

Значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков

О.В. Пересецкая¹ ✉, Л.В. Козлова², В.И. Ларионова³

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Смоленск

² ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница»; Россия, г. Смоленск

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Рассмотреть роль наследственной предрасположенности в формировании ожирения, а также проанализировать значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков.

Основные положения. Рост распространенности ожирения среди детей и подростков на протяжении последних десятилетий является одной из важнейших медико-социальных проблем, поскольку ожирение способствует появлению таких неинфекционных заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, по праву считающихся неинфекционной эпидемией XXI века. При этом хорошо известна роль наследственной предрасположенности в формировании ожирения, в связи с чем становится актуальным поиск его генетических маркеров.

Заключение. Генетические маркеры помогают не только выявлять пациентов, входящих в группу риска развития ожирения, но и на ранних этапах диагностировать метаболические нарушения: дислипидемию, нарушения углеводного обмена, ранние проявления эндотелиальной дисфункции, что поможет предотвратить инфаркты, инсульты, сахарный диабет 2 типа и снизит инвалидизацию и смертность от неинфекционных заболеваний. Наряду с этим выделение определенных генетических маркеров и их сочетаний позволит создать персонализированные программы лечения и профилактики ожирения.

Ключевые слова: ожирение, дети, подростки, генетические маркеры, полиморфизмы генов.

Для цитирования: Пересецкая О.В., Козлова Л.В., Ларионова В.И. Значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков. Доктор.Ру. 2024;23(3):67–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72

The Significance of Genetic Marker Studies in the Treatment and Prevention of Obesity in Children and Adolescents

O.V. Peresetskaya¹ ✉, L.V. Kozlova², V.I. Larionova³

¹ Smolensk State Medical University; 28 Krupskaya Str., Smolensk, Russian Federation 214019

² Smolensk Regional Children's Clinical Hospital; 30B Marshal Konev Str., Smolensk, Russian Federation 214019

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation 191015

ABSTRACT

Aim. To consider the role of hereditary predisposition in the formation of obesity, and to analyze the importance of genetic marker studies in the treatment and prevention of obesity in children and adolescents.

Key points. The increasing prevalence of obesity among children and adolescents over the past decades is one of the most important medical and social problems, since obesity contributes to the emergence of such non-infectious diseases as type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension, which are rightly considered a non-infectious epidemic of the 21st century. At the same time, the role of hereditary predisposition in the formation of obesity is well known, and therefore the search for its genetic markers becomes relevant.

Conclusion. Genetic markers help not only to identify patients at risk for obesity, but also to diagnose metabolic disorders at early stages: dyslipidaemia, disorders of carbohydrate metabolism, early manifestations of endothelial dysfunction, which will help to prevent the development of heart attacks, strokes, type 2 diabetes mellitus, and thus reduce disability and mortality from non-infectious diseases. Along with this, the isolation of certain genetic markers and their combinations will allow the creation of personalized obesity treatment and prevention programs.

Keywords: obesity, children, adolescents, genetic markers, gene polymorphisms.

For citation: Peresetskaya O.V., Kozlova L.V., Larionova V.I. The significance of genetic marker studies in the treatment and prevention of obesity in children and adolescents. Doctor.Ru. 2024;23(3):67–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72

Ожирение, особенно у детей и подростков, является одной из ключевых угроз здоровью населения в настоящее время. По данным Всемирной организации здравоохранения, общая частота ожирения в мире увеличилась почти в 3 раза с 1975 года. В 2016 году 39% взрослых

в возрасте 18 лет и старше имели избыточную массу тела, а 13% страдали ожирением. У детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет их распространенность выросла еще более значительно: частота избыточной массы увеличилась с 4% в 1975 году до более 18% в 2016 году, а ожирения — с менее

✉ Пересецкая Ольга Владимировна / Peresetskaya, O.V. — E-mail: olga_perec@inbox.ru

1% в 1975 году до 6% среди девочек и 8% среди мальчиков, что соответствует более 340 млн детей и подростков с избыточной массой тела и 124 млн детей и подростков с ожирением во всем мире¹.

Динамика частоты ожирения среди детей в России сопоставима с эпидемиологическим трендом в Европейском регионе. Данные когортных исследований показали, что в разных регионах Российской Федерации избыточную массу тела имеют 5,5–21,9% детей, а ожирением страдают около 7% детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет [1, 2].

При этом некоторые исследователи считают, что действительные показатели могут быть гораздо выше. В 2022 году опубликованы данные систематического обзора и метаанализа распространенности избыточной массы тела и ожирения у 355 905 детей и подростков в возрасте от 1 до 19 лет в России и странах ближнего зарубежья. Распространенность избыточной массы тела у мальчиков варьировала от 2,1 до 21,5%, у девочек — от 5,5 до 28,8% (в среднем 25,8%) в зависимости от региона и возраста обследованных. Ожирение регистрировалось у 3,2–26,3% мальчиков и у 1,1–24,1% девочек. Большинство авторов отметили, что они выявлялись у детей дошкольного возраста реже, чем у школьников; ожирение чаще встречалось у мальчиков обеих возрастных групп.

