

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ  
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

*На правах рукописи*

**Шенеман Екатерина Алексеевна**

**КЛИНИКО – МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО – ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТИПОВ ЭКЗОГЕННО -  
КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕВОЧЕК  
ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА**

14.01.08 - педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Д.м.н., проф. РАН Рычкова Любовь Владимировна

Д.м.н. Баирова Татьяна Ананьевна

**ИРКУТСК – 2018**

## Содержание

<b>Введение</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. Современные представления об ожирении у детей и подростков (обзор литературы)</b> .....	11
1.1. Эпидемиология и классификация ожирения.....	11
1.2. Основные факторы риска, влияющие на формирование и поддержание ожирения в подростковом возрасте.....	14
1.2.1. Влияние перинатальных факторов на развитие ожирения в подростковом возрасте.....	15
1.2.2. Роль эмоционально – личностных особенностей в развитии ожирения.....	17
1.2.3. Роль питания в развитии ожирения.....	19
1.2.4. Роль семьи в развитии ожирения.....	21
1.2.5. Влияние генетических факторов .....	23
1.2.5.1. Вклад полиморфизмов rs9939609, rs1421085, rs8050136 гена FTO в развитие ожирения.....	23
1.2.5.2. Вклад полиморфизмов rs1137101, rs1137100 гена LEPR в развитие ожирения .....	29
1.3. Метаболические аспекты ожирения у детей.....	31
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы обследования</b> .....	35
2.1. Клинико-anamnestический метод.....	37
2.2. Клинико-генеалогический метод.....	38
2.3. Определение основных биохимических показателей.....	38
2.4. Оценка гормонального профиля.....	39
2.5. Молекулярно-генетические методы.....	40
2.6. Психодиагностические методы исследования.....	42
2.7. Оценка пищевого статуса.....	44
2.8. Статистические методы исследования.....	45
<b>ГЛАВА 3. Клиническая характеристика девочек с экзогенно - конституциональным ожирением и группы контроля</b> .....	46
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика девочек, страдающих ожирением и с нормальной массой тела.....	46
3.1.1. Характеристика ante – , интра – и постнатального периодов.....	46
3.1.2. Основные антропометрические показатели .....	48
3.2. Оценка показателей углеводно – жирового обмена и особенностей гормонального статуса у девочек – подростков, страдающих ожирением .....	50
3.2.1 Оценка углеводного и липидного обменов .....	50
3.2.2 Оценка гормонального статуса .....	52
3.3. Особенности потребления основных компонентов питания у девочек с ожирением и их взаимосвязь с антропометрическими и метаболическими показателями.....	54
3.4. Эмоционально – личностные особенности девочек с ожирением...	58

<b>ГЛАВА 4. Сравнительная характеристика девочек с андронидным и гиноидным типом ожирения.....</b>	<b>67</b>
4.1. Клинико - лабораторная характеристика девочек в зависимости от типа ожирения.....	68
4.2. Особенности потребления основных компонентов питания у девочек в исследуемых группах.....	76
4.3. Эмоционально - личностные особенности у девочек в исследуемых группах .....	80
4.4. Роль наследственного фактора и его вклад в развитие ожирения у девочек в исследуемых группах .....	85
4.5. Роль психологического консультирования у девочек с андронидным типом ожирения и с отягощенным семейным анамнезом.....	90
4.6. Вклад полиморфных локусов <i>FTO</i> и <i>LEPR</i> в формирование фенотипа ожирения у девочек подросткового возраста.....	95
4.6.1. Сравнительная характеристика распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена <i>FTO</i> .....	95
4.6.2. Сравнительный анализ антропометрических и метаболических параметров у девочек изучаемых выборок - носителей разных генотипов полиморфных локусов гена <i>FTO</i> .....	99
4.6.3. Сравнительная характеристика распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена <i>LEPR</i> .....	108
4.6.4. Сравнительный анализ клинико - метаболических параметров и основных показателей питания у девочек изучаемых выборок - носителей разных генотипов полиморфных локусов гена <i>LEPR</i> .....	112
<b>ГЛАВА 5. Предикторы формирования андронидного и гиноидного типа ожирения у девочек подросткового возраста.....</b>	<b>121</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>125</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>131</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>133</b>
<b>Список основных сокращений.....</b>	<b>134</b>
<b>Список использованных источников.....</b>	<b>135</b>
<b>Приложение .....</b>	<b>164</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

В течение последних трех десятилетий распространенность ожирения неуклонно растет как мире, так и в России: если в 2008 году Россия находилась на 19-м месте в рейтинге самых полных наций мира (ООН), то в 2014 году заняла 4-е место (Национальный исследовательский центр «Здоровое питание»).

Особое беспокойство вызывает ожирение у детей и подростков, так в 2016г. 340 миллионов детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет страдали избыточным весом или ожирением (по данным ВОЗ). За последние 10 лет возросла распространенность ожирения и в Сибири, рост среди подростков увеличился в 2,6 раза. Подростковое ожирение определяется не только ростом распространенности заболевания, но и высокой вероятностью его перехода в последующие периоды жизни (Колесникова Л.И., 2005г).

В настоящее время особо актуальна данная проблема для девочек, подросткового возраста, в связи с тем, что патологическое увеличение объема жировой ткани выходит далеко за рамки сугубо эстетической проблемы, но и является причиной развития заболеваний репродуктивной системы (Ковалева Ю.В. 2014).

В структуре ожирения ведущее положение занимает экзогенно – конституциональная форма, удельный вес которой составляет 75 - 97% от общего числа больных, среди подростков данная форма преобладает у девочек (Н.Н. Миняйлова, 2001).

Учитывая, мультифакториальность экзогенно – конституционального ожирения, выделяют основные предикторы для подросткового возраста, такие как гиподинамия, дисбаланс энергетического обмена, отягощенный семейный анамнез, психоэмоциональное напряжение. Все эти факторы являются пусковыми механизмами в реализации данного заболевания, однако от 25 до 70% в развитии ожирения принимают участие генетические детерминанты. Гены – кандидаты

оказывают аддитивный эффект и взаимодействуя с выше перечисленными факторами могут приводить к увеличению ИМТ (Razquin C, 2011).

Экзогенно – конституциональное ожирение связано с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Однако стоит заметить, что выраженность клиничко – метаболических, гормональных и психологических изменений определяется не только количеством жировой ткани, но и топографией жиросотложения (И.И. Дедов, 2004г).

Особый интерес выявляется к андрондному типу ожирения, поскольку именно этот тип является частой причиной развития таких заболеваний, как сахарный диабет, метаболический синдром, заболевания кардиоваскулярной системы, а также в дальнейшем приводит к ановуляторному бесплодию и невынашиванию беременности. Гиноидное ожирение рассматривают преимущественно как косметическая и эстетическая проблема, так как нарушений углеводно – жирового обмена в начале заболевания не выявляется.

В целом отсутствие комплексных исследований, отражающих коморбидность соотношения расстройств пищевого рациона с эмоционально – личностными факторами и молекулярно-генетическими предикторами в формировании андрондного и гиноидного типов экзогенно – конституциональной формы ожирения обусловило актуальность обсуждаемой проблемы. Выявление данных соотношений позволит осуществлять не только прогноз заболеваний, но и разработать профилактические мероприятия.

В связи с вышеизложенным, **целью исследования** явилось установление клиничко-метаболических, молекулярно-генетических и психологических особенностей у девочек подросткового возраста с разными типами экзогенно-конституционального ожирения для обоснования дифференцированного подхода к диагностике и коррекции данного заболевания.

Для решения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Дать сравнительную характеристику клиничко-анамнестическим и метаболическим показателям у девочек подросткового возраста с

гиноидным и андронидным типами экзогенно-конституционального ожирения.

2. Провести сравнительный анализ основных компонентов питания у девочек подросткового возраста в зависимости от типа ожирения и выявить взаимосвязь особенностей питания со значимыми клиническими и метаболическими показателями.
3. Определить особенности эмоционально-личностного состояния у девочек с разными типами экзогенно – конституционального ожирения.
4. Оценить прогностическую значимость тестирования полиморфных локусов генов FTO и LEPR в формирование морфотипа ожирения и ассоциированных с ними состояний у девочек подросткового возраста.
5. На основании полученных данных систематизировать и предложить дополнительные критерии дифференциальной диагностики и коррекции разных типов ожирения и связанных с ними компонентов метаболических нарушений у девочек подросткового возраста.

### **Научная новизна**

Семейная отягощенность по ожирению является фактором риска ранней реализации экзогенно – конституционального ожирения по абдоминальному типу у девочек подросткового возраста.

Клиническим предиктором ранних нарушений углеводного, липидного обменов и энергетического обмена в виде дислипидемии у девочек – подростков с экзогенно-конституциональным ожирением является характер мобилизации жировых депо по андронидному типу.

Установлено, что у девочек с ожирением наиболее значимой психологической чертой является повышенная гипертимность в виде эмоциональной незрелости и отсутствия критики к своему состоянию, в большей степени выраженности при андронидном типе с наследственной отягощенностью по первой степени родства.

Определены молекулярно – генетические факторы риска формирования ассоциированных с ожирением метаболических нарушений у девочек –

европеоидов подросткового возраста с андроидным и гиноидным морфотипами ожирения.

Показаны прогностические критерии развития андроидного типа ожирения: гипертимность, наличие ожирения у отца, уровень глюкозы через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста, C – пептид; критериями гиноидного типа ожирения являются - наличие ожирения у отца, носительство AA - генотипа rs8050136 гена FTO и гипертимность.

Применение психологического консультирования у девочек – подростков с андроидным типом ожирения, способствует повышению самоуверенности, самоотношению и самопринятию, а также снижению самообвинения в зависимости от длительности заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Практическое значение имеет определение эмоционально – личностных особенностей, рациона питания, показателей углеводно – жирового и гормонального обмена у девочек – подростков в зависимости от типа распределения жировой ткани, а также с учетом семейной отягощенности по ожирению в первой линии родства.

Практическую и теоретическую значимость имеет выявление генетических детерминант, а именно полиморфизмов rs9939609, rs1421085, rs8050136 гена FTO и rs1137101, rs1137100 гена LEPR, ассоциированных с клинико - метаболическими показателями в зависимости от типа ожирения.

Полученные данные о факторах прогностически неблагоприятных в отношении прогрессирования ожирения у девочек – подростков могут быть использованы для выявления риска развития данного заболевания, а также для проведения целенаправленной индивидуальной профилактики.

Комплексное соотношение изучаемых предикторов ожирения позволят расширить представления о течение заболевания не только на уровне здравоохранения, но и в педагогическом процессе.

## **Методология и методы исследования**

Использованы следующие методы: клинико-анамнестический, включающий в себя оценку основных антропометрических показателей (вес, рост, sds ИМТ, ОТ, ОБ и % жировой ткани) и анализ перинатальных факторов; клинико-генеалогический анализ с оценкой наследственной отягощенности первой степени родства (отец, мать) и национальной принадлежности до третьего поколения; биохимический анализ крови (липидограмма I уровня, сывороточная глюкоза, гликированный Нв, ПГТТ); гормональный спектр крови (инсулин, лептин, ТТГ, Т4св, пролактин, ФСГ, ЛГ); молекулярно – генетический анализ. Проводились оценка пищевого статуса и психологические метод исследования. Указанные методы были применены при обследовании 258 девочек подросткового возраста. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе исследования и обработанных современными методами статистики.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. У девочек подросткового возраста прогностически неблагоприятным является андронидный тип ожирения ассоциированный с нарушениями углеводного (гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности), липидного (формирование проатерогенной гиперхолестеринемии), энергетического (гиперлептинемия) обменов; с отягощенной наследственностью I степени родства (мать и отец) и с эмоционально – личностными особенностями (гипертимность).
2. Прогностически значимыми факторами риска нарушений углеводного обмена являются полиморфизмы rs9939609 и rs8050136 гена FTO у девочек с висцеральным типом жирового отложения; фактором риска нарушения энергетического обмена в виде дислептинемии - синонимичные замены в гене LEPR - rs1137100 и rs1137101 вне зависимости от типа ожирения.

