.011.
13. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med.* 2010;363(23):2211-2219. doi:10.1056/NEJMoa1000367.
14. Berthold HK, Giannakidou E, Krone W, Mantzoros CS, Gouni-Berthold I. *The Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene is associated with a decreased risk for type 2 diabetes. Clin Chim Acta.* 2009;399(1-2):112-116. doi:10.1016/j.cca.2008.09.022.
15. Bing C, Ambye L, Fenger M, et al. *Large-scale studies of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene in relation to the metabolic syndrome and associated quantitative traits. Diabet Med.* 2005;22(9):1157-1160. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01575.x.
16. Blüher M. *Metabolically Healthy Obesity. Endocr Rev.* 2020;41(3):405-420. doi:10.1210/endo/bnaa004.
17. Blüher M. *The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. Curr Opin Lipidol.* 2010;21(1):38-43. doi:10.1097/MOL.0b013e3283346ccc.

18. Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, et al. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(7):726-733. doi:10.1089/gtmb.2011.0324.
19. Brandão I, Martins MJ, Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity-Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites*. 2020;10(2):48. doi:10.3390/metabo10020048.
20. Breitfeld J, Kehr S, Müller L, et al. Developmentally Driven Changes in Adipogenesis in Different Fat Depots Are Related to Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:138. doi:10.3389/fendo.2020.00138.
21. Candi E, Tesauro M, Cardillo C, et al. Metabolic profiling of visceral adipose tissue from obese subjects with or without metabolic syndrome. *Biochem J*. 2018;475(5):1019-1035. doi:10.1042/BCJ20170604.
22. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:22. doi:10.3389/fcvm.2020.00022.
23. Childhood overweight and obesity. 2015. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>.
24. Chung S, Kim YJ, Yang SJ, Lee Y, Lee M. Nutrigenomic Functions of PPARs in Obesogenic Environments. *PPAR Res*. 2016;2016:4794576. doi:10.1155/2016/4794576.
25. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12(11):722-734. doi:10.1038/nrm3198.
26. Crovesy L, Rosado EL. Interaction between genes involved in energy intake regulation and diet in obesity. *Nutrition*. 2019;67-68:110547. doi:10.1016/j.nut.2019.06.027.
27. da Fonseca ACP, Abreu GM, Zembrzusi VM, et al. The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:667-684. doi:10.2147/DMSO.S199542.
28. da Fonseca ACP, Abreu GM, Zembrzusi VM, et al. The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:667-684. doi:10.2147/DMSO.S199542.
29. Damanhoury S, Newton AS, Rashid M, Hartling L, Byrne JLS, Ball GDC. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes Rev*. 2018;19(11):1476-1491. doi:10.1111/obr.12721.
30. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1257-1264. doi:10.3945/ajcn.2010.29786.
31. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-1313. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
32. Doaei S, Mosavi Jarrahi SA, Sanjari Moghadam A, et al. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. *Biomol Concepts*. 2019;10(1):237-242. doi:10.1515/bmc-2019-0025.
33. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740-756. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001.
