Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-3.300

Розподіл генотипів та алелів поліморфного локусу -174g/c (rs1800795) гена *IL6* у дітей із гіпоталамічним ожирінням

О.В. Большова[1], М.О. Ризничук[2], Т.М. Маліновська[1], Д.А. Кваченюк[1]

[1]ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»
[2]Буковинський державний медичний університет

Резюме. Дисфункція гіпоталамуса (ДГ) є важливою ланкою патогенезу дитячого ожиріння, що супроводжується глибокими нейроендокринними та метаболічними розладами. Системне хронічне запалення, опосередковане інтерлейкіном-6 (interleukin-6, IL-6), відіграє провідну роль у порушенні регуляції харчової поведінки. **Мета.** Вивчити розподіл частот алелів та генотипів поліморфізму -174G/C (rs1800795) гена *IL6* та оцінити його зв'язок із ризиком розвитку ДГ у дітей з ожирінням. **Матеріал і методи.** Обстежено 58 дітей та підлітків: 40 пацієнтів з ожирінням та клініко-лабораторними ознаками ДГ (основна група) та 18 практично здорових дітей (контроль). Генотипування за локусом -174G/C гена *IL6* виконували методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Статистичну обробку проводили з визначенням критерію χ^2, точного критерію Фішера та відношення шансів (odd ratio, OR) із 95% довірчим інтервалом (confidence interval, CI). **Результати.** Розподіл генотипів цитозину (cytosine, C) і гуаніну (guanine, G) на C/C, C/G та G/G в основній групі становив 35,0% (14 осіб), 30,0% (12 осіб) та 35,0% (14 осіб) проти 55,6% (10 осіб), 27,8% (5 осіб) та 16,6% (3 особи) у контролі відповідно. Генотип G/G підвищував ризик патології (OR=2,69; 95% CI 0,66-10,91; p=0,16), тоді як C/C мав протекторну спрямованість (OR=0,43; 95% CI 0,14-1,34; p=0,15). Частота алеля G у пацієнтів із ДГ була вищою ніж у контролі (0,5000 проти 0,3056) та вірогідно асоціювалася з ризиком розвитку патології (OR=2,27; 95% CI 0,98-5,23; p=0,05). Розподіл генотипів у двох групах відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (χ^2=0,200; p=0,90 і χ^2=2,15; p=0,14). **Висновки.** Досліджувані групи є популяційно збалансованими за рівновагою Харді–Вайнберга, при цьому носійство алеля G поліморфізму -174G/C гена *IL6* статистично значущо підвищує ризик розвитку ДГ у дітей з ожирінням (OR=2,27; p=0,05), тоді як генотип G/G демонструє тенденцію до зростання ризику (OR=2,69), а генотип C/C виявляє протекторний ефект (OR=0,43).

Ключові слова: ген *IL6*, поліморфізм -174G/C (rs1800795), ожиріння, дисфункція гіпоталамуса, діти.

Дитяче ожиріння є однією з найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії та дитячої ендокринології. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, глобальна поширеність надмірної маси тіла (МТ) та ожиріння серед дітей і підлітків віком від 5 до 19 років зросла з 4% у 1975 році до понад 18% у 2016 році, досягши пандемічних масштабів [1]. У Європейському регіоні близько 1 з 3 дітей шкільного віку має надмірну МТ або ожиріння [2]. В Україні ця тенденція також залишається несприятливою: частота дитячого ожиріння за останні два десятиліття

© О.В. Большова, М.О. Ризничук, Т.М. Маліновська, Д.А. Кваченюк

зросла майже в 1,5 раза, охоплюючи до 12-15% підлітків [3].

Особливе місце в патогенезі тяжких і резистентних форм ожиріння в дитячому та підлітковому віці посідає ДГ – патологічний стан, зумовлений порушенням нейроендокринної регуляції, інтеграції метаболічних сигналів та контролю харчової поведінки на рівні центральної нервової системи [4]. Гіпоталамус, зокрема його дугоподібне (аркуатне) та паравентрикулярне ядра, виступає головним координатором енергетичного гомеостазу. Дисфункція цих структур супроводжується порушенням секреції гормонів (меланокортинової системи, лептину, інсуліну), підвищенням порогу насичення, формуванням гіперфагії та вторинних нейроендокринних розладів (дисметаболічний гіпогонадизм, субклінічний гіпотиреоз, підвищена активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі) [5, 6].