## **Степень достоверности**

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом исследований, выполненных с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка



полученных результатов проведена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

### **Апробация результатов**

Материалы диссертации представлены и обсуждены на расширенном заседании ученого совета ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Основные результаты диссертационной работы представлены на научно-практических конференциях: XI Байкальская межрегиональная научно - практическая конференция "Психосоматические, соматоформные и аффективные расстройства в клинической практике", (Иркутск, 2016г); Межрегиональная научно - практическая конференция молодых ученых "Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии", (Иркутск, 2016г); XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», (Москва, 2016г); 28<sup>th</sup> International Congress of Pediatrics, (Vancouver, Canada 2016г); XII Байкальская межрегиональная научно – практическая конференция «Психосоматическая медицина и сердечно – сосудистые болезни», (Иркутск, 2017г); 8th Europaediatrics Congress, (Bucharest, Romania, 2017г); 27<sup>th</sup> Congress of the European Childhood Obesity Group, ECOG, (Rome, Italy, 2017); Euro Prevent Congress (Ljubljana, Slovenia, 2018г).

### **Личное участие автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, обработке и интерпретации полученных данных, апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста диссертации.

### **Публикации:**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работы, в том числе 3 публикации в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Объем и структура диссертации:**

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками и 36 таблицами и состоит из введения, обзора

литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка сокращений и списка литературы. Список цитированной литературы включает 274 источников, из них 71 отечественных и 203 зарубежных.

## ГЛАВА 1

### Современные представления об ожирении у детей и подростков (обзор литературы)

#### 1.1 Эпидемиология и классификация ожирения

За последнее десятилетие в Российской Федерации наблюдается рост социально-значимых заболеваний. Среди них важное место занимает – ожирение, которое является – хроническим, рецидивирующим, многофакторным нейрорповеденческим заболеванием, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья (American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Updates to the 2014-2015).

Четверть населения экономически развитых стран мира имеет массу тела, превышающую норму, а число людей с избыточной массой тела увеличивается на 10% каждые 10 лет (Суплотова Л.А. 2011; Landsberg, L. 2013). По данным ВОЗ в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 миллионов страдали ожирением. Анализируя мировые и российские литературные данные, выявлено, что женская часть населения, страдающая избыточным весом и ожирением превалирует над мужским (по данным ВОЗ от 2010г). Так, например, в странах Западной Европы и США, являющиеся лидерами распространенности ожирения, женщины страдают чаще, и ожирение у них выражено больше. А в США и Великобритании увеличивается с 8 до 32,5% при низком социально-экономическом уровне и от 0 до 12 % – при высоком уровне (Livingstone B, 2000).

Параллельно с увеличением числа случаев ожирения у взрослых с каждым годом увеличивается количество случаев ожирения у детей (De Onis M. 2015). К 2016 году численность детей раннего возраста (0-5 лет), имеющих избыточный вес или ожирение, в мире увеличилась до 41 миллиона; а у детей и подростков от 5 до 19 лет – до 340 миллионов (по данным ВОЗ). Детское и подростковое

ожирение определяется не только ростом распространенности заболевания, но и высокой вероятностью его перехода в последующие периоды жизни. Так, при манифестации ожирения в возрасте до 4 лет, выявленный риск сохранения данного заболевания во взрослом периоде составляет 20%, а при дебюте в подростковом возрасте - увеличивается до 80% (Bhargava, 2004). Согласно предоставляемой информации (Boguslava Heart Study; 2006, 2009) трекинг массы тела в онтогенезе выявил следующие закономерности: при наличии избыточной массы тела и ожирения у детей до 10 лет переход данного заболевания во взрослый этап жизни составил 59% и 87% соответственно. У подростков с диагнозом ожирение – 90% вероятности ожирения во взрослом возрасте.

В настоящее время особо актуальна данная проблема для девочек, подросткового возраста, в связи с тем, что патологическое увеличение объема жировой ткани выходит далеко за рамки сугубо эстетической проблемы, но и является причиной развития заболеваний репродуктивной системы (Mumbly HS, 2011; Ковалева Ю.В., 2014). По данным HBSC, в Российской Федерации с 2002 по 2014г число девочек, подросткового возраста с ожирением, увеличилось в 4 раза. (Naug E, 2009). А при наблюдении с 1985 по 1987 гг. девушек, подросткового возраста с ожирением, через 15 лет данный диагноз сохранялся в 83 % случаев и прогрессировал в 61 % наблюдений. При этом у абсолютного большинства были диагностированы проблемы в репродуктивной сфере (Самойлова Ю. Г. 2009). В подростковом возрасте выявлены следующие изменения: раннее наступление менархе, отклонения в порядке появления половых признаков и нарушения менструального цикла (P.W.Chung, 2011; Seif, M.W., 2015; Talmor A, 2014). Так, в исследовании L.Zhai (2015г) почти у 30% девочек с ожирением наблюдалось ускоренное половое созревание, а в исследовании Н. Bratkeetall (2017г) отмечен риск развития ранних менархе.

Медико-социальное значение проблемы ожирения определяется не только его растущей распространенностью, но и тяжестью осложнений. Детское ожирение влечет за собой как краткосрочные, так и долгосрочные неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья.

Согласно классификации, включают в себя: нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность); жировой гепатоз и стеатогепатит, как наиболее часто встречающиеся у детей состояния; дислипидемия; артериальная гипертензия; сахарный диабет 2-го типа; ускоренное половое развитие; гинекомастия; синдром гиперандрогении; синдром апноэ; нарушения опорно-двигательной системы (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков, Москва, 2013г).

Учитывая мультифакториальность данного заболевания, детское ожирение трудно систематизировать и классифицировать, поэтому на сегодняшний день во всем мире отсутствует единая патогенетическая классификация.

Критерии ожирения у детей чаще определяются по стандартному отклонению индекса массы тела (SDS — standard deviation score). В них учитываются не только рост, масса тела, но также пол и возраст ребенка. С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей и подростков определяется как  $+2,0$  SDS ИМТ.

По этиологическому фактору ожирение делят на следующие типы: конституционально-экзогенное, гипоталамическое, ожирение при нейроэндокринных заболеваниях, ятрогенное, моногенное и синдромальное ожирение. 98 – 99% всех случаев составляет экзогенно – конституциональное ожирение, которое связано с дисбалансом энергетического обмена на фоне наследственности и гиподинамических процессов.

Принципиальное значение имеет не только факт наличия ожирения и его степени, но и характер распределения жира. В связи с этим выделяют гиноидное и андроидное (висцеральное) ожирение. Еще в 1947 году J. Vague описал два типа отложения жира, обратив внимание на то, что андроидный тип наиболее опасен, так как даже минимальный избыток жира на животе и в брюшной полости вносит наибольший вклад в создание метаболического дисбаланса, тем самым подчеркнув значение топографии жировой ткани в организме в развитии заболеваний, связанных с ожирением.

Несмотря на рост заболеваемости, тяжесть течения и осложнения данного заболевания, недостаточно изучены предикторы, определяющие предрасположенность к ожирению. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение маркеров прогнозирования ожирения, особенно в детском возрасте (EASD, 2014; WHO, 2013).

## **1.2 Основные факторы риска, влияющие на формирование и поддержание ожирения в подростковом возрасте**

Концепция факторов риска или предикторов это возможность установления ассоциаций между патологическим процессом и анализируемыми признаками, с последующим выделением наиболее диагностически значимых, на основании выявления взаимосвязи. Определение факторов риска позволяет предупредить неблагоприятное воздействие и охарактеризовать обстоятельства, которые в совокупности снижают резистентность детского организма и нарушают его развитие в онтогенезе. Факторы риска определяют предрасположенность и подверженность к данному патологическому процессу при появлении причинных агентов.

В общем, не подлежит сомнению положение о том, что развитие заболевания, а ожирение не является исключением, в значительной мере зависит от комплекса предрасполагающих и причинных факторов риска.

Регуляция уровня ИМТ - многофакторная физиологическая функция, зависящая от интегративной деятельности таких систем как вегетативная нервная система, эндокринная, сердечно - сосудистая. Многообразное количество факторов, определяющих уровень ИМТ у детей и подростков, можно разделить на две большие группы: а именно, эндогенные (наследственность, пол, возраст, вес, рост, личностные особенности и т.п.) и экзогенные (психоэмоциональное напряжение, гиподинамия, особенности питания и т.п.). Учитывая частый синергизм данных факторов, выделяют экзогенно – конституциональную форму ожирения, удельный вес которой составляет 75 - 97% от общего числа больных (Н.Н. Миняйлова, 2001).

## **1.2.1 Влияние перинатальных факторов на развитие ожирения в подростковом возрасте**

Как известно, одним из главных механизмов накопления избыточной массы тела является энергетический дисбаланс (Аметов, 2012; Стародубова, А.В., 2014; С. Сыч, 2014; St-Onge, 2011). Однако все чаще встает вопрос о программировании энергетического баланса. Влияние на дебют и дальнейшее развитие ожирения оказывают факторы внутриутробного периода, а также начальный период жизни ребенка. Одними из активно изучаемыми факторами являются: вес и характер питания матери во время беременности, антропометрические показатели ребенка при рождении и длительность грудного вскармливания (А.В. Витебская, 2010г.; WooBaidal J.A., 2016). Стоит также заметить, что они не являются прямой причиной развития ожирения, а только увеличивают будущую восприимчивость к данному заболеванию (Tamashiro KL, 2010).

Отмечено, что ожирение у детей возрастает до 18,5%, при наличии у матери ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> (Strauss RS, 1999). В исследовании Hivert et al. (2016г) выявлено, что не только степень ИМТ матери играет роль в развитии ожирения у детей, но и период времени, когда было диагностировано ожирение у матери. Так, у детей, матери которых имели лишний вес до момента зачатия, риск развития ожирения выше, нежели у матерей с ожирением, которое дебютировало во время беременности.

По результатам многолетних наблюдений, выявлено, что питание матери во время беременности, путем изменения уровня метаболизма и изменение транскрипции генов, также влияет на ИМТ ребенка (Knudsen V, 2013; Wu G, 2012; Yin J, 2012). Так в исследовании Del Curto H с соавт (2013г) в экспериментах на мышцах показано, что переедание жирной пищи ассоциировано с модификацией гистонов гена Pck1, что приводит к стимуляции процессов глюконеогенеза и увеличению концентрации глюкозы. А экспериментальные данные на овцах продемонстрировали негативное влияние ожирения на процессы плацентарного миогенеза, ангиогенеза и увеличения экспрессии гена лептина (Del Curto H, 2013). Однако, с другой стороны, Shapiro et al. (2016г) обнаружили связь между

недостаточным поступлением питательных веществ матери во время беременности и высоким риском неонатального ожирения у ребенка. Эта ассоциация связана прежде всего с воздействием на жировой обмен новорожденных (Fields D.A., 2012). Поэтому как недостаточное питание, так и избыточное по калорийности и количеству жиров, может как ускорить, так и замедлить риск развития ожирения у детей.

Нарушение маточно-плацентарного кровообращения, гипоксия, стресс и анемия приводят к задержке развития плода, что, согласно теории «экономного фенотипа», способствует ряду метаболических преобразований в организме и нарушению липидного обмена (Нетребенко О.К., 2011; Бердышева О.И., 2012). Сопутствующие заболевания, течение беременности, характер родоразрешения (J.R. Bernardi, 2015; Kuhle S., 2015), высокая (свыше 4000г) или низкая масса тела (менее 2500г) (Миняйлова Н.Н., 2010; Y. Zhao, 2012.; R. Ye, 2010), а также множество других факторов служат предикторами развития избытка массы тела. Так, например, проведенный мета – анализ свидетельствует о том, что оперативные роды связаны с риском избыточной массы тела у ребенка (Li H.T., 2013). Исследуя 22.068 детей в проспективном когортном исследовании, выявлено, что кесарево сечение было связано с увеличением риска развития ожирения у детей в 45% случаев (Yuan C., 2016).