34. Etemad A, Ramachandran V, Pishva SR, et al. Analysis of Gln223Agr polymorphism of Leptin Receptor Gene in type II diabetic mellitus subjects among Malaysians. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):19230-19244. doi:10.3390/ijms140919230.
35. Ferrara D, Montecucco F, Dallegrì F, Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol*. 2019;234(12):21630-21641. doi:10.1002/jcp.28821.
36. Gao C, Langefeld CD, Ziegler JT, et al. Genome-Wide Study of Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Reveals Novel Sex-Specific Adiposity Loci in Mexican Americans. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):202-212. doi:10.1002/oby.22074.
37. Gao L, Wang L, Yang H, Pan H, Gong F, Zhu H. MC4R Single Nucleotide Polymorphisms Were Associated with Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity in Chinese Northern Han Populations. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:4328909. doi:10.1155/2019/4328909.
38. Garfield AS, Li C, Madara JC, et al. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite. *Nat Neurosci*. 2015;18(6):863-871. doi:10.1038/nn.4011.
39. Gesta S, Bezy O, Mori MA, Macotela Y, Lee KY, Kahn CR. Mesodermal developmental gene Tbx15 impairs adipocyte differentiation and mitochondrial respiration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):2771-2776. doi:10.1073/pnas.1019704108.
40. Gesta S, Blüher M, Yamamoto Y, et al. Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(17):6676-6681. doi:10.1073/pnas.0601752103.
41. Goossens GH, Blaak EE. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:55. doi:10.3389/fendo.2015.00055.
42. Gortan Cappellari G, Barazzoni R. Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism. *Eat Weight Disord*. 2019;24(6):997-1013. doi:10.1007/s40519-018-0599-6.
43. Hamer OW, Forstner D, Ottinger I, et al. The Pro115Gln polymorphism within the PPAR gamma2 gene has no epidemiological impact on morbid obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110(5):230-234. doi:10.1055/s-2002-33072.
44. Heid IM, Vollmert C, Hinney A, et al. Association of the 1031 MC4R allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. *J Med Genet*. 2005;42(4):e21. doi:10.1136/jmg.2004.027011.
45. Hill JH, Solt C, Foster MT. Obesity associated disease risk: the role of inherent differences and location of adipose depots. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;33(2):j/hmbci.2018.33.issue-2/hmbci-2018-0012/hmbci-2018-0012.xml. doi:10.1515/hmbci-2018-0012.
46. Hosseini-Esfahani F, Koochakpoor G, Daneshpour MS, Sedaghati-Khayat B, Mirmiran P, Azizi F. Mediterranean Dietary Pattern Adherence Modify the Association between FTO Genetic Variations and Obesity Phenotypes. *Nutrients*. 2017;9(10):1064. doi:10.3390/nu9101064.
47. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019;92:51-60. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.009.
48. Imaizumi T, Ando M, Nakatochi M, et al. Effect of dietary energy and polymorphisms in BRAP and GHRL on obesity and metabolic traits. *Obes Res Clin Pract*. 2018;12(Suppl 2):39-48. doi:10.1016/j.orcp.2016.05.004.
49. Jiang N, Li Y, Shu T, Wang J. Cytokines and inflammation in adipogenesis: an updated review. *Front Med*. 2019;13(3):314-329. doi:10.1007/s11684-018-0625-0.
50. Jiang Y, Mei H, Lin Q, et al. Interaction effects of FTO rs9939609 polymorphism and lifestyle factors on obesity indices in early adolescence. *Obes Res Clin Pract*. 2019;13(4):352-357. doi:10.1016/j.orcp.2019.06.004.