Останніми роками доведено, що в основі розвитку гіпоталамічної дисфункції при ожирінні лежить процес низькоінтенсивного системного та центрального запалення – нейрозапалення (neuroinflammation) [7]. На тлі аліментарного залишку надлишок вільних жирних кислот та периферичних прозапальних цитокінів долає гематоенцефалічний бар'єр і провокує активацію мікроглії та астроцитів у гіпоталамусі. Це призводить до місцевої гіперпродукції прозапальних медіаторів, основним із яких є IL-6 [8].

IL-6 – це багатофункціональний цитокін, який у центральній нервовій системі регулює нейрональну пластичність, але при хронічній гіперекспресії викликає порушення сигналінгу в системі янус-кіназа/сигнальний шлях передачі сигналу та активації транскрипції 3 (Janus kinase/signal transduction and transcription activation 3 , JAK/STAT3) та індукує білок супресор сигналізації цитокінів 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) [9]. Надлишок SOCS3 безпосередньо блокує рецептори до лептину та інсуліну на проопіомеланокортин (pro-opiomelanocortin, POMC) та фактор, що стимулює ангіогенез (angiogenesis-promoting factor, AgRP) у нейронах гіпоталамуса, формуючи стійку центральну лептино- та інсулінорезистентність [10]. Як наслідок, гіпоталамус втрачає здатність адекватно сприймати сигнали про наявні енергетичні депо організму, що проявляється клінічною симптоматикою ДГ (гіперфагія, зниження базового метаболізму, нейроендокринний дисбаланс).

Оскільки не у всіх дітей із надмірною МТ розвивається виражена гіпоталамічна дисфункція, визначальне значення має індивідуальна генетична схильність. Ключовим кандидатом серед генетичних маркерів запальної відповіді є однонуклеотидний поліморфізм -174 G/C (rs1800795) у промоторній ділянці гена *IL6*, розташованого на хромосомі 7p21 [11].

Заміна G на C у позиції -174 безпосередньо впливає на зв'язування транскрипційних факторів і змінює рівень експресії гена: алель G (і патологічний генотип ризику G/G, а також гетерозигота C/G) асоціюється з вищим рівнем транскрипційної активності промотора та підвищеною базовою й індукованою секрецією IL-6 у відповідь на запальні чи метаболічні подразники [12]. Варіантний алель C (та нормальний/протективний генотип C/C) традиційно вважається варіантом зі зниженою базовою продукцією цього цитокіну, хоча в умовах ожиріння та пубертатної перебудови його ефекти можуть модифікуватися під впливом епігенетичних факторів [13].

Підвищена експресія IL-6 у носіїв алеля G або генотипу C/G створює умови для гіперактивації нейрозапальних процесів у структурах гіпоталамуса [14]. Постійне навантаження цитокіном підсилює деградацію нейрональних мереж аркуатного ядра та індукує порушення функціонального стану регуляторних осей. У підлітковому віці, коли відбувається фізіологічна перебудова гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної та наднирникової систем, наявність даного поліморфізму може виступати «тригером» розгортання повноцінного синдрому ДГ на тлі ожиріння [15].

З огляду на це, оцінка поширеності та впливу алельних варіантів і генотипів поліморфізму -174G /C (rs1800795) гена *IL6* у дітей та підлітків із ДГ має важливе значення для розуміння патогенетичних механізмів хвороби, раннього виявлення груп високого ризику та розробки персоніфікованих програм профілактики та лікування.

Метою дослідження було вивчити розподіл частот алелів та генотипів поліморфізму -174 G/C (rs1800795) гена *IL6* та оцінити його зв'язок із ризиком розвитку ДГ у дітей з ожирінням.