Результаты исследования позволили сделать вывод, что за последние 15 лет число детей с избыточной массой тела и ожирением в РФ имеет тенденцию к увеличению, преимущественно за счет детей раннего (1–3 года) и дошкольного возраста [3]. Таким образом, существующая эпидемиологическая ситуация по ожирению в России отражает необходимость усиления профилактической работы среди всех возрастных категорий для предотвращения не только появления ожирения, но и прогрессирования уже имеющегося и развития осложнений на его фоне.

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, проявляющееся избыточным повышением массы тела преимущественно из-за чрезмерного накопления жировой ткани и сопровождающееся увеличением общей и сердечно-сосудистой заболеваемости.

Наряду с изменением социальных условий, хронической гипералиментацией и недостаточной двигательной активностью, наследственная предрасположенность является значимым фактором формирования ожирения [4–7]. Индивидуальная вариабельность генетического компонента как причины избыточной массы колеблется от 40 до 70% [8, 9]. Общеизвестно, что развитие ожирения зависит не только от генетических факторов, но и от эпигенетических модификаций, а также воздействия факторов внешней среды. Несмотря на значительные успехи в определении генетических локусов, ответственных за возникновение ожирения, особенно в последние годы, не все обнаруженные на данный момент генетические факторы объясняют причины ожирения [5, 8, 9].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Моногенные формы обусловлены изолированным генным дефектом, ведущим к высокой пенетрантности ожирения. Как правило, для моногенных форм характерно раннее развитие тяжелого (морбидного) ожирения, и в данном обзоре мы не будем его касаться.

Для полигенных вариантов ожирения характерны гены-кандидаты, генные соединения и генные ассоциации.

Гены, образующие полигенную систему, в отдельности дают слабый эффект, лишь определяют тенденцию к избыточному накоплению жировой ткани, а степень проявления зависит от факторов внешней среды [4, 5, 8–10]. В литературе упоминают более чем о 20 генах-кандидатах (*ACE*, *ADIPOQ*, *ADRB2*, *ADRB3*, *DRD2*, *FTO*, *GNB3*, *HTR2C*, *IL6*, *INS*, *LDLR*, *LEP*, *LEPR*, *LIPE*, *MC4R*, *NR3C1*, *PPARG*, *RETN*, *TNFA*, *UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *VDR*) [6, 7, 11–29].

При изучении полиморфизмов генов-кандидатов используются следующие подходы: исследование типа «случай — контроль», при котором проводится поиск популяционных корреляций в частотах аллелей (генотипов, гаплотипов, гаплогрупп); одномоментное поперечное исследование, включающее корреляционный или сравнительный анализ генотипов с фенотипическими данными однократного обследования; динамическое (продольное) исследование, корреляционный или сравнительный анализ генотипов с данными многократных исследований участников (для оценки эффективности диеты, медикаментозной терапии и др.).

Двенадцатая версия генетической карты ожирения человека (Human Obesity Gene Map) включает более 600 генов, генетических маркеров и хромосомных регионов, непосредственно либо косвенно ассоциированных с фенотипом ожирения. Существуют полиморфизмы генов, которые регулируют углеводный или жировой обмен и под действием средовых факторов способствуют развитию избыточной массы тела или ожирения.

Исследования среди детей с ожирением подтвердили известное наблюдение: если один из родителей страдает ожирением, риск его у ребенка в 2,5 раза выше, а если оба родителя, то в 10 раз выше, чем у детей, родители которых не имеют ожирения [24]. В детской популяции наиболее значимы полиморфизмы генов *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *GNPDA2*, *NEGR1*, *KCTD15*, *ETV5* [8, 10, 29, 30].

Однако идентификация генетических маркеров мультифакторных заболеваний, необходимая для оценки риска их развития и особенностей течения, связана с рядом затруднений. Так, уникальным для отдельной популяции является сочетание генетических полиморфизмов [25]. Существуют и такие исследования, результаты которых показывают минимальную взаимосвязь генов с мультифакторными заболеваниями.

Характеристика отдельных полиморфизмов генов

Один из наиболее хорошо изученных — ген *FTO* (Fat Mass and Obesity Associated Gene), связанный с жировой массой и ожирением, который кодирует фермент, наиболее активный в гипоталамусе в центре энергетического баланса. Несмотря на множество исследований, которые указывают на связь данного гена с регуляцией жирового и углеводного обменов, а также с развитием абдоминального ожирения, молекулярный механизм его участия в этих процессах недостаточно изучен.

Существует множество гипотез, объясняющих влияние гена *FTO* на энергетический баланс, набор жировой и мышечной массы. Оно может происходить как через центральную нервную систему, так и напрямую в клетках всех тканей. Функция гена *FTO* состоит в регуляции потребления энергии, он также действует на мышечную массу и подавляет липолиз. Взрослые с генотипами T/A и A/A в среднем употребляют на 125 и 280 ккал в день больше соответственно, чем носители протективного генотипа TT [16].