Роль грудного вскармливания также велика. В ряде исследований было выявлено, что грудное вскармливание в первые 6 месяцев снижает риск развития ожирения у детей раннего возраста в 2 раза. (Kalies H., 2005г; Vogen D.L., 2004). Также данные мета-анализа показали, что грудное вскармливание было связано с 13% снижением избыточной массы тела и ожирения (Horta V.L., 2015). А Harder et al. (2005г) в своем исследовании обнаружили, что каждый дополнительный месяц грудного вскармливания в 4% случаев привело к уменьшению риска развития ожирения. В отличие от искусственного вскармливания, грудное молоко имеет сбалансированность по всем компонентам, тем самым формирует генетически обусловленный тип метаболизма. В искусственных смесях часто присутствует избыток белка, тем самым может провоцировать секрецию ИФР-1 в адипоцитах,



стимулировать их деление и в дальнейшем у детей наблюдается более высокий уровень ИМТ (Hörnell A, 2013).

Таким образом, проведенные исследования подтверждают роль перинатальных факторов в развитие ожирения у детей, однако точные механизмы требуют дальнейшего исследования.

### **1.2.2 Роль эмоционально – личностных особенностей в развитии ожирения**

Подростковый возраст по мнению многих зарубежных и отечественных авторов, является противоречивым и критическим этапом развития личности. Личностные особенности, связанные с ответственностью, рефлексивностью, мотивацией, целостностью Я, закладываются именно в подростковом возрасте (Божович Л.И., 2008). Данный период характеризуется прохождением подростком сложного пути развития, все это происходит посредством внутренних конфликтов, причем, подростку свойственно конфликтовать не только с другими, но и самим собой, посредством внешних психологических и эмоциональных срывов.

Эмоциональные переживания или стресс в раннем детском и подростковом возрасте могут бессознательно запустить механизм развития ожирения как в данном возрасте, так и в более зрелом. Так почти 8% подростков с ожирением имеют диагноз депрессия, а 25% отмечают наличие тревожного состояния (Божович Л.И., 1995; Kessler RC, 2005).

Существует множество исследований и наблюдений взаимосвязи ожирения и депрессивного синдрома. Объясняется это взаимосвязь нейроэндокринными процессами, посредством воспалительных цитокинов, дисрегуляция которых встречается как при ожирении, так и при развитии депрессии (Nryhorczuk C, 2013; Guedes EP, 2013; Pan A, 2012; Luppino FS, 2010). Так, в Италии при обследовании 148 детей с ожирением (79 девочек и 69 мальчиков; средний возраст  $8,9 \pm 1,23$  года) выявлен значительно высокий уровень депрессивных симптомов по сравнению с детьми с нормальным весом (Esposito M, 2014). Далее в Корее было исследовано 2305 детей, где также отмечена положительная корреляция между ожирением и депрессивным состоянием (Park SM, 2009).

Однако существуют исследования, где данная взаимосвязь не выявлена. Так, в межсекционном исследовании Abdulmoein E. с соавт (2016г), проводимом в Саудовской Аравии, не было выявлено существенной корреляции между ИМТ и эмоциональными проблемами у 281 ребенка в возрасте от 2 до 18 лет (девочки: 130, мальчики: 151). Аналогичные результаты, выявлены в бразильском исследовании, где у 50 детей, не было обнаружено корреляции между индексом массы тела с депрессивными ( $r = 0,01$ ;  $p = 0,94$ ) и с тревожными симптомами ( $r = -0,15$ ,  $p = 0,27$ ) (Guedes EP, 2013).

Противоречивость результатов отечественных и зарубежных исследований в этой области объясняется несоответствием между фактическим избыточным весом подростка и воспринимаемым. Данное восприятие возникает вследствие глобализации проблем ожирения и принятие избыточной массы тела за норму среди всего населения, кроме того очень часто дети и подростки принимают точку зрения своих родителей (Robinson E., 2017). Так, в исследовании проводимом в Бонайре, было обследовано 1029 детей в возрасте 10-14 лет, из них 37% не обращали внимания, что страдают избыточным весом (JoanaKistvanHolthe, 2017). В 2010 году в 24 странах Европы и Северной Америки были исследованы 229.614 детей, где 19% мальчиков и 36% девочек с избыточным весом и ожирением недооценивали свой вес (Quick V, 2014). В Пуэрто-Рико 59% детей с избыточным весом, включая ожирение, неправильно оценили свой вес (Manios Y, 2015). В США, эти показатели были еще выше: 76% избыточной массы тела (включая ожирение) не имели реалистичного образа своего тела (Sarafrazi N, 2014). Тем самым, изложенная статистика еще раз напоминает, что подростки в силу незрелости своих эмоционально – личностных особенностей не всегда могут адекватно оценивать свое состояние. Так, в одном из исследований было выявлено, что девочки подросткового возраста, страдающие избыточным весом, чаще отрицали и вытесняли данную проблему, тем самым не допускали в свое сознание психотравмирующих мыслей. В их случае это проявления ожирения (Бобровский А. В., 1998). Существует и другая когорта людей, которые имеют

очень властный характер и высокую самооценку, тем самым не акцентируют внимание на своей проблеме избыточного веса (Старшенбаум, 2006).

Не всегда тревожные состояния и проявления депрессивного синдрома наблюдаются у людей в дебюте ожирения. По результатам исследования (Becker et al., 2001), где оценивалась распространенность психических расстройств в течение всей жизни в зависимости от индекса массы тела, выявлено что тревожные состояния и психические расстройства детского возраста нарастают с каждым увеличением ИМТ. Поэтому при оценке психологического статуса детей раннего и подросткового возраста, не всегда можно выявить те или иные проявления. Также не стоит забывать, что большинство подростков хотят всегда выглядеть в более «правильном и выгодном свете» перед родителями, сверстниками, учителями, поэтому часто скрывают свои переживания и проблемы. Что оставляет большой запас в исследовании данной патологии.

### **1.2.3 Роль питания в развитии ожирения**

Питание детей и подростков, является не только неотъемлемым компонентом бытия, но и определяющим фактором дальнейшего качества жизни. То, какие макронутриенты и в каком количестве попадают в организм с пищей, становится прогностическим признаком непосредственно влияющим на антропометрические и функциональные показатели (Шарафетдинов Х.Х., 2016).

Дебют и прогрессирование ожирения возникают в следствии 2-х причин – переедание и потребление высококалорийной и жирной пищи (Тепалева А.И., 2012; С.К. Colapinto, 2007). Большинство исследований показывают, что дети с ожирением превышают среднесуточные потребности в энергии, белках, жирах и углеводах (Алешина Е.И., 2012; Gharib N, 2011; Valente H, 2010). Избыточное потребление жиров в суточном рационе детей, способствует формированию абдоминального ожирения вне зависимости от уровня физической активности детей. Это объясняется тем, что жиры являясь энергоемким продуктом, усиливают перистальтику и меньше растягивают желудок, тем самым приводя к медленному насыщению и как результат к перееданию. Вместе с тем это предрасполагает к уплотнению сосудистой стенки и формированию

эндотелиальной дисфункции, что в дальнейшем служит риском развития сердечно – сосудистых осложнений. Поэтому принято решение, что содержание жиров не должно превышать 30% от суточной нормы (Labayen I, 2013; Lee Y, 2002). Также положительная корреляция между потреблением жиров и высоким уровнем ИМТ подтверждается у 1520 детей в исследовании, проведенное в Западном Алжире (Saker M, 2011). Tucker LA с соавт (1997г), при обследовании 262 детей (162 мальчиков и 100 девочек, средний возраст =  $9.8 \pm 0.5$  лет), выявили, что повышенное потребление жиров и углеводов могут играть определенную роль в развитии ожирения, независимо от общего потребления энергии, пола, физического здоровья и ожирения у родителей. Однако существуют исследования, проводимые в Австралии, Северной Греции и Швейцарии, где данная взаимосвязь не подтверждается (Elliott SA, 2011; Hassapidou M, 2006; Aeberli I, 2007)

Калорийность рациона и потребление большого количества жиров коррелирует с увеличением индекса массы тела и % жировой ткани, что подтверждается во многих исследованиях (Zhou SJ, 2012; Ziegler PJ, 2005; Tucker LA, 1997; Magarey AM, 2001). Увеличение калорийности рационов детей с ожирением в возрасте от 4 до 10 лет, зачастую связано с употреблением более 330 мл в день сладких газированных напитков и продуктов с высоким содержанием жиров (Millar L, 2013; Zheng M, 2013).

Учитывая, выявленные изменения в проводимых отечественных и зарубежных исследованиях, указывает на необходимость пересмотра норм потребления макроэлементов и калорийности у детей. Так, например, в период с 1971 по 1985 г. по рекомендации ВОЗ среднесуточный каллораж для детей в возрасте 1-8 лет был снижен на 20-50 ккал, а каллораж для подростков в среднем уменьшен на 200 ккал. Ряд европейских исследователей указывают, что даже незначительное увеличение калорийности суточных рационов в разные возрастные периоды, способствует в будущем формированию ожирения – для детей в возрасте 5-7 лет в объеме 69-77 ккал (Van den Berg SW, 2011), для детей 6-

14 лет – 140 ккал (Plachta-DanielzikS, 2008), 14-18 лет – 170 ккал (Helen Rose C. 2013).

Наряду с несбалансированностью питания следует отметить и такой фактор, как нарушение режима питания. Нерегулярные завтраки, 2 основных приема пищи, повышенное количество перекусов высококалорийными продуктами с высоким содержанием жиров, ночной прием пищи, также приводит к развитию дисбаланса (Карка-Skrzypczak L, 2012)

К перееданию могут приводить и такие факторы как различные эмоциональные переживания, при чем доказано, что чаще переедание возникает именно при отрицательных эмоциях, чем при положительных; (Гирш Я.В. 2013). Длительное времяпрепровождение за телевизором, гаджетами, компьютером не исключает и питание параллельно за этими занятиями, что незаметно приводит также к удлинению времени трапезы и увеличению порций (De Bruijn G.J. 2009, Liang T.,2009). Легкая доступность пищи, быстрая термообработка, яркие и красивые упаковки продуктов приводят к неконтролируемому потреблению высококалорийной пищи с легкоусвояемыми углеводами и жирами. Так, упаковка сладких газированных напитков часто содержит фталаты - вещества, признанные потенциальными индукторами ожирения (Legler J, 2011).

Таким образом, выявление пищевых предпочтений, оценка потребления макронутриентов и калорийности питания, влияющих на рацион, являются ключевыми в изучении пищевого поведения и способствуют формированию мер профилактики.

#### **1.2.4 Роль семьи в развитии ожирения**

Семья — основная среда, в которой происходит развитие детского индивидуума, то формирование психологических особенностей личности, индивидуальных психологических защит, напрямую зависит от степени детско-родительской привязанности, от внутрисемейного климата и от усвоения детьми родительского стиля поведения (Эйдемиллер Э.Г., 2003). В понятие стиля поведения родителей также входит модель семейного питания. Несмотря на то,

что ребенок большую часть времени проводит вне дома, пищевые предпочтения формируются именно в семье. Одними из самых распространенных факторов развития избыточной массы тела и ожирения являются гиперопека, избыточный вес родителей, эмоциональное отношение к еде (Johnson SL, 1994, Agras WS, 2004). Очень часто именно питание является доминирующим источником удовольствия в семье. И это прослеживается с раннего периода развития ребенка, когда плач часто расценивается родителями как голод, происходит фиксированная связь голод – стресс – еда. В дальнейшем этот стереотип закрепляется и уже в подростковом и более старшем возрасте ответная реакция на малейший стресс выражается в успокоении приемом пищи, чаще высококалорийной (Коваренко М.А., 2006). Во многих семьях пища часто преподносится, как эквивалент любви и заботы. Очень часто родители, чьи дети отказываются от приема полезных продуктов, дабы не оставить их голодными разрешают употреблять более «вредные», но вкусные продукты, тем самым закрепляя этот стереотип питания. Также существует когорта родителей, около 30%, у которых питание воспринимается как часть родительской заботы, поэтому несмотря на адекватный вес ребенка, соответствующий возрасту, они все равно ошибочно считают, что дети мало едят и пытаются постоянно их накормить. Тем самым нарушая процессы насыщения и голода в структуре гипоталамуса (Порядина Г. И., 2010., V. Hirschler, 2006). Нарушения передачи сигналов голода и регулирование поступления питательных веществ могут возникнуть и у детей, склонных к избыточной массе тела, чьи родители пытаются ограничить приемы пищи. Это ведет к увеличению количества перекусов, неконтролируемому потреблению продуктов без чувства голода, а также к эмоциональным перестройкам в сторону тревожности и паники (Anzman S.L., 2009., S.O. Hughes, 2005).