51. Joatar FE, Al Qarni AA, Ali ME, et al. Leu72Met and Other Intronic Polymorphisms in the GHRL and GHSR Genes Are Not Associated with Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, or Serum Ghrelin Levels in a Saudi Population. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(3):360-369. doi:10.3803/EnM.2017.32.3.360.
52. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3990-4000. doi:10.1172/JCI129187.
53. Karastergiou K, Fried SK, Xie H, et al. Distinct developmental signatures of human abdominal and gluteal subcutaneous adipose tissue depots. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):362-371. doi:10.1210/jc.2012-2953.
54. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(2):90-100. doi:10.1038/nrendo.2014.185.
55. Kilpeläinen TO, Zillikens MC, Stančáková A, et al. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet*. 2011;43(8):753-760. doi:10.1038/ng.866.
56. Kodama N, Tahara N, Tahara A, et al. Effects of pioglitazone on visceral fat metabolic activity in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4438-4445. doi:10.1210/jc.2013-2920.
57. Komşu-Ornek Z, Demirel F, Dursun A, Ermiş B, Pişkin E, Bideci A. Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2012;54(1):20-24.
58. Kratz M, Coats BR, Hisert KB, et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab*. 2014;20(4):614-625. doi:10.1016/j.cmet.2014.08.010.
59. Lauria F, Siani A, Picó C, et al. A Common Variant and the Transcript Levels of MC4R Gene Are Associated With Adiposity in Children: The IDEFICS Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4229-4236. doi:10.1210/jc.2016-1992.
60. Lee KY, Yamamoto Y, Boucher J, et al. Shox2 is a molecular determinant of depot-specific adipocyte function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(28):11409-11414. doi:10.1073/pnas.1310331110.
61. Li J, Niu X, Li J, Wang Q. Association of PPARG Gene Polymorphisms Pro12Ala with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2019;15(4):277-283. doi:10.2174/1573399814666180912130401.
62. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8838. doi:10.1097/MD.00000000000008838.
63. Liu L, Fan Q, Zhang F, et al. A Genomewide Integrative Analysis of GWAS and eQTLs Data Identifies Multiple Genes and Gene Sets Associated with Obesity. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3848560. doi:10.1155/2018/3848560.
64. Liu P, Shi H, Huang C, et al. Association of LEP A19G polymorphism with cancer risk: a systematic review and pooled analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(8):8133-8141. doi:10.1007/s13277-014-2088-5.
65. Loh NY, Minchin JEN, Pinnick KE, et al. RSPO3 impacts body fat distribution and regulates adipose cell biology in vitro. *Nat Commun*. 2020;11(1):2797. doi:10.1038/s41467-020-16592-z.
66. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol*. 2020;19(4):359-366. doi:10.1016/j.aohep.2020.03.001.
67. Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, et al. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. *In Vivo*. 2017;31(6):1047-1050. doi:10.21873/in vivo.11168.
68. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(6):949-959. doi:10.1038/ijo.2009.286.
69. McLaughlin T, Lamendola C, Coghlan N, et al. Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):673-680. doi:10.1002/oby.20209.
70. Mota de Sá P, Richard AJ, Hang H, Stephens JM. Transcriptional Regulation of Adipogenesis. *Compr Physiol*. 2017;7(2):635-674. doi:10.1002/cphy.c160022.
71. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-725. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
72. Parikh H, Groop L. Candidate genes for type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004;5(2):151-176. doi:10.1023/B:REMD.0000021437.46773.26.
73. Peer N, Balakrishna Y, Durao S. Screening for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD005266. doi:10.1002/14651858.CD005266.pub2.
74. Perrini S, Ficarella R, Picardi E, et al. Differences in gene expression and cytokine release profiles highlight the heterogeneity of distinct subsets of adipose tissue-derived stem cells in the subcutaneous and visceral adipose tissue in humans. *PLoS One*. 2013;8(3):e57892. doi:10.1371/journal.pone.0057892.
75. Prastowo NA, Haryono IR. Elevated blood pressure and its relationship with bodyweight and anthropometric measurements among 8-11-year-old Indonesian school children. *J Public Health Res*. 2020;9(1):1723. doi:10.4081/jphr.2020.1723.
76. Rana S, Bhatti AA. Association and interaction of the FTO rs1421085 with overweight/obesity in a sample of Pakistani individuals. *Eat Weight Disord*. 2019;10.1007/s40519-019-00765-x. doi:10.1007/s40519-019-00765-x.
77. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):633-643. doi:10.1038/nrendo.2017.90.
78. Schleinitz D, Böttcher Y, Blüher M, Kovacs P. The genetics of fat distribution. *Diabetologia*. 2014;57(7):1276-1286. doi:10.1007/s00125-014-3214-z.
79. Speakman JR. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep*. 2015;4(1):73-91. doi:10.1007/s13679-015-0143-1.
80. Srivastava A, Mittal B, Prakash J, Narain VS, Natu SM, Srivastava N. Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] Polymorphisms with Obesity in Northern India. *Oman Med J*. 2014;29(2):114-118. doi:10.5001/omj.2014.28.
81. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313-324. doi:10.1016/S2213-8587(18)30154-2.
82. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev*. 2017;97(1):411-463. doi:10.1152/physrev.00031.2014.