¹ Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения — 15.03.2024).

Носительство одного аллеля А гена *FTO* повышает риск ожирения на 20–30%, при этом физическая активность снижает его эффект на 27% [16]. Однонуклеотидный полиморфизм гена *FTO* 87653T>A ассоциирован с ожирением и риском переизбытка, т. к. участвует в процессах регуляции потребления калорий и резистентности к лептину (гормону, концентрация которого возрастает во время приема пищи и используется для контроля чувства насыщения) [17, 18].

В ходе исследования выявлена взаимосвязь между генотипом АА гена *FTO* и массой тела: у обследуемых мужчин и женщин с генотипом АА масса тела была значимо больше, чем у имеющих генотипы АТ и ТТ. Показано, что носительство аллеля А гена *FTO* может быть связано с присутствием сразу нескольких компонентов метаболического синдрома, наличие генотипа ТТ гена *FTO*, вероятно, ассоциировано с формированием метаболически здорового ожирения в популяции взрослых, что может подтверждать предположение о протективном эффекте генотипа ТТ [7, 14, 15].

Важными с практической точки зрения представляются результаты использования данных по изучению полиморфизма rs9939609 гена *FTO* для назначения персонализированной терапии больным с ожирением. Так, уменьшение калорийности диеты способствовало снижению массы тела преимущественно за счет мышечной массы у носителей генотипа АТ, а у носителей генотипов ТТ и АА — преимущественно за счет жирового компонента. Подбор индивидуальной диеты носителям мутантного аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах, согласно результатам молекулярно-генетического исследования, позволит не только выявить лиц с повышенной потребностью в персонализации диетотерапии, но и увеличить эффективность лечебных мероприятий при ожирении и предотвратить развитие его осложнений, таких как саркопения. Среди детей и подростков с ожирением подобные исследования не осуществлялись [28].

В метаанализе восьми педиатрических когорт (обследовались дети с раннего возраста до 13 лет) один и тот же вариант гена *FTO*, ассоциированный с ожирением у взрослых, был связан с более низким индексом массы тела (ИМТ) в младенчестве (< 2 лет), более ранним возрастом рецидива ожирения и более высоким ИМТ в детстве (> 5 лет), и это позволило предположить, что вариации гена *FTO* влияют на жировую массу через изменения времени «скачка» жировой массы, а не через устойчивое увеличение ИМТ на протяжении всей жизни [29].

При проведении метаанализа 2549 публикаций, касающихся риска появления ожирения, атеросклероза и диабета у детей и подростков Европы и европейской части России, включившего данные о 3603 обследуемых, при наличии rs9939609 гена *FTO* выявлены повышенные в 2 раза риски ожирения у гомозигот по аллелю А, при этом статистически значимые различия между детьми и подростками с ожирением и нормальной массой наблюдались при доминантной и рецессивной моделях наследования.

Анализ частот генотипов у мальчиков и девочек показал статистически значимую разницу для гомозигот по аллелю А в группе девочек. Существенные различия в группах мальчиков и девочек найдены при рецессивной модели наследования, отношения шансов для генотипа А23525А составили 1,74 и 1,65 у девочек и мальчиков с ожирением и нормальной массой соответственно [30].

В российской детской популяции также подтверждена роль полиморфизма гена *FTO* в развитии ожирения [30–32]. Интересными с практической точки зрения являются данные о том, что в популяции девочек-подростков А-аллель

rs9939609 *FTO* ассоциирован с избыточным накоплением жировой массы и с инсулинорезистентностью [32]. Это подтверждает ранее полученные при исследовании в европеоидных популяциях взрослых результаты, которые позволили рассматривать полиморфные локусы rs9939609 и rs8050136 *FTO* как рискованные по формированию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, при этом для полиморфизма rs1421085 не обнаружена такая зависимость [33, 34].

Относительно гена *PPARG* (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом), тоже давно изучаемого при ожирении, необходимо отметить, что наибольший интерес вызывает полиморфизм rs1801282 гена *PPARG*, так как именно он может участвовать в процессе развития избыточной массы тела, кроме того, он влияет на определение чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, становится одним из этиологических факторов нарушений углеводного обмена — от нарушенной толерантности к глюкозе до сахарного диабета 1 типа [35, 36].

Полиморфизм в гене *PPAR* — нуклеотидная замена С>G (rs1801282), которая приводит к аминокислотной замене в 12 положении белка (Pro12Ala), — связан с ростом адипоцитов и инсулинорезистентностью при диете с высоким содержанием жира. Минорный аллель полиморфизма С34G гена *PPARG* является протективным, носители этого аллельного варианта менее склонны к запасанию липидов в адипоцитах. Носители мажорного аллеля склонны к избыточной массе тела, таким пациентам следует повышать долю в рационе мононенасыщенных жиров, способствующих снижению массы тела [37]. Для носителей редкого аллельного варианта полиморфизма С34G гена *PPARG* в качестве профилактики ожирения рекомендуют разгрузочные дни [38].