Дети, страдающие ожирением, часто имеют тучных родителей. Проведенные исследования подтверждают, что при наличии ожирения у одного из родителей, повышает риск развития избыточной массы тела у ребенка на 40%, а если ожирением страдают оба родителя, риск возрастает до 80% (Savva SC, 2005).

## 1.2.5 Влияние генетических факторов

Ожирение – это мультифакториальное заболевание, возникающее под влиянием взаимодействия физиологических (C.Gundersen, 2011), генетических (Speakman J.R, 2013.), а также средовых факторов. Многочисленные исследования показывают неоспоримую роль именно генетических факторов в развитии предрасположенности к ожирению, учитывая также изменения условий жизни и модернизацию (Manco M. 2012). По данным Razquin C. et al (2011г.), генетические факторы составляют от 25% до 70%. 12-я 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, обуславливают предрасположенность к развитию избыточной массы тела. Мутации в экзонах таких генов вызывают моногенные формы ожирения (Farooqi S.I. 2015). Но наиболее часто встречаемыми являются полигенные формы. Данные формы обусловлены полиморфизмами множества генов, отвечающие за различные функции организма, в данном случае, это энергетический обмен, пищевое поведение и т.д (L. Wu 2010; C.H. Sandholt T. 2010.; Den Hoed U. 2010, Levian, C. 2014). Тем самым, данные гены оказывают аддитивный эффект и взаимодействуют со средовыми факторами, что приводит к положительному энергетическому балансу и, как результат, к значительному увеличению веса (C.H.Sandholt, 2010).

### 1.2.5.1 Вклад полиморфизмов rs9939609, rs1421085, rs8050136 гена FTO в развитие ожирения

Одним из наиболее изученных генов является ген *FTO* (*Fat Mass And Obesity Associated*), ассоциированный с жировой массой и ожирением (Романцева Т. И., 2011; Farooq S., 2006). Он локализован на длинном плече 16 хромосомы (16q12.2). Состоит из 502 пар нуклеиновых оснований с массой 58 kD. *FTO* экспрессируется в большинстве тканей, но наиболее интенсивно в гипоталамусе,

гипофизе, надпочечниках, а также в жировой ткани и поджелудочной железе (FraylingTM, 2007; ZabenaC, 2009).

Белковым продуктом гена *FTO* является фермент альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа (Fat Mass And Obesity-Associated Protein) катализирует реакции деметилирования азотистых оснований ДНК и РНК, осуществляя регуляцию активности генов на эпигенетическом уровне (GuifangJia, 2011). В экспериментах на мышах показано, что информационная РНК гена *FTO* является одной из наиболее активно экспрессируемых РНК в ядрах гипоталамуса (аркуатное, паравентрикулярное, дорсомедиальное и вентромедиальное ядра), отвечающих за процессы насыщения и голодания, тем самым регулируя размеры тела, накопление жировой массы и способствуя регуляции скорости метаболизма и энергетического гомеостаза (Gerken T, 2007).

Несмотря на множество исследований, которые указывают на связь данного гена с регуляцией жирового и углеводного обменов, а также 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. Это влияние может происходить как через центральную нервную систему, так и напрямую в клетках всех тканей.

Основным регулятором энергетического баланса и пищевого поведения является гипоталамус, а точнее аркуатное ядро. Учитывая, что высокий уровень экспрессии данного гена замечен именно в аркуатном ядре, есть высокая вероятность, что ген *FTO* регулирует процессы развития ожирения через гипоталамо – гипофизарную систему, тем самым влияя на пищевое поведение. Экспрессия гена меняется в зависимости от поступления питательных веществ, а чрезмерная или недостаточная экспрессия влияет уже на количество потребляемой пищи. Тем самым получается, что ген *FTO* участвует в обратной связи, которую задает гипоталамус, выступая в качестве индикатора потребляемой пищи (Tung Y. 2010, Gerken T. 2007, Gulati P., 2013).



Второй блок исследований взаимосвязи гена FTO и энергетического обмена был направлен на изучение клеточного уровня. Первые исследования учитывали содержание в клетке фермента альфа-кетоглутарат-зависимую диоксигеназу, который является белковым продуктом гена FTO и в свою очередь влияющий на степень насыщения. Но дальнейшие исследования показали мало вероятность этого процесса (Ma M. 2012).

Далее в ходе исследований было выявлено, что от уровня поступления незаменимых аминокислот зависит количество иРНК, белкового продукта гена FTO, а также активация белкового комплекса mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1, комплекс белков-мишеней рапамицина у млекопитающих), который в свою очередь отвечает за рост клетки. Одним из посредников, который определяет уровень концентрации аминокислот является ген FTO. При выключении работы данного гена, клетка теряет способность оценивать уровень аминокислот, а при недостаточном поступлении аминокислот, уровень данных продуктов падает, а белковый комплекс не активируется и синтез белков подавляется. Поскольку больше всего белков содержится в поперечно – полосатой мускулатуре, то именно она более чувствительно отвечает за низкий уровень FTO, тем самым это показывает и включение нарушения обмена на мышечном уровне (Shimobayashi M., 2014, Zoncu R. 2011).

Ген FTO принимает участие в жировом обмене, влияя на регуляцию адипогенеза, путем деметилирования N6 –метиладенозина (регулирует трансляции иРНК, влияя на сплайсинг и транспорт) и белков CREBPs (главные транскрипционные регуляторы адипогенеза) (WuQ. 2010).

В регулировании пищевого поведения также принимает участие взаимодействие FTO и сигнального белка Stat3. Данный белок участвует в передаче сигнала от рецептора лептина. При снижении экспрессии гена FTO в гипоталамусе снижается и уровень Stat3. Это приводит к нарушению передачи сигнала и следовательно изменяется пищевое поведение (Tung Y. 2010).

Учитывая множество гипотез и исследований, эффекты гена FTO в большей степени регулируются через центральную нервную систему. Этот факт

объясняется тем что фенотип мышей с недостаточной экспрессией гена только в ЦНС схож с фенотипом мышей у которых количество иРНК снижено во всем организме. У них отмечались задержка роста, увеличение жировой ткани (Gao X. 2010).

Для гена *FTO* описано 40.191 полиморфизм (GeneCards, 01.03.2018). По данным Frayling T.M. et al. (2007г) и M Sällman Almén et al. (2013г), варианты полиморфизмов, расположенных в первом интроне, увеличивают риск ожирения на 31%. Особенно интересно, что на набор лишних килограммов влияет замена всего лишь одного азотистого основания (Albuquerque D., 2013). Переедание, предпочтение более энергетической пищи, отсутствие чувства голода часто ассоциированы с однонуклеотидными полиморфизмами этого гена в частности, rs1421085, rs8050136, rs9939609 (Wardle J. 2008, Timpson N.J. 2008). Все эти полиморфизмы вносят совместный вклад в развитие ожирения, однако некоторые полиморфизмы имеют большее влияние на массу тела, чем другие, что и служит местом углубленного исследования.

Полиморфизм rs9939609 представляет однонуклеотидную замену тимина на аденин в положении 23525. Полиморфизм rs1421085- замена тимина на цитозин, а полиморфизм rs8050136 производит замену цитозина на аденин.

Данные по оценке вклада изучаемых полиморфизмов в развитие ожирения у представителей разных этнических групп/рас расходятся. Изучено наличие ассоциации rs9939609 с увеличением индекса массы тела, ожирением, обхватными параметрами тела в разных популяциях мира (Zabena C, 2009; Freathy RM, 2008; Zimmermann E, 2011). При обследовании 4500 детей европеоидной расы из 8 стран в возрасте от 2 до 9 лет выявлена ассоциация между носительством рискованного А-аллели гена *FTO* и развитием ожирения (Hertel JK, 2008). Во время исследования, которое включало в себя 5986 французов, 1274 швейцарцев, а также 5612 финских подростков, страдающих ожирением, выявлена связь с носительством полиморфизма rs1421085 гена *FTO* (Stutzmann F, 2009). Вместе с тем установлена взаимосвязь избыточного веса с носительством С-аллеля локуса *FTO* rs1421085 у португальских и мексиканских

исследователей (Albuquerque et al., 2013). Обобщая результаты исследований ассоциации изучаемых полиморфизмов с вышеуказанными параметрами антропометрии, проведенными в странах Европы, следует выделить страны, где обнаружена данная взаимосвязь: Румыния (Duicu C, 2016), Великобритании (Mägi R, 2013), Италии (Lauria F, 2012), Португалии (Carlos FF, 2013; Albuquerque D, 2013), Бельгии, Кипра, Эстонии, Германии, Венгрии, Испания и Швеция (Sällman Almén M, 2013).

Результаты исследований вклада rs9939609 FTO в популяциях Азии противоречивы. Ряд исследований указывают на положительную ассоциацию rs9939609 FTO с ожирением (Li H, 2012). При этом вклад гена FTO в энергетический обмен более значим в подростковом возрасте, нежели в раннем детстве или в старости (Во X., 2010). Сотрудники Пекинского медицинского колледжа в 2009 году представили результаты мета-анализа 3 исследований (Xi B, 2009), подтвердивших взаимосвязь полиморфизма с ожирением у детей и подростков Китая, сделав при этом ремарку о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы. Их результаты подтверждены в работах Xi B (2013г) при обследовании детей из Пекина, Wu J (2014г) при обследовании 401 подростка г. Wuxi, расположенного в Южном регионе Китая, в том числе 223 подростка с нормальной массой тела (58,7% мальчиков, 41,3% девочек) и 178 - с избыточной массой тела (60,1% мальчиков, 39,9% девочек), в возрасте от 14 до 18 лет. В целом результаты мета-анализа 32 популяций Азии (9 - из Китая, 4 - из Корея, 7 - из Индии, 7 - из Японии, 1 - из Филиппин, 1 - из Тайваня и 3 - из Сингапура: 2 выборки китайцев и 1 выборка малазийцев), включающих 96.551 респондентов подтвердили роль rs9939609 в формировании избыточной массы тела в популяциях Азии (Li H, 2012). Однако результаты обследования 3210 китайцев Шанхая и Пекина не подтвердили значимого вклада полиморфизма rs9939609 в развитие ожирения (Huaixing Li, 2008). Исследования, проведенные у индийского населения, подтвердили риск развития ожирения в 2,46 раза у носителей полиморфизма rs8050136 (Vimalaswaran K.S., 2016). Связь ожирения и

полиморфизма rs1421085 в популяции Индии, также подтверждается (Cha SW, 2008).

В популяциях Африки получены противоречивые показатели: при исследовании жителей Гамбии не выявлено различия массы тела у носителей разных генотипов rs9939609 (Hennig B., 2009., Song Y, 2008). Однако в другом исследовании при осмотре 990 подростков-африканцев установлена взаимосвязь ИМТ и носительства rs9939609 гена *FTO* (Zané Lombard, 2012).

Как уже было сказано ранее, экспрессия гена *FTO* происходит во многих тканях организма, но наиболее высокий уровень в аркуатном ядре гипоталамуса. Именно этот участок регулирует чувства насыщения и голода. Тем самым полиморфизмы гена *FTO*, находящиеся в первом интроне, в первую очередь участвуют в регулировании пищевого поведения.

Результаты исследований у детей в возрасте 4-5 лет с мутантными аллелями гена *FTO* (rs9939609) показали отсутствие чувства насыщения пищей, т.е. для них было характерно потребление пищи в отсутствие голода (Wardle J. 2009). В ходе многоцентрового исследования 16.094 мальчиков и девочек в возрасте 1-18 лет продемонстрирована взаимосвязь носительства А-аллеля с увеличением калорийности пищи (эффект одного А-аллеля = 14.3 ккал/сутки (95% ДИ 5.9, 22.7 ккал/день) у носителей полиморфизмов rs9939609 и rs8050136 (Fabio Lauria, 2012). Так, при обследовании более 6000 детей из Швеции, пришли к заключению о взаимосвязи полиморфизма rs 9939609 с предпочтением в диете высококалорийных продуктов за счет доминирования жиров (Sonestedt E, 2009; Tanofsky-Kraff M, 2009; Palmer CN, 2008). А в исследовании Vimalaswaran K.S et al (2016г), выявлена значительная взаимосвязь между носительством А – аллеля полиморфизма rs8050136 и повышенным потреблением углеводов и калорийной пищи (p=0,04).