Матеріал і методи

Проведено генетичне дослідження обстеження 58 дітей та підлітків з ожирінням на тлі ДГ,

VERTE

які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Усі досліджувані були поділені на основну групу (пацієнти з ожирінням та ДГ): 40 дітей та підлітків віком від 12 до 18 років (середній вік 14,97±2,07 року) з підтвердженим діагнозом ожиріння та клініко-лабораторними ознаками ДГ (порушення харчової поведінки за типом гіперфагії, рожеві/фіолетові смуги розтягнення на шкірі, вегетативна лабільність, порушення вуглеводного та ліпідного обміну). Контрольна група: 18 практично здорових дітей та підлітків відповідного віку (середній вік 13,33±1,95 року) з нормальним харчовим статусом (індекс МТ в межах 15-85 перцентилів для відповідної статі та віку), без ознак ожиріння, хронічних або супутніх соматичних та ендокринних захворювань.

Критерії включення в основну групу: вік 10-17 років; наявність ожиріння (Z-score індекса МТ> 97 перцентилі); встановлений діагноз ДГ; підписана батьками (або законними представниками) та підлітками віком понад 14 років письмова інформована згода.

Критерії виключення: наявність моногенних та синдромальних форм ожиріння (синдроми Прадера-Віллі, Барде-Бідля тощо); маніфестний цукровий діабет 1-го або 2-го типу; супутні гострі або хронічні запальні, автоімунні та онкологічні захворювання; приймання протизапальних, імуномодулювальних або системних глюкокортикоїдних препаратів протягом останніх 3 місяців.

Молекулярно-генетичне аналізування здійснювали зі зразків венозної крові, взятої з ліктьової вени вранці натщесерце у вакутейнери з 0,5 М розчином ЕДТА в якості антикоагулянта. Виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферичної крові проводили стандартизованим методом сольової екстракції відповідно до інструкції виробника. Якість та концентрацію виділеної ДНК оцінювали спектрофотометрично. Визначення алельних варіантів та генотипів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Для ампліфікації специфічної ділянки промотора гена *IL6* використовували специфічні праймери. Отримані амплікони піддавали ферментативному розщепленню (рестрикції) з використанням специфічної ендонуклеази рестрикції *NlaIII*.

Візуалізацію та ідентифікацію фрагментів рестрикції здійснювали за допомогою вертикального електрофорезу у 2-3% агарозному гелі, забарвленому бромистим етидієм, із подальшою детекцією в ультрафіолетовому світлі на трансілюмінаторі. За результатами рестрикційного аналізу ідентифікували генотипи C/C, C/G та G/G поліморфного локусу -174 G/C (rs1800795) гена *IL6*.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel.

Для кількісних показників обчислювали середнє арифметичне значення (M) та стандартне відхилення (SD).

Перевірку відповідності розподілу спостережуваних частот генотипів теоретично очікуваним за рівновагою Харді-Вайнберга здійснювали за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат).

Для порівняння частот генотипів та алелів між досліджуваними групами застосовували аналіз таблиць спряженості 2×2 та 3×2 із розрахунком критерію χ^2 або точного критерію Фішера.

Оцінку відносного ризику розвитку ДГ залежно від носійства конкретних генотипів та алелів проводили шляхом розрахунку OR із розрахунком 95% CI. Відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$.

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої організації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964-2013). Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявлено. Була отримана інформована згода учасників та їх батьків (опікунів).

Результати та обговорення

Вивчено розподіл генотипів поліморфного локусу -174G/C гена *IL6* у досліджуваних групах **(табл. 1)**.

У групі хворих з ожирінням на тлі ДГ частка гетерозиготного генотипу C/G становила 30,0% проти 27,8% у групі контролю. Пацієнтів із нор-

Таблиця 1. Розподіл генотипів поліморфізму -174G/C (rs1800795) гена IL6 у здорових дітей та в дітей з ожирінням на тлі ДГ

Table 1. Distribution of IL6 gene -174G/C (rs1800795) polymorphism genotypes in healthy children and in children with obesity associated with hypothalamic dysfunction

Групи **Groups**	**Генотипи** **Genotypes**		
	C/C	**C/G**	**G/G**
Контроль Control n (%)	10 (55,56)	5 (27,78)	3 (16,66)
Гіпоталамічне ожиріння Hypothalamic obesity n (%)	14 (35,00)	12 (30,00)	14 (35,00)
OR (95% CI)	0,43 (0,14-1,34)	1,11 (0,33-3,83)	2,69 (0,66-10,91)
p	0,15	0,16	0,16

Таблиця 2. Частоти алелів C та G поліморфізму -174G/C (rs1800795) гена IL6 у дітей з ожирінням та ДГ