Весьма интересной представляется впервые установленная в исследовании О.П. Ковтун, М.А. Устюжаниной (2018) ассоциация полиморфизма гена *PPARG* (Pro12Ala) с избыточным питанием у детей до 2 лет жизни, в то же время эти исследователи не обнаружили связь полиморфизма гена *PPARG* и ИМТ у подростков с ожирением, доказанную для взрослых и детей дошкольного возраста [37–39]. Это подтверждает предположение об изменении вклада наследственных и средовых факторов в формирование ожирения в зависимости от возраста.

Результаты анализа данных исследования полиморфизма Trp64Arg (W/R) гена *ADRB3*, влияющего на жировую массу тела, обмен тиреоглобулина и глюкозы, у взрослых показали, что мутантный аллель выявлялся в 74% случаев, причем у носителей мутантного аллеля в гетерозиготном состоянии чаще встречались ожирение более высоких степеней, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа, наблюдалось увеличение средних показателей ИМТ, жировой массы, уровня глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови. При сочетании генотипа Trp64Arg с АТ и АА генотипами *FTO* у обследованных отмечался статистически значимо более высокий ИМТ — он был на 11 и 12% соответственно выше, чем у тех, у кого отсутствовала мутация обоих генов (Trp64/TT) [40].

В детской популяции при генотипировании на Trp64Arg (W/R) полиморфизм гена *ADRB3* выявлено по мере увеличения избытка массы тела значимое нарастание частоты генотипа W/W гена *ADRB3*. При этом отмечено, что 2/3 носителей данного генотипа, определяющего более высокую, чем при гетерозиготном наборе W/R, активность β3-адренорецептора и более интенсивный липолиз в висцеральной жировой ткани, сопряженный, по некоторым данным, с повышением уровней тиреоглобулина, глюкозы и инсулина в крови,

страдали гипергликемией в сочетании с гиперинсулинемией и/или гипертриглицеридемией с тенденцией к комбинированному характеру данных изменений по мере прогрессирования избыточной массы тела [41].

Известно, что стимуляция β 3-адренергических рецепторов приводит к усилению липолиза. У носителей варианта 191C (Arg64) гена *ADRB3* снижен уровень липолиза в жировой ткани; этот вариант ассоциирован с висцеральным типом ожирения. В некоторых исследованиях показано, что у носителей мутации Arg64 с ожирением более выражено уменьшалась масса тела на фоне высокоинтенсивной физической нагрузки, чем у носителей варианта Trp64. Риск ожирения среди носителей *ADRB3* варианта Arg64 может быть снижен физической активностью высокой интенсивности [42].

Некоторые исследования показали связь аллели e4 с более высокими уровнями общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В [43] у здоровых детей.

Известно, что полиморфный гликопротеин аполипопротеин Е (ApoE) является компонентом ремонтантных хиломикрон, липопротеинов очень низкой плотности, ЛПНП и ЛПВП и в первую очередь отвечает за поддержание гомеостаза липидов в плазме. В дополнение к этим хорошо изученным функциям исследования на экспериментальных моделях животных, а также популяционные исследования с участием взрослых пациентов показали, что ApoE играет важную роль в развитии ожирения и резистентности к инсулину. У людей ApoE имеет три изоформы — ApoE2, ApoE3 и ApoE4 [44]. В исследованиях *in vitro* установлено, что изоформы ApoE3 и ApoE4 имеют сходное родство к рецептору ЛПНП, тогда как изоформа ApoE2 — значительно более низкое родство [44, 45]. Ассоциация аллели ApoE4 с развитием артериальной гипертензии у взрослых подтверждена в нескольких метаанализах [46, 47], тогда как у детей единичные исследования не позволяют с точностью говорить об этой связи.

Анализ результатов генотипирования у детей с ожирением на E2/E3/E4 полиморфизмы гена *ApoE*, ответственного за синтез одноименного белка ApoE, входящего в состав богатых триглицеридами и холестерином липопротеинов очень низкой и промежуточной плотности, показал, что в основной группе 85,7% носителей аллеля 4 в гетерозиготном состоянии (генотип E2/E4 или E3/E4) и 45,1% гомозигот по 2 аллелю (генотип E2/E2) имели характерные для избыточной массы тела нарушения липидного обмена — гипертриглицеридемию в сочетании со сниженным содержанием холестерина ЛПВП и/или высоким уровнем холестерина ЛПНП [48].