У носителей исследуемых полиморфизмов, страдающих ожирением, данный маркер связан с нарушением регуляции биохимических процессов (дислипидемия со снижением проатерогенных фракций, гиперинсулинемия и гиперлептинемия, нарушения углеводного обмена), которые способствуют развитию

метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа (FreatyR.M., 2008). Так, у пациентов с АА и АТ генотипами полиморфизма rs9939609 в 1,5-2 раза чаще отмечались гиперхолестеринемия и триглицеридемия, что повышало частоту сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (Тутельян В.А., 2015). Однако, в исследованиях Mangge Н. (2011г) и Zimmermann Е. (2011г) данной ассоциации выявлено не было.

На сегодняшний день нарушения в жировом и углеводном обмене дискутируются, вызван ли процесс непосредственно под действием гена *FTO* или к этому приводит сам процесс прогрессирования ожирения. Данные исследований противоречивы: одни авторы выявляют непосредственную связь генетического варианта с этими метаболическими показателями, другие не находят между ними прямой корреляции (Li Н. 2012; Olza J. 2013; Povel С.М. 2011).

Таким образом, с момента открытия гена *FTO* прошло более 10 лет, в течение которых идентифицирован его биохимический фенотип, проведен поиск его взаимосвязи с разными патологическими состояниями и соматометрическими параметрами, определены частоты разных полиморфизмов гена в разных популяциях мира. Однако необходимость его дальнейшего исследования очевидна. Сложность составляет повсеместная экспрессия в организме данного гена, что затрудняет выявление первоначального звена патогенеза. Возможность влияния на пищевое поведение через нейронные сети, головной мозг, жировые и мышечные ткани, а также регуляцию метилирования дает широкий спектр для дальнейшего исследования. Знания о генетических факторах риска, различных вариантах однонуклеотидных замен в первом интроне *FTO* позволят разработать более углубленную стратегию борьбы с избыточным весом.

#### **1.2.5.2 Вклад полиморфизмов rs1137101, rs1137100 гена *LEPR* в развитие ожирения**

Лептин – гормон жировой ткани, циркулирующий в крови как в свободном, так и в связанном виде. Взаимодействуя со своими рецепторами, расположенными на поверхности клеток в различных органах и тканях, лептин играет одну из ведущих ролей в регуляции потребления пищи процессах

энергообмена. Считается, что ген лептинового рецептора может играть важную роль в регуляции работы этого рецептора и патофизиологических механизмах развития ожирения (Yiannakouris N. et al. 2001).

Рецептор лептина кодируется геном, расположенным на 1 хромосоме (1p31.3). Данный ген экспрессируется в печени, поджелудочной железе, слизистой ротовой полости и т.д., но главную функцию обеспечивает в гипоталамусе (Gill R. et al., 2014).

Для гена *LEPR* описано 22.792 полиморфизмов (GeneCard, 2018), наиболее распространенными в изучении механизмов развития ожирения являются полиморфизмы *rs1137101* (Q223R; 668A>G) и *rs1137100* (K109R; A>G) (Fan S.H., 2014).

Полиморфизм Q223R A>G (A668G) представляет собой замену глутамина на аргинин в кодоне 223. Эта замена аминокислотной последовательности влияет на функциональную активность рецептора, тем самым, изменяет уровень сигналов от лептина и приводит к нарушению энергетического метаболизма (Chung, W.K. 1997; Richert, L.; 2007).

Исследования по полиморфизму Q223R достаточно противоречивы. Так, в исследовании Murugesan со авторами (2010г) установлено, что уровень лептина, инсулина и показатель ИМТ были значительно увеличены с гомозиготным и гетерозиготным вариантами Q223R и показал значимое различие между пациентами с ожирением и контрольной группой (Murugesan D., 2010). Эти результаты согласуются с выводами Yiannakouris et al. (2001г) подтверждая, что полиморфизм Q223R также взаимосвязан с ожирением (Yiannakouris N., 2001). Исследование Guizar-Mendoza и др. (2005), включившее 103 подростка, показало увеличение процента жировой массы, уровня инсулина и лептина у носителей рискового аллеля полиморфизма *rs1137101* гена *LEPR*, при этом ассоциации данного полиморфизма с ИМТ у подростков не установлена. Однако существуют исследования, где данные взаимосвязи не подтверждаются. Так, в бразильском исследовании детей и подростков с ожирением значимых различий носительства минорной аллели полиморфизма Q223R не найдено (Ragin C.C. et al., 2009г).

Аналогичные результаты выявлены в исследовании Şahin S. (2013г): в группе контроля и в группе с ожирением значимых различий в частоте минорной аллели Q223R замечено не было.

Полиморфизм *rs1137100* (*K109R*; *A>G*) гена *LEPR* представляет собой замену *A>G* в положении 326, 4-го экзона, что приводит к замене лизина на аргинин в аминокислотной последовательности белка рецептора, в следствии чего может привести к функциональным изменениям рецептора лептина (Gotoda T. et al., 1997).

В исследовании Souren et al. (2008г), проведенном у монозиготных и дизиготных близнецов, были обнаружены значимые ассоциации между полиморфизмом *rs1137100* и массой тела при рождении (Souren NY, 2008). В другом исследовании, проведенном в испанской популяции, страдающей ожирением, также была установлена взаимосвязь данного полиморфизма с ожирением (Martí A, 2009). Однако, в исследованиях популяции Малазии, ассоциаций полиморфизма *K109R* с ожирением выявлено не было (Fan S.H., 2014). Также не обнаружено значимой связи полиморфизма *rs1137100* с развитием ожирения у детей и подростков в исследованиях польских и датских ученых (Pyrzak B. et al., 2009; Hollensted et al., 2015)

Таким образом, учитывая противоречивость проводимых исследований, остается актуальным вопрос о влиянии полиморфных локусов Q223R и K109R гена *LEPR* на развитие избыточной массы тела у подростков.

### **1.3 Метаболические аспекты ожирения у детей**

В детском возрасте, так же, как и у взрослых, существует взаимосвязь между степенью ожирения и характером метаболических нарушений. Поэтому на сегодняшний день одним из изучаемых направлений является изучение состояния гипоталамо – гипофизарной системы у детей, страдающих ожирением (Бардымова Т.П. 2011). Гипоталамус – играет ключевую роль в регуляции массы тела, с помощью опосредованного (активность желез внутренней секреции) и непосредственного (активность гонадотропных рилизинг – гормонов) контроля. (Уварова Е.В. 2010; N.Yamada-Goto, 2012; Бабичев В.Н. 2013). Также в регуляции

энергетического обмена и пищевого поведения участвует аркуатное ядро гипоталамуса, которое с помощью своих нейронов формирует чувство голода и насыщения. Доказано, что именно эти нейроны экспрессируют рецепторы к периферическим гормонам, включая инсулин и лептин (Демидова Т.Ю. 2004, Barnes J.M. 2011, Недогода С.В. 2015).

Инсулин - гормон полипептидной природы и является основным регулятором углеводного обмена, путем повышения утилизации глюкозы мышечной и жировой тканями и увеличением синтеза гликогена в печени и мышцах. Исследования последних лет показали, что резистентность к инсулину в вентромедиальных ядрах может быть одним из факторов развития ожирения (E.S. Jungheim, 2012; Sachin, A. 2012; Захарова И.Н., 2013; Bohler H.J. 2010). В основе метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность, которая возникает на фоне длительной гиперинсулинемии, и ведет к гиперфагии и увеличению массы тела. Это подтверждается путем исследования грызунов, у которых при повреждении вентромедиальных ядер, выявлена гиперинсулинемия (Tangvarasittichai S. 2015., Shulman G.I. 2000). Однако, существует мнение, что инсулинорезистентность это не причина ожирения, а следствие. Гиперинсулинемия снижает чувствительность к инсулину, тем самым блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью и тем самым усиливают инсулинорезистентность (Cheng, X. 2014). С другой же стороны повышенный уровень инсулина подавляет распад жиров, стимулирует дифференцировку адипоцитов и способствует прогрессированию ожирения (Connor E.L. 2012).

Жировая ткань является важным эндокринным органом. Благодаря ей организм способен «демпфировать» колебания, как скорости метаболизма, так и поступление пищи из окружающей среды. Состоит она из адипоцитов, фибробластов, преадипоцитов, макрофагов и сосудистых образований. С помощью большого количества сигналов она взаимодействует с другими органами и тем самым регулирует процессы инсулинорезистентности, состояние сосудистой стенки и т.д. (Arslan N., 2010). В дальнейшем это объясняет развитие



таких осложнений ожирения, как метаболический синдром, заболевания сердечно-сосудистой системы и т.п. (Оганов Р.Г., 2007, Шварц В. 2013). В настоящее время жировая ткань рассматривается как активный метаболический орган, способный осуществлять процессы гормонообразования независимо от центральных структур (Sachin A. 2012).

Адиipoциты, из которых состоит жировая ткань, продуцируют биологически активные субстанции – цитокины, называемые адипокинами, обладающие метаболическими и нейроэндокринными эффектами (Шварц В.Я. 2011, Macia L., 2006). Нейроэндокринные пептиды и цитокины, которые секретируются преимущественно в жировой ткани, оказывают как кратковременное, так и отдаленное влияние на энергетический баланс. В то время как лептин и инсулин называют долгосрочными сигналами, гормоны желудочно – кишечного тракта – глюкагон, холецистокинин и глюкагоноподобный пептид – 1 известны как краткосрочные сигналы, которые информируют о состоянии насыщения (Nanjarra V. 2011., Лопаткина Т.Н. 2011).

Концентрация лептина в крови находится в прямой зависимости от количества жировой ткани в организме (Аникина Н.В., 2015., Савельева Е.В. 2013), тем самым действует на репродуктивную, нервную и иммунную системы, кроветворение, ангиогенез и формирование костной ткани (Arslan N., 2010). У детей с ожирением вследствие избыточного потребления пищи повышается уровень лептина, что приводит к снижению чувствительности к нему гипоталамических рецепторов и развитию лептинорезистентности. Показано, что резистентность к лептину способствует развитию нарушений метаболизма липидов и формированию дислипидемии (Донцов А.В. 2010, Klok M.D., 2007). В условиях гиперлептинемии усугубляются проявления инсулинорезистентности, снижается функция и масса  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (Гусова З.Р., 2014).

Морфоструктура жировой ткани одновременно отмечает гиперпластические и гипертрофические процессы. Поэтому количество и характер распределения жировой ткани, а также ее структура и функция оказывают значительное влияние на гормональный статус и само течение ожирения (Артымук Н.В. 2003).

Учитывая характер распределения жировой ткани, выделяют гиноидное и андроидное (центральное) ожирение. Результаты изучения взаимосвязи топографии жировой ткани и метаболических нарушений позволили рассматривать абдоминальное ожирение, как самостоятельный фактор риска развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Данный тип ожирения обладает высокой метаболической активностью, при котором происходят, как процессы липогенеза, так и липолиза. Интенсивный липолиз приводит к избыточному поступлению свободных жирных кислот (СЖК) в портальную систему и печень, где под влиянием СЖК нарушается связывание инсулина гепатоцитами. Что способствует развитию системной гиперинсулинемии и в дальнейшем инсулинорезистентности. В этих условиях уменьшается активность липопротеидлипазы и печеночной триглицеридлипазы, уровень атерогенных фракций липидов повышается, а проатерогенных снижается и развивается дислипидемия, как маркер дальнейшего развития сердечно-сосудистой патологии (Ibrahim M.M. 2009).