Table 2. Frequencies of C and G alleles of the IL6 gene -174G/C (rs1800795) polymorphism in children with obesity and hypothalamic dysfunction

Показники **Indicators**	**Контроль** **Control**		**Пацієнти з ДГ** **Patients with hypothalamic dysfunction**	
Алелі Alleles	C	G	C	G
Абсолютна кількість Absolute number	25	11	40	40
Частота Frequency	0,6944	0,3056	0,5000	0,5000
OR (95% CI)	-	-	0,44 (0,19-1,01)	2,27 (0,98-5,23)
p	-	-	0,05	0,05

мальним генотипом C/C у групі з гіпоталамічним ожирінням виявилося в 1,59 раза менше (35,0%), ніж у контрольній групі (55,6%). Водночас частка носіїв патологічного генотипу G/G серед хворих на гіпоталамічне ожиріння була у 2,1 раза вищою порівняно зі здоровими дітьми (35,0% проти 16,6% відповідно).

Наявність гетерозиготного генотипу C/G дещо підвищувала ризик розвитку гіпоталамічного ожиріння (OR=1,11; 95% CI 0,33–3,83; p=0,16). За наявності патологічного гомозиготного генотипу G/G ризик розвитку цієї патології зростав більш ніж у 2,5 раза, однак відмінності не досягли рівня статистичної вірогідності (OR=2,69; 95% CI 0,66–10,91; p=0,16). Натомість наявність нормального гомозиготного генотипу C/C мала протекторне значення (OR=0,43; 95% CI 0,14-1,34; p=0,15).

При аналізі розподілу алелей у пацієнтів із гіпоталамічним ожирінням встановлено, що носійство алеля G поліморфного локусу -174C>G (rs1800795) гена *IL6* вірогідно асоціювалося з ризиком розвитку цієї патології (OR=2,27; 95% CI 0,98–5,23; p=0,05).

Головним алелем у групі контролю виявився алель C (pC=0,6944), тоді як у групі пацієнтів з ожирінням на тлі ДГ частоти алелів C та G зрівнялися (pC=0,5000 і pG=0,5000) (**табл. 2**).

Співвідношення частот алелів у дітей з ожирінням та ДГ (pC=0,5000; pG=0,5000) відповідає співвідношенню 1:1, що свідчить про рівномірний розподіл алелів у цій вибірці. Водночас спостерігалася тенденція до зростання частоти алеля G у пацієнтів із ДГ порівняно з контрольною групою (0,5000 проти 0,3056 відповідно; OR=2,27; 95% CI 0,98–5,23; p=0,05).

При аналізі розподілу генотипів за цим поліморфним маркером у пацієнтів із ДГ статистично значущої різниці між спостережуваними та теоретично очікуваними частотами не виявлено (χ^2=0,200; p=0,90).

У контрольній групі розподіл генотипів також відповідав закономірностям рівноваги Харді–Вайнберга (χ^2=2,15; p=0,14).

Отримані результати свідчать про те, що досліджувані групи сформовано коректно, а популяційна рівновага в них не порушена. Це дає нам підстави використовувати наведені дані для подальшого аналізу зв'язку між цим поліморфізмом та ризиком виникнення ДГ (**табл. 3**).

У когорті українських дітей із ДГ переважали носії патологічного гомозиготного генотипу G/G та нормального генотипу C/C (по 35,0% відповідно). У контрольній групі більшість становили носії нормального гомозиготного генотипу C/C (55,6%).

Отримані нами результати свідчать про важливу роль генотипів поліморфного локусу -174G/C (rs1800795) гена *IL6* у формуванні схильності до розвитку ДГ у дітей та підлітків із надмірною МТ.