Использование генетических маркеров при лечении у детей и подростков ожирения и его осложнений

В настоящее время разрабатываются подходы к коррекции возможных осложнений (артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и др.) с использованием изучения

генетических маркеров [40, 41]. Так, проведение немедикаментозной терапии и медикаментозного лечения ожирения, осложненного артериальной гипертензией, у детей без учета возможных полиморфных вариантов генов не всегда приводит к ожидаемому эффекту. В связи с этим актуально исследование панели патологических аллелей генов, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии, которое позволит подобрать персонализированную патогенетическую антигипертензивную терапию и предотвратить поражение органов-мишеней у детей с ожирением.

При выявлении патологических аллелей генов, отвечающих за избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ADD1: 1378 G>T, AGT: 521 C>T и AGT: 704 T>C, AGTR1: 1166 A>C и AGTR2: 1675 C>A, CYP11B2: -344 C>T), проводится терапия препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина, а при выявлении аллелей NOS3: -786 T>C, NOS3: 894 G>T назначается препарат, стимулирующий высвобождение оксида азота в эндотелии сосудов. При использовании этого метода в исследовании Т.В. Чубарова и соавт. у пациентов отмечены стабилизация артериального давления, замедление прогрессирования заболевания в дальнейшем [49].

С учетом вышеизложенного очевидно, что для профилактики и лечения ожирения необходим комплексный подход с проведением генетических исследований [50, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные молекулярно-генетических исследований с контролем наиболее часто встречающихся в популяции аллелей генов, предрасполагающих к развитию не только ожирения, но и метаболических осложнений, можно использовать для формирования конкретных групп высокого риска [41, 52–54]. Молекулярно-генетический тест может быть вспомогательным исследованием при необходимости назначения медикаментозной терапии ожирения. Он использовался во взрослой популяции [49], но у детей в связи с ограниченным назначением медикаментозной терапии он не находит широкого применения.

В ряде исследований полиморфизмов генов, связанных с ожирением, и их взаимодействия получены данные о неэффективности единого, шаблонного подхода к определению оптимальных рационов для пациентов с избыточной массой тела и ожирением [41, 50, 51], что обосновывает целесообразность персонализированного подхода.

Изучение полиморфизмов генов, участвующих в липидном обмене, генов регуляции пищевого поведения применимо для формирования персонализированных программ безопасного снижения массы, включающих индивидуальные диеты и физические нагрузки. Такой подход повышает комплаентность пациентов. Анализ молекулярно-генетических и метаболических профилей больных может стать частью профилактики кардиоваскулярных и эндокринных осложнений.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Пересецкая О.В. — сбор информации, ее анализ и интерпретация, подготовка черновика, редактирование и оформление, доработка исходного варианта рукописи; Козлова Л.В. — планирование обзора, анализ литературы, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, Ларионова В.И. — проверка критически важного интеллектуального содержания, консультирование по вопросам сбора и анализа информации, интерпретации информации, окончательное утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Peresetskaya, O.V. — collection, analysis and interpretation of information, preparation of the draft manuscript, editing and design, revision of the initial version of the manuscript; Kozlova, L.V. — planning of the review, literature review, verification of critical intellectual

content, final approval of the manuscript for publication; Larionova, V.I. — verification of critical intellectual content, consulting on collection and analysis of information, interpretation of information, final approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source


Все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.
All authors declared no financial support for the preparation of this manuscript.