Таким образом, несмотря на несомненную актуальность детского и подросткового ожирения, сохраняется низкая информированность и настороженность по данной проблеме. Отсутствие комплексных исследований, отражающих коморбидность соотношения расстройств пищевого рациона с эмоционально – личностными факторами и молекулярно-генетическими предикторами в формировании экзогенно – конституционального ожирения обусловило актуальность обсуждаемой проблемы. Выявление данных соотношений позволит осуществлять не только прогноз заболеваний, но и разработать профилактические мероприятия.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

#### Общая характеристика обследованных подростков

Исследование, проведенное в рамках нашей работы, осуществлялось на базе Клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в период с 2015 по 2017 года. В работу были включены 258 девочек - европеоидов, подросткового возраста (14-17 лет).

Все обследуемые были разделены на 2 группы, соответственно уровню SDS ИМТ. Первую группу или основную (157 человек) составили девочки с ожирением I-III степени (SDS ИМТ  $\geq 2$ ). Во вторую группу или контрольную (101 человек) включены девочки с нормальным уровнем веса ( $\pm 1,0$  SDS ИМТ).

Верификация диагнозов и разделение на группы проведено согласно «Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков» (2015г). Критериями включения в исследование были: женский пол, возраст с 14 до 17 лет, европеоидная этническая принадлежность; избыток массы тела более 95 перцентиля для данного роста и возраста; отсутствие лабильной, стабильной и симптоматической артериальной гипертензии, наличие согласия ребенка и его родителей на исследование. Критериями исключения явились: несоответствие критериям включения, симптоматические и генетические формы ожирения, наличие тяжелых соматических заболеваний.

С целью соблюдения этических основ научных исследований проводилось сравнение изучаемых параметров внутри изучаемой этнической выборки, межрасовых сравнений не проводилось. Сопоставление группирующих параметров внутри выборки представлено в таблице 1.

**Таблица 1** - Характеристика обследованных девочек (M $\pm$ б, Me, 25-75 процентиль)

Показатель	Группа контроля (n=101)	Основная группа (n=157)
Возраст (лет)	15,6 $\pm$ 1,0	15,4 $\pm$ 1,0
	16,0	16,0
	15,0-16,7	14,0-16,0
Рост (см)	163,7 $\pm$ 5,9	164,3 $\pm$ 5,2
	164,1	164,3
	160,5-167,7	160,5-167,5
Вес (кг)	55,3 $\pm$ 5,0	75,8 $\pm$ 13,9

	55,0 51,9-59,0 p=0,0001	72,7 65,2-80,7
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	20,6±1,2 20,6 19,5-21,6 p=0,0001	28,1±4,9 26,5 24,5-30,4
SDS ИМТ	0,07±0,4 0,2 -0,3-0,4 p=0,0001	2,8±0,7 2,1 2,2-2,9

Примечание: n – число обследованных; p– статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

При оценке полового развития у девочек-подростков в основной и контрольной группах не выявлено значимых различий в развитии молочных желез (Ма 4,2±0,15 и 4,3±0,17, p=0,17), лобкового (Рв 3,77±0,43 и 3,81±0,53, p=0,19) и подмышечного (Ах 3,28±0,61 и 3,4±0,50, p=0,22) оволосения. Средний возраст начала менархе у девочек-подростков основной и контрольной групп не имел значимых отличий и составил 12,2±0,11 года и 12,3±0,10 года

В работе с подростками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (*World Medical Association Declaration of Helsinki* 1964 г. в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64–ой Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и с п.5 ст.24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г). Все участники исследования, их родители (опекуны) были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в дальнейшей совместной работе.

### **Методы исследования**

Для обследования девочек – подростков применялись следующие методы: клиничко-анамнестический, клиничко-генеалогический, лабораторный (развернутый биохимический анализ крови, гормональный спектр крови, пероральный тест толерантности к глюкозе), психологический (мини – СМИЛ; шкала тревожности Ч.Д. Спилбергера, адаптирована на русский язык Ю.Л.

Ханиным; методика исследования самооотношения С.Р. Пантелеев; диагностика мотивационной сферы личности подростков Ж. Ньютен), а также проводилась оценка пищевого статуса.

В ходе наблюдения с целью исключения сопутствующей патологии при необходимости проводились дополнительные диагностические процедуры для выявления патологических изменений (функциональные, ультразвуковые, лабораторные и т.д.).

## **2.1 Клинико-anamnestический метод**

Оценка объективного клинического статуса детей проводилась с применением методов физикального обследования. По общепринятой методике производилось измерение основных антропометрических показателей индивидуума с последующей оценкой по перцентильным таблицам Cole и соавт. (2000г) для данного пола и возраста. Далее проводился расчет индекса массы тела по формуле:  $ИМТ = \text{вес тела в кг} / (\text{рост в м})^2$ , а также коэффициента стандартного отклонения ИМТ (SDS ИМТ). Степень ожирения определялась именно по стандартному отклонению ИМТ (SDS — standard deviation score) т.к. по данному показателю учитывается не только рост, вес, но также пол и возраст индивидуума.

С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей и подростков следует определять как +2,0 SDS ИМТ.

Проводилось измерение обхватных параметров, таких как окружность талии – посередине между нижним краем реберной дуги и подвздошной костью (при спокойном дыхании) и окружность бедер – в положении стоя (ноги вместе) на уровне латеральных надмыщелков (вертела) бедренных костей (пальпируются на боковой поверхности бедер).  $OT \geq 90$  перцентил в пубертатном периоде – свидетельство андроидного (абдоминального, висцерального) типа ожирения, согласно рекомендациям ВОЗ и Международной диабетической федерации (IDF).

Для определения толщины подкожно-жировой складки и его равномерного распределения по телу использовали электронный цифровой калипер КЭЦ-100 (ТВЕС, РФ). Измерения толщины складок проводили в положении стоя на правой стороне тела в 5 стандартных точках: над бицепсом и трицепсом плеча

(по середине между акромиальным и локтевым отростками) при опущенной и расслабленной руке, на расстоянии 2 см от нижнего угла лопатки, на середине передней поверхности бедра (при этом измерении ребенка просили стоять с опорой на левую ногу, расслабив правую ногу), на середине между соском и верхней частью грудной мышцы у подмышки, на расстоянии 2,5 см вправо от пупка. Для снижения вероятности технических ошибок все измерения проводил один человек при помощи одного прибора.

Процентное соотношение жировой ткани определяли методом биоэлектрического сопротивления с использованием профессиональных весов – жиранализатора «TANITATBF – 410MA» (Япония) (% жировой массы).

При сборе анамнеза жизни обращалось внимание на течение ante-, интра- и постнатального периодов (количество и течение беременностей и родов, рост и вес ребенка при рождении, длительность грудного вскармливания и др.). Далее проводился анализ объективного осмотра и сопутствующей патологии.

## **2.2 Клинико-генеалогический метод**

Национальную принадлежность определяли путем опроса о национальности ближайших родственников до 3-го поколения. Также во время опроса особое внимание уделялось таким заболеваниям как ожирение и сахарный диабет у мамы и папы девочки.

Все участники исследования, их родители (опекуны) были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в дальнейшей совместной работе в соответствии с п.5 ст.24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г).

## **2.3 Определение основных биохимических показателей**

Для биохимического исследования липидного спектра крови у каждого подростка утром натощак (согласно общепринятой методике) забирали кровь из локтевой вены в вакуумную пробирку без наполнителя. Для получения сыворотки крови, пробирку центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 минут. Дальнейшую работу проводили с сывороткой крови.

Биохимический анализ липидного спектра включал определение триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), а также коэффициента атерогенности (КА). Определение уровней ТГ, ОХС, ЛПВП, ЛПОНП проводили на биохимическом анализаторе Shenzen (Mindray Bio Medical Electronics Co., Ltd., КНР).

Глюкозу и гликированный гемоглобин определяли в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Mindray BS – 480», с использованием наборов этой же фирмы. Метод определения глюкозы – ферментативная реакция с глюкозой в присутствии глюкооксидазы и пероксидазы с последующей фотометрией по конечной точке. Детекция при длине волны 510 и 670 нм. Метод определения гликированного гемоглобина – иммунотурбодиметрический, агглютинация при взаимодействии поликлональных антител с комплексом, образованными моноклональными антителами и молекулами гликированного гемоглобина, адсорбированными на латексе.

Оральный глюкозотолерантный тест проводили по стандартной методике, с введением глюкозы per os из расчета 1,75 г глюкозы на кг массы тела (но не более 75 г) после 10-часового ночного голодания.

В работе использованы следующие методы расчета:

$$\text{ХС-ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2;$$

$$\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП}) / \text{ХС} - \text{ЛПВП};$$

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

## **2.4 Оценка гормонального профиля**

Иммуноферментный анализ с определением концентрации инсулина, С – пептида в сыворотке крови с использованием набора реактива Monobind Inc (AccuBind), США; лептина с использованием набора реактива Diagnostics Biochem Canada Inc; тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св), пролактина, ЛГ, ФСГ, эстрадиола с использованием набора реактива Алкор-Био (Россия); на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808 (Biotek, США). Концентрацию гормонов ПРЛ выражали в мЕД/л; эстрадиола – в пмоль/л;

ЛГ и ФСГ – в мМЕ/мл; ТТГ – мМ/л; Т4св – пМ/л; С-пептида и инсулина– мкЕд/л; лептина – нг/мл.

## **2.5 Молекулярно-генетические методы**

**Выделение геномной ДНК.** Кровь забирали в вакуэты объемом 4,0 с ЭДТА-консервантом (К<sub>3</sub>EDTA). Хранение образцов крови проводили в морозильной камере при температуре - 20°. Экстракцию ДНК проводили из цельной венозной крови коммерческими наборами «АмплиПрайм ДНК Сорб-Б» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, РФ), по следующей методике, прилагаемой к набору: к 300 мкл. лизирующего буфера добавляли 100 мкл образца цельной венозной крови, перемешивали в вортексе в течении 7-10 сек. Образцы прогревали в течении 5 мин при 65<sup>0</sup>С, затем центрифугировали при 5000 об/мин – 5 сек. Надосадочную жидкость переносили в чистые промаркированные пробирки и смешивали с 25 мкл ресуспендированного универсального сорбента, затем выдерживали при комнатной температуре 2 минуты, ресуспендировали и снова выдерживали при комнатной температуре 5 минут. Пробирки центрифугировали при 5000 об/мин – 30 сек, надосадочную жидкость удаляли. Сорбент последовательно промывали в 300 мкл отмывки №1 – дважды и в 500 мкл отмывки №2, с центрифугированием при 5000 об/мин. Осадок сорбента высушивали при 65<sup>0</sup>С 5-10 минут. На последнем этапе связанную сорбентом ДНК растворяли в 50 мкл ТЕ-буфера, прогревали при 65<sup>0</sup>С 1 мин. Полученные образцы ДНК хранили при -20<sup>0</sup>С.

**Аллельный полиморфизм 23525А>Т (rs9939609) гена FTO** определяли методом ПЦР с аллель специфическими праймерами и детекцией продуктов реакции в режиме реального времени с использованием набора реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» фирмы «Литех» (Россия). Амплификацию и детекцию проводили в реакционной смеси объемом 20 мкл на детектирующем термоциклере DTPRime (ДНК-технология, РФ) по следующей программе амплификации, прилагаемой к набору:

1. 93<sup>0</sup>С, 1 мин – 1 цикл
2. 93<sup>0</sup>С, 10 сек
- 64<sup>0</sup>С, 10 сек



72<sup>0</sup>C 20 сек (детекция) – 35 циклов

**Аллельный полиморфизм rs1421085T/C гена FTO** определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель С – канал VIC/HEX, аллель Т - канал FAM+/Green,. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на детектирующем термоциклере DTPrime (ДНК-технология, РФ) по следующей программе:

1. 95<sup>0</sup>C – 2 минуты – 1 цикл

2. 94<sup>0</sup>C – 10 секунд

56<sup>0</sup>C – 1:30 минут (детекция) – 40 циклов

**Аллельный полиморфизм rs8050136C/A гена FTO** определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель С – канал VIC/HEX, аллель А - канал FAM+/Green,. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на детектирующем термоциклере DTPrime (ДНК-технология, РФ) по следующей программе:

1. 95<sup>0</sup>C – 2 минуты – 1 цикл

2. 94<sup>0</sup>C – 10 секунд

60<sup>0</sup>C – 1 минута (детекция) – 40 циклов

**Аллельный полиморфизм Q223R (668A>G) гена LEPR (rs1137101)** определяли методом ПЦР с аллель специфическими праймерами и электрофоретической детекцией продуктов реакции с использованием набора реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» фирмы «Литех» (Россия), Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 20 мкл на термоциклере MasretcylerGradient (Eppendorf, Германия) по следующей программе амплификации, прилагаемой к набору:

1. 94<sup>0</sup>C – пауза

2. 93<sup>0</sup>C, 1 мин – 1 цикл

3. 93<sup>0</sup>С, 10 сек

64<sup>0</sup>С, 10 сек

72<sup>0</sup>С 20 сек – 35 циклов

4. 72<sup>0</sup>С, 1 мин – 1 цикл

5. 10<sup>0</sup>С - хранение

Детекция результатов амплификации осуществлялась электрофоретическим методом в 1% агарозном геле согласно инструкции производителя.