За даними молекулярно-генетичного аналізу, у групі пацієнтів із ДГ спостерігається вища частота мутантного гомозиготного генотипу G/G (35,0%) порівняно з групою контролю (16,6%), що супроводжується зростанням ризику

VERTE

Таблиця 3. Перевірка рівноваги Харді-Вайнберга у досліджуваних групах

Table 3. Hardy-Weinberg equilibrium testing in the study groups

Групи Groups	Генотипи Genotypes			χ^2
	C/C	C/G	G/G	
Пацієнти з ДГ (наявний генотип) Patients with hypothalamic dysfunction (observed genotype)	14 (35,0%)	12 (30,0%)	14 (35,0%)	χ^2=0,200 p=0,90
Пацієнти з ДГ (очікуваний генотип) Patients with hypothalamic dysfunction (expected genotype)	10 (25,0%)	20 (50,0%)	10 (25,0%)	
Контроль (наявний генотип) Control group (observed genotype)	10 (55,56%)	5 (27,78%)	3 (16,66%)	χ^2=2,15 p=0,14
Контроль (очікуваний генотип) Control group (expected genotype)	8,68 (48,22%)	7,67 (42,44%)	1,68 (9,34%)	

формування патології у 2,69 раза (OR=2,69; 95%, CI: 0,66-10,91; p=0,16). Водночас носійство гомозиготного генотипу C/C демонструє протекторну спрямованість (OR=0,43; 95%, CI: 0,14-1,34; p=0,15), зменшуючи ймовірність розвитку розладів нейроендокринного контролю. На рівні алельного розподілу встановлено, що носійство алеля G асоціюється зі статистично значущим підвищенням ризику розвитку ДГ на тлі ожиріння (OR=2,27; 95% CI: 0,98-5,23; p=0,05).

Ці дані узгоджуються з сучасними уявленнями про патогенез ДГ як результат субклінічного, низькоінтенсивного нейрозапалення. IL-6 є фундаментальним медіатором запальної відповіді в центральній нервовій системі [16]. Промоторна заміна -174G/C (rs1800795) чинить прямий вплив на транскрипційну активність гена *IL6*: алель G традиційно пов'язують із більш вираженою базовою та індукованою секрецією даного цитокіну [17]. Хронічне підвищення рівня IL-6 сприяє гіперактивації мікроглії та астроцитів у ділянці дугоподібного (аркуатного) ядра гіпоталамуса [18].

На клітинному рівні високий рівень IL-6 активує сигнальний шлях JAK2/STAT3, що супроводжується надмірною індукцією білка SOCS3 [18]. Накопичення SOCS3 функціонально пригнічує рецепторний сигналінг лептину та інсуліну безпосередньо в POMC- та AgRP-нейронах гіпоталамуса, викликаючи центральну лептино- та інсулінорезистентність [19, 20]. Унаслідок цього порушується фізіологічне сприйняття сигналів про насичення, що проявляється характерною для ДГ гіперфагією, лабільністю нейровегетативної системи та прогресуванням метаболічного синдрому в підлітковому віці [21].

Отримані нами результати демонструють схожі тенденції з метааналізами та популяційними дослідженнями, де алель G і генотип G/G розглядаються як фактори ризику аліментарного ожиріння та метаболічних розладів у дітей та підлітків [22, 23]. Водночас, у деяких когортних дослідженнях описується функціональна взаємодія між генотипом C/C та іншими прозапальними маркерами (наприклад, С-реактивним білком), що підкреслює складність системних та центральних мереж регуляції за участю IL-6 [24].

Виявлення збереження популяційної рівноваги Харді-Вайнберга в обох досліджуваних групах підтверджує методичну коректність формування вибірок та відсутність системного відбору. Хоча через обмежений обсяг вибірки показники відношення шансів для генотипів досягли лише рівня тенденції (p=0,11-0,16), статистично значущий зв'язок алеля G із ризиком патології (p=0,05) вказує на перспективи використання поліморфізму rs1800795 гена *IL6* як додаткового молекулярно-генетичного маркера для персоніфікованого прогнозування перебігу ДГ у дітей із надмірною МТ.

Висновки

1. Оцінка розподілу генотипів та алелів поліморфізму -174C>G (rs1800795) гена *IL6* у дітей та підлітків із гіпоталамічним ожирінням продемонструвала зростання частоти патологічного гомозиготного генотипу G/G до 35,0% порівняно з 16,6% у групі контролю (OR 2,69; 95%, CI: 0,66-10,91; p=0,16), тоді як частота генотипу C/C була нижчою (35,0% проти 55,6%, OR=0,43; 95%, CI: 0,14-1,34; p=0,15), що свідчить про його потенційну протекторну роль.