Об авторах / About the authors

Пересецкая Ольга Владимировна / Peresetskaya, O.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 4001-6486. <https://orcid.org/0000-0003-4820-9658>. E-mail: olga_perec@inbox.ru
Козлова Людмила Вячеславовна / Kozlova, L.V. — профессор-консультант ОГБУЗ «СОДКБ», д. м. н., профессор. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Маршала Конева, д. 30В. eLIBRARY.RU SPIN: 2139-9395. <https://orcid.org/0000-0003-0625-2877>. E-mail: milkozlova@yandex.ru
Ларионова Валентина Ильинична / Larionova, V.I. — д. м. н., профессор кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN:1392-4001. <https://orcid.org/0000-0002-3128-8102>. E-mail: eye-grma@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gritskaya V., Novikova V. Obesity in children in the regions of Russia. *Российский педиатрический журнал (Russian Pediatric Journal)*. 2021;2(3):39. (in English). DOI: 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.205
- Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе. *Вопросы детской диетологии*. 2014;12(3):36–45. Gurova M.M. Epidemiology of obesity in children at the modern stage. *Pediatric Nutrition*. 2014;12(3):36–45. (in Russian)
- Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(2):126–35. Gritskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(2):126–35. (in Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135
- Bradfield J.P., Vogelesang S., Felix J.F., Chesi A. et al. A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity. *Hum. Mol. Genet.* 2019;28(19):3327–38. DOI: 10.1093/hmg/ddz161
- Panera N., Mandato C., Crudele A., Bertrando S. et al. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front. Endocrinol.* 2022;13:1006008. DOI: 10.3389/fendo.2022.1006008
- Vourdoumpa A., Paltoglou G., Charmandari E. The genetic basis of childhood obesity: a systematic review. *Nutrients*. 2023;15(6):1416. DOI: 10.3390/nu15061416
- Littleton S.H., Berkowitz R.I., Grant S.F.A. Genetic determinants of childhood obesity. *Mol. Diagn. Ther.* 2020;24(6):653–63. DOI: 10.1007/s40291-020-00496-1
- Dashti H.S., Miranda N., Cade B.E., Huang T. et al. Interaction of obesity polygenic score with lifestyle risk factors in an electronic health record biobank. *BMC Med.* 2022;20(1):5. DOI: 10.1186/s12916-021-02198-9
- King S.E., Skinner M.K. Epigenetic transgenerational inheritance of obesity susceptibility. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020;31(7):478–94. DOI: 10.1016/j.tem.2020.02.009
- Huang R.C., Melton P.E., Burton M.A., Beilin L.J. et al. Adiposity associated DNA methylation signatures in adolescents are related to leptin and perinatal factors. *Epigenetics*. 2022;17(8):819–36. DOI: 10.1080/15592294.2021.1876297
- Loos R.J.F., Yeo G.S.H. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat. Rev. Genet.* 2022;23(2):120–33. DOI: 10.1038/s41576-021-00414-z
- Mahmoud R., Kimonis V., Butler M.G. Genetics of obesity in humans: a clinical review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):11005. DOI: 10.3390/ijms231911005
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
- Bairqdar A., Shakhtshneider E., Ivanoshchuk D., Mikhailova S. et al. Rare variants of obesity-associated genes in young adults with abdominal obesity. *J. Pers. Med.* 2023;13(10):1500. DOI: 10.3390/jpm13101500
- West N.R., Dorling J., Thackray A.E., Hanson N.C. et al. Effect of obesity-linked FTO rs9939609 variant on physical activity and dietary patterns in physically active men and women. *J. Obes.* 2018;2018:7560707. DOI: 10.1155/2018/7560707
- Berná G., Oliveras-López M.J., Jurado-Ruiz E., Tejado J. et al. Nutrigenetics and nutrigenomics insights into diabetes etiopathogenesis. *Nutrients*. 2014;6(11):5338–69. DOI: 10.3390/nu6115338
- Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Молекулярно-генетические основы формирования ожирения и связанных с ним заболеваний у детей. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;19(1):48–54. Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A. Molecular-genetic basics formation of obesity and related diseases in children. *Medical Science and Education of Ural*. 2018;19(1):48–54. (in Russian)
- Loos R.J., Yeo G.S. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014;10(1):51–61. DOI: 10.1038/nrendo.2013.227
- Tung Y.C.L., Gulati P., Liu C.-H., Rimmington D. et al. FTO is necessary for the induction of leptin resistance by high-fat feeding. *Mol. Metab.* 2015;4(4):287–98. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.01.011
- Dastgheib S.A., Bahrami R., Setayesh S., Salari S. et al. Evidence from a meta-analysis for association of MC4R rs17782313 and FTO rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021;15(5):102234. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102234
- López-Rodríguez G., Estrada-Neria A., Suárez-Diéguez T., Tejero M.E. et al. Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: differences by sex and genetic ancestry. *Gene*. 2020;754:144840. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144840
- Yu K., Li L., Zhang L., Guo L. et al. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: a meta-analysis. *Gene*. 2020;733:144372. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144372
- Cataldi S., Costa V., Ciccodicola A., Aprile M. PPARγ and diabetes: beyond the genome and towards personalized medicine. *Curr. Diab. Rep.* 2021;21(6):18. DOI: 10.1007/s11892-021-01385-5
- Muntean C., Sasaran M.O., Crisan A., Banescu C. Effects of PPARγ and PPARGC1A gene polymorphisms on obesity markers. *Front. Public Health*. 2022;10:962852. DOI: 10.3389/fpubh.2022.962852
- Imaizumi T., Ando M., Nakatochi M., Yasuda Y. et al. Effect of dietary energy and polymorphisms in BRAP and GHRH on obesity and metabolic traits. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2018;12(suppl.2):S39–48. DOI: 10.1016/j.orcp.2016.05.004
- Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(2):7–13. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudinov Z.M., Grigorian O.N. Genetic predictors of obesity development. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(2):7–13. (in Russian). DOI: 10.14341/omet201627-13
- Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., Хромова Н.В. и др. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга. *Доктор.Ру*. 2018;8(152):20–4. Boyarinoва M.A., Rotar O.P., Kostareva A.A., Khromova N.V. et al. Association between the FTO gene rs9939609 polymorphism and metabolic health in obese patients living in St. Petersburg. *Doctor.Ru*. 2018;8(152):20–4. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24
- Ротарь О.П., Колесова Е.П., Мозучая Е.В., Бояринова М.А. и др. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2019;25(5):467–77. Rotar O.P., Kolesova E.P., Mochuchaya E.V., Boyarinoва M.A. et al. Genetic markers of the metabolic syndrome in the Russian population (based on the ESSE-RF study). *Arterial Hypertension*. 2019;25(5):467–77. (in Russian). DOI: 10.18705/1607-419H-2019-25-5-467-477
- Лапик И.А., Гаппарова К.М., Сорокина Е.Ю., Григорьян О.Н. Оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения

- полиморфизма RS9939609 гена FTO. Ожирение и метаболизм. 2017;14(4): 46–50. Lapid I.A., Gapparova K.M., Sorokina E.Yu., Grigoryan O.N. The evaluation of the effectiveness of diet therapy for obese patients basing on studying of the polymorphism rs9939609 of the FTO gene. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(4):46–50. (in Russian). DOI: 10.14341/OMET2017446-50
30. Sovio U., Mook-Kanamori D.O., Warrington N.M., Lawrence R. et al. Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. *PLoS Genet*. 2011;7(2):e1001307. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001307
 31. Мараховская Т.А., Алаа Хашим А.А., Амелина М.А., Лянгасова О.В. и др. Метаанализ ассоциации полиморфных вариантов генов FTO, LPL, LIPC, PON1 с риском развития ожирения у детей и подростков. Живые и биокосные системы. 2021;36. Marakhovskaya T.A., Alaa Hashim A.A., Amelina M.A., Lyangasova O.V. et al. Meta-analysis of the association of polymorphic variants of the FTO, LPL, LIPC, PON1 genes with the risk of obesity in children and adolescents. *Live and Bio-Abiotic Systems*. 2021;36. (in English). DOI: 10.18522/2308-9709-2021-36-5
 32. Алаа Хашим А.А., Бочарова О.В., Шкурят Т.П., Шкурят М.А. и др. Ассоциация полиморфизмов Ser447Ter гена LPL и rs9939609 гена FTO с ожирением у детей и подростков в популяции Ростова-на-Дону. Вестник Пермского университета. Серия Биология. 2021;2:119–27. Alaa Hashim A.A., Bocharova O.V., Shkurat T.P., Shkurat M.A. et al. Association of Ser447Ter polymorphisms of the LPL gene and rs9939609 of the FTO gene with obesity in children and adolescents in the Rostov-on-Don population. *Bulletin of Perm University. Biology*. 2021;2:119–27. (in Russian). DOI: 10.17072/1994-9952-2021-2-119-127
 33. Баирова Т.А., Шенеман Е.А., Ивлева К.Д., Рычкова Л.В. Взаимосвязь полиморфизма rs9939609 гена FTO с клинико-метаболическими параметрами у девочек с разной топографией жировоголожения: пилотное исследование. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021;100(2):211–18. Bairova T.A., Sheneman E.A., Ivleva K.D., Rychkova L.V. Interrelation of rs9939609 polymorphism of the FTO gene with clinical and metabolic parameters in girls with different fat deposition topography: a pilot study. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2021;100(2):211–18. (in Russian)
 34. Shahid A., Rana S., Saeed S., Imran M. et al. Common variant of FTO gene, rs9939609, and obesity in Pakistani females. *Biomed. Res. Int*. 2013;2013:324093. DOI: 10.1155/2013/324093
 35. Yang W., Kelly T., He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol. Rev*. 2007;29:49–61. DOI: 10.1093/epirev/tmx004
 36. Шарфетдинов Х.Х., Юдошкин А.В., Плотнокова О.А. Роль генетических факторов в развитии метаболического синдрома. Вопросы диетологии. 2016;6(4):29–35. Sharafetdinov Kh.Kh., Yudochkin A.V., Plotnikova O.A. The role of genetic factors in the development of metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016;6(4):29–35. (in Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2016-4-29-35
 37. Хасанова К.Б., Медведева М.С., Валева Е.В., Родыгина Ж.А. и др. Роль полиморфизма rs1801282 гена PPARG в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):266–70. Khasanova K.B., Medvedeva M.S., Valeeva E.V., Rodygina Zh.A. et al. The role of the rs1801282 PPARG polymorphic marker in the prediction and choice of carbohydrate metabolism disorders management: a review. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):266–70. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201672
 38. Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Киреева В.В., Апарцин К.А. Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017;1:5–9. Lifshits G.I., Koch N.V., Kireeva V.V., Apartsin K.A. Some molecular genetic mechanisms of the obesity and metabolic syndrome. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2017;1:5–9. (in Russian)
 39. Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Связь носительства полиморфизма гена PPARG с ранним дебютом ожирения у детей. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018;15(1):42–7. Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A. Impact of PPARG (Pro12Ala) polymorphism on early debut of obesity in children. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2018;15(1):42–7. (in Russian). DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-42-47
 40. Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Полиморфизм генов PPARG (P12A), APOA1 (G75A) и APOE (C112A и A158C) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай — контроль». Вопросы современной педиатрии. 2018;17(4):307–15. Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A. Polymorphism of PPARG (P12A), APOA1 (G75A), and APOE (C112A and A158C) genes in children with obesity and arterial hypertension: a case-control study. *Current Pediatrics*. 2018;17(4):307–15. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1924