#### ***Аллельный полиморфизм K109R (Lys109Arg;A>G) гена LEPR (rs1137100)***

определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель 109К – канал VIC/HEX, аллель 109R - канал FAM+/Green,. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на детектирующем термоциклере DTPPrime (ДНК-технология, РФ) по следующей программе:

1. 95<sup>0</sup>С – 2минуты – 1 цикл

2. 94<sup>0</sup>С – 10 секунд

58<sup>0</sup>С – 1:20 минута (детекция)

72<sup>0</sup>С– 00:20 - 40 циклов.

## **2.6 Психодиагностические методы исследования**

Психодиагностическое обследование проводилось с помощью анкетирования с установлением контакта и в эмоционально – спокойной обстановке. Для обследования предоставлялось персональное удобное место, время для выполнения методик не ограничивалось, при этом сообщалось, что отвечать на вопросы необходимо искренне, долго не раздумывая.

Психодиагностическое обследование включало следующие методики:

*Мини-СМИЛ* – адаптированный сокращенный вариант стандартизированного многофакторного метода исследования личности, начиная с подросткового возраста. Данная методика включает 65 вопросов, направленных на определение выраженности личностных свойств по 10 шкалам: 1 – ипохондричность; 2 –

депрессия; 3 – эмоционально-вегетативная неустойчивость; 4 – возбудимости; 5 – особенности межличностного общения; 6 – ригидность; 7 – тревожность; 8 – шизотимность; 9 – гипертимность; 0 – интроверсия. По каждой шкале максимальное количество баллов – 5. Показатели ниже 3 баллов расцениваются как нормативные. Шкала лжи (L) направлена на выявление явного стремления испытуемого представить себя в благоприятном свете. Шкала F – шкала аггравации. Шкала К – шкала коррекции.

*Шкала тревожности Ч.Д. Спилбергера (адаптирована на русский язык Ю.Л. Ханиным).* С помощью этой методики проводится дифференцированная оценка степени выраженности тревоги (как эмоционального состояния) и тревожности (как свойства личности), а также их соотношения в психическом статусе конкретного испытуемого. Шкала тревожности является эффективным, хорошо зарекомендовавшим себя методом экспресс-диагностики по выявлению индивидуальных различий реагирования на стресс с целью психопрофилактики и психокоррекции. Методика включает в себя 40 вопросов: 20 – для определения уровня личностной тревожности (ЛТ) и 20 – для определения уровня реактивной или ситуативной тревожности (РТ или СТ). На каждый вопрос предлагается выбрать один из 4 вариантов ответов («нет, это не так», «пожалуй так», «верно так», «совершенно верно»). Нормативные значения для данного теста по ЛТ и СТ: менее 30 баллов – низкий уровень тревожности, 31 – 45 – умеренный уровень тревожности, 46 и более – высокий уровень тревожности.

*Методика исследования самооотношения (С.Р.Пантеев)* – многомерный опросник направленный на изучение эмоционально-ценностного компонента самосознания. Содержит 110 утверждений распределенных по 9 шкалам: 1 – внутренняя честность (открытость); 2 – самоуверенность; 3 – саморуководство; 4 – зеркальное Я (отраженное самооотношение); 5 – самоценность; 6 – самопринятие; 7 – самопривязанность; 8 – внутренняя конфликтность; 9 – самообвинение. Нормативные значения: 1-3 шкала – низкий уровень, 4-7 – средний уровень, 8-9 – высокий уровень.

### *Диагностика мотивационной сферы личности подростков (Ж.Ньютен).*

Основанная на анализе мотивационных объектов подростка, полученных в результате завершения неоконченных предложений. Анализ завершенных испытуемым предложений осуществляется в два этапа. На первом этапе проводится качественный анализ высказываний по их отнесенности к предметному содержанию познавательных и профессиональных мотивов. Критериями служат показатели мотивов, соответствующие приведенным выше мотивационным объектам (достижения, аффилиации, помощи, влияния, саморазвития, познания, агрессии; направленность на материальные ценности; направленность на отдых, досуг; направленность на духовное). На втором этапе проводится количественная обработка ответов каждого испытуемого: подсчитывается число предложений. При наличии не менее 12 таких предложений у подростка анализируемые мотивы считаются значимо представленными в его общем мотивационном синдроме.

### **2.7 Оценка пищевого статуса**

«Золотым стандартом» в оценке фактического питания является метод записи и учета съеденной пищи за 3 суток. В нашем исследовании изучение фактического питания также осуществлялось методом регистрации потребленной ребенком пищи в течение 3 последовательных дней. Девочки оценивали и фиксировали количество съеденной пищи. Перед началом исследования девочки были проинструктированы о правилах оценки количества потребленной пищи. Количество жидких и сыпучих продуктов оценивали в привычных и знакомых для опрашиваемых, применяемых в домашнем хозяйстве чашках, стаканах, тарелках и ложках (чайных, столовых). Эти предметы имеют стандартный объем, который соответствует определенному количеству мл или граммов. По результатам проведен анализ питания девочек с расчетом количества потребляемых белков, жиров, углеводов и калорийности. Все основные компоненты питания рассчитывались с помощью базы данных «Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации»

(информационно – аналитическая система ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»).

## **2.8 Статистические методы исследования**

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного обеспечения «STATISTICA 8.0». Анализ результатов молекулярно-генетического анализа проводился с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йетса. Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25-го; 75-го). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерий согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Распределение признаков в каждой группе отличалось от нормального, поэтому статистическую значимость полученных результатов рассчитывали методами непараметрической статистики (определение критерия Манна-Уитни,  $\chi^2$ ). Критический уровень значимости принимали за 5% (0,05). Для анализа внутригрупповых связей количественных признаков использовали корреляционный анализ Спирмана. Критический уровень значимости различий принимали  $\leq 0,05$ . С целью выявления информативных признаков андроидного и гиноидного типа ожирения был использован пошаговый многофакторный линейный регрессионный анализ.

## ГЛАВА 3

### Клиническая характеристика девочек с экзогенно - конституциональным ожирением

#### 3.1 Клинико-anamnestическая характеристика девочек, страдающих ожирением

##### 3.1.1 Характеристика ante – , интра – и постнатального периодов

Особенности течения антенатального и перинатального периодов развития плода, оказывают важное влияние не только на постнатальную адаптацию ребенка, но и на развитие его в дальнейшей жизни. Наибольшую значимость приобретает сочетанное влияние отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза; осложненное течение беременности с развитием гестозов, анемии, угрозы преждевременных родов; соматические заболевания матерей; нарушение родовой деятельности, оперативные роды. Любые нарушения в этих периодах могут вносить патологические изменения в систему мать – плацента – плод, приводящие к возникновению, угрожающих состояний плода, особенно острой гипоксии или асфиксии. Стоит отметить, что наиболее чувствителен к процессам даже незначительной гипоксии – гипоталамус. Учитывая, что гипоталамус – единый координационный центр нервной и эндокринной систем, данные процессы могут приводить к эндокринным нарушениям (Бабичев, 2013).

Нами проведена оценка антенатального периода. Возраст матери  $25,1 \pm 4,2$  и  $25,6 \pm 4,5$  в основной и контрольной группах соответственно ( $p=0,42$ ), а также возраст отца  $28,3 \pm 5,4$  и  $29,7 \pm 10,2$ ; ( $p=0,24$ ) на момент настоящей беременности значимо не отличался в исследуемых группах девочек. По данным анкетирования на момент беременности у будущих матерей, выявлено отсутствие приема алкоголя, тогда как никотиновая интоксикация выявлялась одинаково часто (по 8,9%) в обеих исследуемых группах, играя роль в развитии хронической гипоксии, которая является одним из предикторов развития ожирения у будущего ребенка (Красноперова О.И., 2013г., Giussani DA, 2001). При анкетировании отцов, частота курения и приема алкоголя в основной группе выявлялась в 1,2 раза чаще

и статистически не отличалась между исследуемыми группами ( $p=0,42$  и  $p=0,84$  соответственно).

Сравнительный анализ между основной и контрольной групп не выявил особенностей осложнений и патологических состояний у матерей во время беременности. Проявления раннего гестоза отмечались у 15 (9,5%) матерей основной группы и у 12 (11,9%) контрольной группы ( $\chi^2=0,89$ ,  $p=0,35$ ). Анемия во втором триместре беременности была диагностирована у 20 (21,4%) матерей основной группы и у 16 (20,4%) из группы контроля ( $\chi^2=0,45$ ,  $p=0,5$ ). У 37 (23,4%) матерей из основной группы и у 26 (25,7%) из контрольной группы в анамнезе были угрожающие преждевременные роды ( $\chi^2=0,37$ ,  $p=0,54$ ), статистических различий при этом не выявлено.

Далее проводилась оценка течения интранатального периода. Нарушения родовой деятельности было выявлено у 25 (27%) матерей из основной группы против 17 (19,9%) матерей из контрольной группы ( $\chi^2=2,1$ ,  $p=0,12$ ). Кроме того, при анализе течения родов статистически значимых различий нами не выявлено: 135 (82,1%) девочек основной группы и 81 (79,7%) из контрольной группы рождены в срок ( $\chi^2=1,4$ ,  $p=0,27$ ), преждевременно – 22 (17,9%) и 20 (20,3%) соответственно ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,96$ ). Из них 127 (80,9%) девочек основной группы и 82 (81,1%) девочки контрольной группы появились на свет путем физиологических родов ( $\chi^2=0,3$ ,  $p=0,34$ ). Оперативные роды в анамнезе были у 30 (19,1%) матерей основной группы и у 19 (18,6%) матерей из контрольной группы ( $\chi^2=0,47$ ,  $p=0,74$ ).

Далее нами проведен анализ неонатального периода, с акцентом на вариативность массы тела ребенка при рождении и наличие/отсутствие грудного вскармливания, а также его длительность (таблица 2).

**Таблица 2** - Сравнительная оценка параметров раннего неонатального периода у девочек основной и контрольной групп ( $M \pm \delta$ ,  $Me$ , 25-75 перцентиль).

Показатели	Контрольная группа (n=101)	Основная группа (n=157)
Рост при рождении, см	51,5±2,9	51,6±2,5
	52,0	52
	50,0-53,0	51,0-53,0
Масса тела при рождении, гр	3253,1±570,4	3387,1±481,5

	3300,0 3000,0-3600,0 p=0,04	3450 3160,0-3650,0
Приложен к груди, сут.	1,08±0,02 1,0 1,0-1,0	1,03±0,02 1,0 1,0-1,0
Естественное вскармливание, мес.	8,0±3,7 7,0 5,0-9,0	7,9±4,9 8,0 5,0-12,0

Примечание: n – число обследованных; p– статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Из всех показателей, представленных в таблице, выявлено, что у девочек основной группы масса тела при рождении выше, чем в контрольной группе (p=0,04).