2. Носійство алеля G гена *IL6* статистично значущо асоціюється з підвищенням ризику розвитку дисфункції гіпоталамуса на тлі ожиріння

в дітей у 2,27 раза (OR=2,27; 95%, CI: 0,98-5,23; p=0,05), що підтверджує залученість даної генетичної варіації до патогенезу нейроендокринних та метаболічних порушень.

3. Розподіл частот генотипів у досліджуваних групах (хворих та здорових осіб) відповідав закономірностям рівноваги Харді-Вайнберга (χ^2=0,200; p=0,90 та χ^2=2,15; p=0,14 відповідно), що свідчить про коректність формування вибірки та збереження популяційної рівноваги.

4. Молекулярно-генетичний маркер -174G/C (rs1800795) гена *IL6* є перспективним критерієм для оцінки індивідуальної схильності до формування гіпоталамічної дисфункції в дітей та підлітків із надмірною масою тіла, що може бути використано для формування груп підвищеного ризику та персоніфікованої профілактики метаболічних ускладнень.

Список використаної літератури

1. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2026 Feb 22]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
2. World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. 220 p. [cited 2026 Feb 22]. Available from: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738.
3. Михайлова ЕА, Кукуруза ГВ, Шестопалова ЛФ, Підкоритов ВС, Кришталь ЄВ, Матковська ТМ, та ін. Клініко-психологічні особливості дітей з різними формами ожиріння. Проблеми ендокринної патології. 2021;76(2):56-63 (Mikhailova EA, Kukuruza GV, Shestopalova LF, Pidkorytov VS, Kryshtal EV, Matkovska TM, et al. Clinical and psychological characteristics of children with various forms of obesity. Problems of Endocrine Pathology. 2021; 76(2):56-62. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2021.2.08.
4. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. Dis Model Mech. 2017 Jun 1;10(6):679-89. doi: 10.1242/dmm.026609.
5. Roh E, Song DK, Kim MS. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. Exp Mol Med. 2016 Mar 11;48(3):e216. doi: 10.1038/emm.2016.4.
6. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. Pediatrics. 2023 Feb 1;151(2):e2022060640. doi: 10.1542/peds.2022-060640. Erratum in: Pediatrics. 2024 Jan 1;153(1):e2023064612. doi: 10.1542/peds.2023-064612.
7. Jais A, Brüning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. J Clin Invest. 2017 Jan 3;127(1):24-32. doi: 10.1172/JCI88878.
8. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. J Clin Invest. 2012 Jan;122(1):153-62. doi: 10.1172/JCI59660. Erratum in: J Clin Invest. 2012 Feb 1;122(2):778.
9. Wunderlich FT, Ströhle P, Könner AC, Gruber S, Tovar S, Brönneke HS, et al. Interleukin-6 signaling in liver-parenchymal cells suppresses hepatic inflammation and improves systemic insulin action. Cell Metab. 2010 Sep 8;12(3):237-49. doi: 10.1016/j.cmet.2010.06.011.
10. López-Ferreras L, Longo F, Richard JE, Eerola K, Shevchouk OT, Tuzinovic M, et al. Key role for hypothalamic interleukin-6 in food-motivated behavior and body weight regulation. Psychoneuroendocrinology. 2021 Sep;131:105284. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105284.
11. Koc G, Doran T, Uygur MM, Kirac D. Obesity is associated with IL-6 gene polymorphisms rs1800795 and rs1800796 but not SOCS3 rs4969170. Mol Biol Rep. 2023 Mar;50(3):2041-8. doi: 10.1007/s11033-022-08129-y.