83. Sukhonthachit P, Aekplakorn W, Hudthagosol C, Sirikulchayanonta C. The association between obesity and blood pressure in Thai public school children. *BMC Public Health*. 2014;14:729. doi:10.1186/1471-2458-14-729.
84. Tang Y, Jin B, Zhou L, Lu W. MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP rs17782313 near MC4R from meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(2):2800-2806. doi:10.18632/oncotarget.13742.
85. Tatusova T, Ciufu S, Fedorov B, O'Neill K, Tolstoy I. RefSeq microbial genomes database: new representation and annotation strategy. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(7):3872. doi:10.1093/nar/gkv278.
86. Tchkonina T, Giorgadze N, Pirtskhalava T, et al. Fat depot-specific characteristics are retained in strains derived from single human preadipocytes. *Diabetes*. 2006;55(9):2571-2578. doi:10.2337/db06-0540.
87. Tchkonina T, Lenburg M, Thomou T, et al. Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(1):E298-E307. doi:10.1152/ajpendo.00202.2006.
88. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr Obes Rep*. 2020;9(2):109-120. doi:10.1007/s13679-020-00375-0.
89. Turcotte M, Abadi A, Peralta-Romero J, et al. Genetic contribution to waist-to-hip ratio in Mexican children and adolescents based on 12 loci validated in European adults. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(1):13-22. doi:10.1038/s41366-018-0055-8.
90. Vecchié A, Dallegri F, Carbone F, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2018;48:6-17. doi:10.1016/j.ejim.2017.10.020.
91. Vorotnikov AV, Stafeyev IS, Menshikov MY, Shestakova MV, Parfyonova YV. Latent Inflammation and Defect in Adipocyte Renewal as a Mechanism of Obesity-Associated Insulin Resistance. *Biochemistry (Mosc)*. 2019;84(11):1329-1345. doi:10.1134/S0006297919110099.
92. Vukovic R, Dos Santos TJ, Ybarra M, Atar M. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:865. doi:10.3389/fendo.2019.00865.
93. Wan R, Ding Z, Xia S, Zheng L, Lu J. Effects Of PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala Variant On Adipocyte Phenotype Dependent Of DHA. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2273-2279. doi:10.2147/DMSO.S214526.
94. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med*. 2013;19(10):1338-1344. doi:10.1038/nm.3324.
95. Xi B, Chandak GR, Shen Y, Wang Q, Zhou D. Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45731. doi:10.1371/journal.pone.0045731.
96. Yan J, Wang X, Tao H, Yang W, Luo M, Lin F. Lack of association between leptin G-2548A polymorphisms and obesity risk: Evidence based on a meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(4):389-397. doi:10.1016/j.orcp.2015.01.002.
97. Yang J, Loos RJ, Powell JE, et al. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature*. 2012;490(7419):267-272. doi:10.1038/nature11401.
98. Yang LK, Tao YX. Biased signaling at neural melanocortin receptors in regulation of energy homeostasis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(10 Pt A):2486-2495. doi:10.1016/j.bbadis.2017.04.010.
99. Yang X, Smith U. Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer?. *Diabetologia*. 2007;50(6):1127-1139. doi:10.1007/s00125-007-0640-1.
100. You Y, Yu Y, Wu Y, et al. Association Study between Ghrelin Gene Polymorphism and Metabolic Syndrome in a Han Chinese Population. *Clin Lab*. 2017;63(1):175-181. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160715.
101. Yu K, Li L, Zhang L, Guo L, Wang C. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. *Gene*. 2020;733:144372. doi:10.1016/j.gene.2020.144372.
102. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020;10:1607. doi:10.3389/fphys.2019.01607.
103. Zhao X, Yang Y, Sun BF, Zhao YL, Yang YG. FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5):486. doi:10.1007/s11892-014-0486-0.