 41. Позожва А.В., Сорочкина Е.Ю., Батурич А.К., Пескова Е.В. и др. Разработка системы диагностики и алиментарной профилактики нефункционных заболеваний. Альманах клинической медицины. 2015;специальный выпуск:1:67–74. Pogozheva A.V., Sorokina E.Yu., Baturin A.K., Peskova E.V. et al. The development of diagnostics and alimentary prevention system of non-communicable diseases. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;suppl.1:67–74.
 42. Neeha V.S., Kint P. Nutrigenomics research: a review. *J. Food Sci. Technol*. 2013;50(3):415–28. DOI: 10.1007/s13197-012-0775-z
 43. Smart M., Dedoussis G., Louizou E., Yannakoulia M. et al. APOE, CETP and LPL genes show strong association with lipid levels in Greek children. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2010;20(1):26–33. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.02.005
 44. Phillips M. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. *IUBMB Life*. 2014;66(9):616–23. DOI: 10.1002/iub.1314
 45. Kypreos K.E., Li X., van Dijk K.W., Havekes L.M. et al. Molecular mechanisms of type III hyperlipoproteinemia: the contribution of the carboxy-terminal domain of ApoE can account for the dyslipidemia that is associated with the E2/E2 phenotype. *Biochemistry*. 2003;42(33):9841–53. DOI: 10.1021/bi0271796
 46. Niu W., Qi Y., Qian Y., Gao P. et al. The relationship between apolipoprotein E e2/e3/e4 polymorphisms and hypertension: a meta-analysis of six studies comprising 1812 cases and 1762 controls. *Hypertens. Res*. 2009;32(12):1060–6. DOI: 10.1038/hr.2009.164
 47. Stoumpos S., Hamodrakas S., Anthopoulos P., Bagos P. The association between apolipoprotein E gene polymorphisms and essential hypertension: a meta-analysis of 45 studies including 13 940 cases and 16 364 controls. *J. Hum. Hypertens*. 2012;27(4):245–55. DOI: 10.1038/jhh.2012.37
 48. Щербакоева М.Ю., Синицын П.А., Порядина Г.И., Хмырова А.П. и др. Генетические основы формирования обменных нарушений у детей с ожирением. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011;4:26–31. Scherbakova M.Yu., Sinityn P.A., Poryadina G.I., Khmyrova A.P. et al. Genetic foundations of metabolic disorders formation in children with obesity. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2011;4:26–31. (in Russian)
 49. Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Батищева Г.А., Жданова О.А. и др. Характеристика уровня артериального давления у детей с различной массой тела. Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):27–34. Chubarov T.V., Peterkova V.A., Batischeva G.A., Zhdanova O.A. et al. Characteristics of blood pressure level in children with different body weight. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):27–34. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12721
 50. Колесникова И.С., Холяндра И.С., Кушнаренко В.С., Пантелеева Н.В. и др. Генетическое тестирование как инструмент профилактики и лечения ожирения. Вестник терапевта. 2023;3(58). Kolesnikova I.S., Koshnarenko V.S., Panteleeva N.V. et al. Genetic testing as a tool for obesity prevention and therapy. *Therapist's Bulletin*. 2023;3(58). (in Russian). URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/geneticheskoe-testirovaniye-kak-instrument-profilaktiki-i-lecheniya-ozhireniya/> (дата обращения — 13.02.2024).
 51. Валева Ф.В., Медведева М.С., Хасанова К.Б., Турцева Т.С. и др. Изменение показателей состава тела в зависимости от полиморфизма rs1801282 гена PPARG у пациентов с различными вариантами терапии ранних нарушений углеводного обмена. Медицинский вестник Юга России. 2021;12(4):27–33. Valeeva F.V., Medvedeva M.S., Khasanova K.B., Turtseva T.S. et al. Changes in body composition depending on the rs1801282 PPARG polymorphism in patients with different variants of treatment of early carbohydrate metabolism disorders. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(4):27–33. (in Russian). DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-27-33
 52. Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2014;10:53–7. Koch N.V., Lifschitz G.I., Voronina E.N. Approaches to the lipid metabolism genes polymorphism analysis in screening for atherosclerosis risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;10:53–7. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-53-057
 53. Fatima M.T., Ahmed I., Fakhro K.A., Akil A.S.A. Melanocortin-4 receptor complexity in energy homeostasis, obesity and drug development strategies. *Diabetes. Metab. 2022;24(4):583–98*. <https://doi.org/10.1111/dom.14618>
 54. Галиева М.О., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Артюшин А.В. и др. Роль генетических факторов в прогнозировании результатов фармакологического лечения ожирения на примере сибутрамина — ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина. Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):21–6. Galieva M.O., Troshina E.A., Mazurina N.V., Artushin A.V. et al. The role of genetic factors in predicting results of obesity treatment with sibutramine — serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(4):21–6. (in Russian). DOI: 10.14341/omet2016421-26 

Поступила / Received: 14.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 25.03.2024