12. Bojarczuk A, Garbacz A, Żekanowski C, Borzemska B, Cięszczyk P, Maculewicz E. Systematic review of *IL-1*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-15*, and *IL-18* gene polymorphisms and meta-analysis of *IL-6* variant and its association with overweight and obesity risk in men. Int J Mol Sci. 2024 Dec 17;25(24):13501. doi: 10.3390/ijms252413501.
13. Todendi PF, Klinger EI, Ferreira MB, Reuter CP, Burgos MS, Possuelo LG, et al. Association of IL-6 and CRP gene polymorphisms with obesity and metabolic disorders in children and adolescents. An Acad Bras Cienc. 2015 Apr-Jun;87(2):915-24. doi: 10.1590/0001-3765201520140364.
14. Ma Q, Tian JL, Lou Y, Guo R, Ma XR, Wu JB, et al. Oligodendrocytes drive neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease via the prosaposin-GPR37-IL-6 axis. Cell Rep. 2025 Feb 25;44(2):115266. doi: 10.1016/j.celrep.2025.115266.
15. Faccioli N, Poitou C, Clément K, Dubern B. Current treatments for patients with genetic obesity. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023 May 29;15(2):108-19. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-3-2.
16. Mora P, Laisné M, Bourguignon C, Rouault P, Jaspard-Vinassa B, Maître M, et al. Astrocytic DLL4-NOTCH1 signaling pathway promotes neuroinflammationvia the IL-6-STAT3 axis. J Neuroinflammation. 2024 Oct 10;21(1):258. doi:10.1186/s12974-024-03246-w.
17. Bouchard C. Genetics of obesity: what we have learned over decades of research. Obesity (Silver Spring). 2021 May;29(5):802-20. doi: 10.1002/oby.23116.
18. Reiche ME, den Toom M, Willemsen L, van Os B, Gijbels MJJ, Gerdes N, et al. Deficiency of T cell CD40L has minor beneficial effects on obesity-inducedmetabolic dysfunction. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019 Dec17;7(1):e000829. doi: 10.1136/bmjdrc-2019-000829
19. Helfer G, Tups A. Hypothalamic Wnt signalling and its role in energy balance regulation. J Neuroendocrinol. 2016 Mar;28(3):12368. doi: 10.1111/jne.12368.
20. Bobbo VCD, Jara CP, Mendes NF, Morari J, Velloso LA, Araújo EP. Interleukin-6 expression by hypothalamic microglia in multiple inflammatory contexts: asystematic review. Biomed Res Int. 2019 Aug 22;2019:1365210. doi: 10.1155/2019/1365210.
21. Wen S, Wang C, Gong M, Zhou L. An overview of energy and metabolic regulation. Sci China Life Sci. 2019 Jun;62(6):771-90. doi: 10.1007/s11427-018-9371-4.
22. Lu S, Wang Y, Wang Y, Hu J, Di W, Liu S, et al. The IL-6 rs1800795 and rs1800796 polymorphisms are associated with coronary artery disease risk. J CellMol Med. 2020 Jun;24(11):6191-207. doi: 10.1111/jcmm.15246.
23. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. Circ Res. 2020 May 22;126(11):1477-500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Erratum in: Circ Res. 2020 Jul 17;127(3):e107. doi: 10.1161/RES.0000000000000421.
24. Pramudji H, Demes CM, Dewi K, Tasmini T, Ahmad HS. Association of -174 G>C interleukin-6 gene polymorphism with interleukin-6 and c-reactive proteinlevels and obesity: A case-control study among people/residents of Western Indonesia. Med J Malaysia. 2019 Oct;74(5):400-4.