Отримано/Received 05.05.2020

Рецензовано/Revised 20.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.05.2020 ■

**Information about authors**

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

H.O. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Абатуров А.Е., Никулина А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

**Фенотипы ожирения у детей, клинические проявления и генетические ассоциации**

**Резюме.** В литературном обзоре приведены современные представления о молекулярно-генетических особенностях, клинических проявлениях основных фенотипов ожирения у детей. Развитие ожирения является результатом дисбаланса между поступлением и расходом энергии в течение длительного периода. В настоящее время среди случаев полигенного ожирения различают два фенотипа, один из которых,

характеризующийся отсутствием метаболических нарушений, получил название «метаболически здоровое ожирение» (metabolically healthy obese — МНО), а второй, за счет наличия метаболических осложнений ожирения, — «метаболически нездоровое ожирение» (metabolically unhealthy obese — МУО). Основными геномными представителями, которые участвуют в регуляции потребления энергии, являются гены

грелина, лептина, рецепторов лептина, ген, асоційований з масою і ожирінням, ген рецептора меланокортин 4, глюкагоноподобного пептида 1, холецистокиніна. В отличие от фенотипа МНО, которое преимущественно обусловлено изменением активности генов, экспрессируемых в головном мозге, фенотип МУО ассоциирован с генами, большинство из которых экспрессируются в периферических тканях. Генетические особенности экспрессии периферических тканей, участвующих в адипогенезе, обуславливают распределение избыточной жировой ткани: преимущественное увеличение массы подкожной жировой ткани приводит к развитию фенотипа МНО, а избыток массы висцеральной и эктопической жировой ткани — к возникновению фенотипа МУО. Избыточная масса подкожного жира не приводит к систем-

ным метаболическим нарушениям, но представляет собой переходное явление при МНО, в то время как висцеральное ожирение и накопление эктопического жира в печени, поджелудочной железе, тканях сердца и скелетных мышцах причинно связано с низкоуровневым воспалением, инсулинорезистентностью, нарушением обмена глюкозы и развитием сердечно-сосудистых заболеваний и характерно для фенотипа МУО. Отсутствие общепринятых критериев, предназначенных для верификации фенотипа ожирения, требует поиска новых маркеров идентификации нарушений различных метаболических путей, которые позволили бы достоверно различать МНО и МУО.

**Ключевые слова:** ожирение; фенотипы; генетические ассоциации; дети; обзор

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Phenotypes of obesity in children, clinical manifestations and genetic associations

**Abstract.** The literature review presents modern ideas about molecular genetic features, clinical manifestations of phenotypes of obesity in children. The development of obesity results from the imbalance between energy intake and expenditure over a long period. Currently, among phenogenic obesity cases, two phenotypes are distinguished: one of which is characterized by the absence of metabolic disorders, called metabolically healthy obese (MHO), and the second, due to the presence of metabolic complications of obesity, is metabolically unhealthy obesity (metabolically unhealthy obese — MUO). The main genomic representatives that participate in the regulation of energy consumption are the genes ghrelin, leptin, leptin receptors, the gene associated with mass and obesity, the melanocortin 4 receptor gene, the glucagon-like peptide 1, and cholecystokinin. In contrast to the MHO phenotype, which is mainly due to changes in the activity of genes expressed in the brain; the MUO phenotype is associated with genes, most of which are mainly expressed in peripheral tissues. Genetic features of the expression

of peripheral tissues involved in adipogenesis determine the distribution of excess adipose tissue: a predominant increase in the mass of subcutaneous adipose tissue leads to the development of the MHO phenotype, and excess weight of visceral and ectopic adipose tissue leads to the appearance of the MUO phenotype. Excess weight of subcutaneous fat does not lead to systemic metabolic disorders, but it is a transitional phenomenon in MHO, while visceral obesity and the accumulation of ectopic fat in the liver, pancreas, heart tissues and skeletal muscles are causally associated with low-grade inflammation, insulin resistance, impaired glucose metabolism and the development of cardiovascular disease and is typical for the MUO phenotype. The absence of generally accepted criteria for verifying the phenotype of obesity requires the search for new markers for identifying disorders of various metabolic pathways that would allow us to reliably distinguish MHO and MUO.

**Keywords:** obesity; phenotypes; genetic associations; children; review