Список скорочень

ДГ – дисфункція гіпоталамуса
МТ – маса тіла
C – cytosine (цитозин)
CI – confidence interval (довірчий інтервал)
G – guanine (гуанін)
IL-6 – interleukin-6 (інтерлейкін-6)
OR – odd ratio (відношення шансів)

VERTE

Оригінальні дослідження

GENOTYPE AND ALLELE DISTRIBUTION OF THE *IL6* GENE -174G/C (rs1800795) POLYMORPHIC LOCUS IN CHILDREN WITH HYPOTHALAMIC OBESITY

O.V. Bolshova[1], M.O. Ryznychuk[2], T.M. Malinovska[1], D.A. Kvachenyuk [1]

[1]State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

[2]Bukovinian State Medical University

Abstract. Hypothalamic dysfunction (HD) is a key factor in the pathogenesis of childhood obesity, which is accompanied by profound neuroendocrine and metabolic disorders. Chronic systemic inflammation mediated by interleukin-6 (IL-6) plays a leading role in the dysregulation of eating behavior. **The aim.** To evaluate the allele and genotype frequency distribution of the *IL6* gene -174G/C (rs1800795) polymorphism and its association with the risk of HD in obese children. **Material and methods.** A total of 58 children and adolescents were examined: 40 obese patients with clinical and laboratory signs of HD (main group) and 18 practically healthy children (control group). Genotyping of the *IL6* -174G/C locus was performed using polymerase chain reaction followed by restriction fragment length analysis (PCR-RFLP). Statistical analysis involved calculating the χ^2 test, Fisher's exact test, and Odds Ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI). **Results.** The distribution of cytosine (C) and guanine (G) genotypes (C/C, C/G, and G/G) in the study group was 35.0% (14 individuals), 30.0% (12 individuals), and 35.0% (14 individuals) compared to 55.6% (10 individuals), 27.8% (5 individuals), and 16.6% (3 individuals) in the control group, respectively. The G/G genotype increased the risk of pathology (OR=2.69; 95% CI 0.66-10.91; p=0.16), whereas C/C genotype appeared to have a protective effect (OR=0.43; 95% CI 0.14-1.34; p=0.15). The G allele frequency was higher in patients with HD than in the control group (0.5000 vs. 0.3056) and significantly associated with disease risk (OR=2.27; 95% CI 0.98-5.23; p=0.05). Genotype distributions in both groups conformed to the Hardy-Weinberg equilibrium (χ^2=0.200; p=0.90 and χ^2=2.15; p=0.14). **Conclusions.** The study groups are in Hardy–Weinberg equilibrium, carriage of the *IL6* -174G/C polymorphism allele statistically significantly increases the risk of developing HD in obese children (OR=2.27; p=0.05), whereas the G/G genotype demonstrates a tendency to increase the risk (OR=2.69), and the C/C genotype exerts a protective effect (OR=0.43).

Key words: *IL6* gene, -174G/C polymorphism, rs1800795, obesity, hypothalamic dysfunction, children.

Для цитування: Большова ОВ, Ризничук МО, Маліновська ТМ, Кваченюк ДА. Розподіл генотипів та алелів поліморфного локусу -174G/C (RS1800795) гена *IL6* у дітей із гіпоталамічним ожирінням. Ендокринологія. 2026;31(3):300-306. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-3.300.

Адреса для листування: Маліновська Тетяна Миколаївна; malinovtan@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Большова Олена Василівна, д-рка мед. наук, проф., керівниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Ризничук Мар'яна Олександрівна, д-рка мед. наук, доцентка каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Маліновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Кваченюк Дмитро Андрійович, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-4670-2716.

Особистий внесок: Большова О.В. – концепція та дизайн дослідження, клінічне обстеження пацієнтів; Ризничук М.О. – статистична обробка отриманих результатів; Маліновська Т.М. – написання тексту, клінічне обстеження пацієнтів, збір та обробка матеріалів; Кваченюк Д.А. – клінічне обстеження пацієнтів.

Фінансування: дослідження проводилося в рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідної роботи «Вивчити взаємозв'язок між гормональними факторами та генними поліморфізмами в механізмах розвитку ендокринопатій та їх ускладнень в дитячому і підлітковому віці» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0125U001250).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 23.08.2026 р.; перероблена 09.09.2026 р.; прийнята до друку 25.09.2026 р.; надрукована 30.09.2026 р.

For citation: Bolshova OV, Ryznychuk MO, Malinovska TM, Kvachenyuk DA. Genotype and allele distribution of the *IL6* gene -174G/C (rs1800795) polymorphic locus in children with hypothalamic obesity. Endokrynologia. 2026;31(3):300-306. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-3.300.

Correspondence address: Malinovska Tetiana Mykolayivna; malinovtan@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshhorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Ryznychuk Mariana Oleksandrivna, Dr. Sci (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Malinovska Tetyana Mykolayivna, Ph. D., Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-4670-2716.

Personal contribution: Bolshova O.V. – study concept and design, clinical examination of patients; Ryznychuk M.O. – statistical analysis of the obtained data; Malinovska T.M. – manuscript drafting, clinical examination of patients, data collection and processing; Kvachenyuk D.A. – clinical examination of patients.

Funding: the study was carried out within the budget funding according to the plan of research work «To study the interrelationship between hormonal factors and gene polymorphisms in the mechanisms underlying the development of endocrinopathies and their complications in childhood and adolescence» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», registration number of the study: 0125U001250.

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received August 23, 2026; revised September 09, 2026; accepted September 25, 2026; published September 30, 2026.