Таким образом, при анализе антенатального, интранатального и постнатального периодов в двух исследуемых группах, показатели статистически значимо не различались. Однако масса тела при рождении у девочек из основной группы статистически выше, чем в контрольной. По мнению многих отечественных и зарубежных авторов, выявлено, что дети с высокой массой тела при рождении, более склонны к развитию ожирения во взрослом периоде жизни (Binns С. 2016., Y. Zhao, 2012., Victora С.G.2016, Horta В.L.2015, Yan J. 2014). Широко известно, что естественное вскармливание ассоциировано со снижением частоты ожирения в детском и подростковом возрасте. Так, например, риск развития ожирения у детей, находившихся только на грудном вскармливании до 3-5 месяцев, к моменту поступления в школу на 35% ниже, чем у сверстников, переведенных на искусственное вскармливание в более ранние сроки (Von Kries R, 1999, M.S.Kramer, 2007., BellS, 2018). В нашем исследовании статистически значимых различий по грудному вскармливанию, как в основной, так и в контрольной группах, выявлено не было.

### 3.1.2 Основные антропометрические показатели

Как упомянуто в главе 2, все девочки были разделены на группы в зависимости от показателя sds ИМТ, который учитывает не только рост и вес, но и половую принадлежность, и возраст исследуемого. Далее проведено комплексное антропометрическое обследование, которое включало в себя: рост,



вес, sdsИМТ и роста, обхватные параметры, показатели кожно-жировых складок над трицепсом, бицепсом, под лопаткой, на животе и бедре. По данным авторов большую информативность составляет еще и измерения процентного содержания жира в организме по сравнению с sdsИМТ в связи с возможной взаимосвязью последнего с ростом мышечной, а не жировой массы тела (Мартиросов Э.Г, 2006, Сокольская Т.И., 2011). В связи с этим в наше исследование также включено измерение % жировой ткани.

**Таблица 3** - Антропометрические показатели девочек в исследуемых группах(М±δ, Me, 25-75 перцентиль).

Антропометрические параметры	Контрольная группа (n=101)	Основная группа (n=157)
Sds ИМТ	0,07±0,4 0,1 -0,3-0,4 p=0,0001	2,8±0,7 2,1 2,2-2,9
% ИМТ	51,0±18,0 52,8 34,9-66,1 p=0,0001	92,6±18,0 96,2 90,3-99,4
Sds роста	0,28±1,0 0,4 -0,2-0,9	0,1±1,0 0,2 -0,6-0,7
ОТ, см	67,8±4,9 67,0 64,0-71,0 p=0,0001	95,2±10,0 93,1 92,1-98,3
ОБ, см	93,1±5,2 93,0 89,0-96,0 p=0,0001	114,7±9,6 113,2 110,2-116,3
% жира	18,9±5,6 18,7 14,3-22,3 p=0,0001	38,4±9,8 39,9 31,2-45,3
S грудь, см	0,6±0,4 0,7 0,3-0,8 p=0,0001	0,8±0,3 0,9 0,7-1,0
S лопатка, см	1,3±0,5 1,2 1,0-1,5 p=0,0001	1,8±0,6 1,6 1,4-1,9
S трицепса, см	1,1±0,6 0,9 0,7-1,7	1,2±0,6 1,0 0,8-1,4

S бицепса, см	0,9±0,4 0,8 0,6-1,3 p=0,0001	1,1±0,5 1,0 0,8-1,3
S живота, см	1,4±0,8 1,1 0,7-2,1 p=0,0001	2,2±1,3 1,9 1,3-3,1
S бедро, см	2,1±0,8 2,1 1,7-2,6 p=0,0001	2,6±1,0 2,3 2,1-3,1

Примечание: n – число обследованных; p– статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Как видно из представленной таблицы, статистически значимых различий показателей роста ( $p=0,4$ ), в том числе % роста ( $p=0,35$ ) и sds роста ( $p=0,17$ ), а также подкожно – жировой складки над трицепсом ( $p=0,49$ ) выявлено не было.

### **3.2 Оценка показателей углеводно – жирового обмена и особенностей гормонального статуса у девочек – подростков, страдающих ожирением**

Изменения, которые происходят в метаболическом обмене и гормональном статусе во время дебютирования и прогрессирования процессов ожирения, способны сохраняться в дальнейшем, переходя во взрослый период, тем самым снижая показатели качества жизни. Именно патология метаболического характера приводит к долгосрочным осложнениям прогрессирования ожирения, которые затрагивают практически все органы и системы организма (Шварц В.Я.2013г)

#### **3.2.1 Оценка углеводного и липидного обменов**

По результатам многолетних наблюдений и исследований, выявлено и доказано, что у детей с ожирением формируются нарушения как в углеводном, так и в липидном обмене (Пастухова В. А. 2012., Солодилова Е.А. 2011., В.S.We, 2011).

С целью оценки состояния метаболизма был проведен сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обменов (таблица 4).

**Таблица 4 - Сравнительный анализ биохимических показателей в исследуемых группах (M±δ, Me, 25-75 процентиль).**

Показатели	Контрольная группа, n=101	Основная группа, n=157
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±0,9 4,2 3,9-4,6	4,6±0,8 4,5 4,1-4,9
Триглицериды, ммоль/л	0,8±0,4 0,7 0,6-0,9 p=0,0001	1,1±0,4 0,9 0,7-1,3
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,3 1,5 1,3-1,7	1,4±0,3 1,4 1,2-1,6
ЛПНП, ммоль/л	2,4±0,7 2,4 1,9-2,9 p=0,0006	2,7±0,8 2,6 2,2-3,2
ЛПОНП, ммоль/л	0,16±0,1 0,1 0,1-0,2 p=0,004	0,21±0,2 0,2 0,1-0,2
КА	2,0±1,0 1,8 1,4-2,3 p=0,02	2,3±1,2 2,1 1,6-2,7
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,5 4,5 4,2-5,0	4,7±0,5 4,7 4,4-5,1
Гликированный Нв, %	4,4±0,5 4,2 4,1-4,6 p=0,0001	4,9±0,7 4,7 4,3-5,3
ПГТТ 1, ммоль/л	4,4±0,4 4,2 4,1-4,5 p=0,0001	4,7±0,6 4,7 4,2-5,2
ПГТТ 2, ммоль/л	5,3±0,7 5,2 4,8-5,6 p=0,0001	6,2±0,8 6,3 5,7-6,8
Индекс НОМО	2,3±1,6 1,9 1,3-2,8 p=0,0001	4,0±4,2 3,1 2,2-4,4

Примечание: n – число обследованных; p – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Из представленной таблицы видно, что показатели углеводного и жирового обменов находятся в пределах референтных значений в исследуемых группах.

Однако, в группе девочек, страдающих ожирением, показатели углеводно – липидного обмена значимо выше по сравнению с контрольной группой. Так, например, уровень триглицеридов, а также атерогенная фракция липопротеидов: ЛПНП и ЛПОНП, повышены у девочек основной группы, со статистически значимым различием ( $p < 0,00001$ ,  $p = 0,0006$ ;  $p = 0,004$ ). Соотношение атерогенных и проатерогенных липопротеидов оценивается по коэффициенту атерогенности (КА), который значимо выше в основной группе ( $p = 0,02$ ).

Базовый показатель углеводного обмена – уровень глюкозы натощак одинаков в обеих группах ( $4,7 \pm 0,5$ ). Однако гликированный Нв и показатели перорального глюкозотолерантного теста выше в группе девочек с ожирением ( $p < 0,00001$ ), но в пределах референтных значений. Показатель инсулинорезистентности: индекс НОМО в основной группе в 1,5 раза превышает нормативные показатели и в 1,7 раз в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,00001$ ).

Таким образом, выявленное повышение уровня атерогенных фракций липидов (ЛПНП и ЛПОНП), триглицеридов, индекса НОМО, ПГТТ и гликированного Нв у девочек – подростков с ожирением по сравнению с группой контроля указывает на ранние изменения в липидном и углеводном обмене.

### 3.2.2 Оценка гормонального статуса

Нами был проведен сравнительный анализ гормонов энергетического обмена, женской половой системы и гормонов щитовидной железы в исследуемых группах (таблица 5).

**Таблица 5** - Сравнительный анализ гормонов в исследуемых группах ( $M \pm \delta$ , Me, 25-75 процентиля).

Показатели	Контрольная группа, n=101	Основная группа, n=157
ТТГ, мМ/л	$2,0 \pm 2,3$ 1,5 1,1-2,0	$2,1 \pm 1,2$ 1,9 1,4-2,6
Т4св, пМ/л	$13,0 \pm 2,6$ 13,2 11,8-14,6	$12,9 \pm 2,6$ 12,9 11,5-14,2
Инсулин, мкЕД/мл	$8,1 \pm 7,0$	$17,0 \pm 11,4$

	9,4 6,7-13,7 p=0,0001	14,5 10,9-18,9
Лептин, нг/мл	10,2±14,1 17,2 12,0-25,4 p=0,0001	46,0±23,6 38,8 29,7-64,2
С – пептид, мкЕД/мл	45,6±27,8 44,8 31,8-52,1 p=0,0004	62,1±33,4 55,3 45,8-68,7
Пролактин, мЕД/л	478,7±311,3 393,0 282,0-561,0	535,0±294,0 477 373-629
Эстрадиол, пмоль/л	0,3±0,2 0,2 0,19-0,32	0,2±0,2 0,18 0,17-0,21
ФСГ, мМЕ/мл	5,7±2,3 5,3 4,2-6,6	5,7±4,3 5,4 4,1-6,8
ЛГ, мМЕ/мл	6,7±5,6 5,7 3,1-7,8	5,8±4,7 4,7 2,8-7,3

Примечание: n – число обследованных; p – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

По результатам сравнительного анализа в основной группе, выявлено значимое повышение гормонов, регулирующих энергетический обмен: инсулина в 1,5 раза ( $p < 0,00001$ ), лептина в 2,2 раза ( $p < 0,00001$ ) и С-пептида в 1,4 раза ( $p = 0,00004$ ) по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время ведется активное изучение синергичного повышения лептина и инсулина. Большинство авторов считают, что инсулин является важнейшим регулятором секреции лептина: снижение чувствительности к инсулину ведет к его повышению, что, в свою очередь, увеличивает содержание лептина посредством снижения регуляции рецепторов к лептину в гипоталамусе. Это подтверждается еще и тем, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и бета – клетками поджелудочной железы и тем самым стимулирует секрецию инсулина (El-Haschimi K, 2000; Myers MG, 2008; Смирнова Е.Н., 2017). Таким образом гиперлептинемия может быть обусловлена гиперинсулинемией. Однако, гиперлептинемия может возникать у девочек, подросткового возраста, как сигнальный маркер полового созревания. Уровень

лептина повышается параллельно увеличению массы тела, достигая максимума как раз в период полового созревания (Cervero A., 2006; Brannian J.D., 2011).

Уровень гормонов щитовидной железы, женской половой системы, а также пролактина находятся в пределах нормативных значений и статистически не различаются ( $p>0,05$ ).

Таким образом, в группе девочек с ожирением выявлена гиперинсулинемия и гиперлептинемия, которые указывают на синергичное взаимодействие этих гормонов в энергетическом обмене. Так же превышающий в 1,5 раза уровень инсулина у девочек, страдающих ожирением, является ранним предиктором нарушения функции бета – клеток поджелудочной железы (Шпаков А.О. и Гранстрем О.К., 2013г). Вместе с этим, синдром инсулинорезистентности оказывает влияние на повышение концентрации в плазме крови триглицеридов, ЛПОНП и ЛПНП, что и наблюдается в нашем исследовании.

### **3.3 Особенности потребления основных компонентов питания у девочек с ожирением и их взаимосвязь с антропометрическими и метаболическими показателями**

Подростковый возраст - это период, когда возрастают физиологические потребности в пищевых веществах. То, какие макронутриенты и в каком количестве попадают в организм с пищей, становится прогностическим признаком развития широкого перечня алиментарно-зависимых болезней, непосредственно влияющих на антропометрические и функциональные показатели (Шарафетдинов Х.Х. 2016).

С целью оценки пищевого статуса, нами проведен анализ потребления основных компонентов питания у девочек, страдающих ожирением (таблица 6).

**Таблица 6** - Состав питания у девочек-подростков в исследуемых группах ( $M\pm\delta$ , Me, 25-75 процентиля).

Показатели	Контрольная группа (n=101)	Основная группа (n=157)
Белки, гр	164,4±47,1 168,6 128,6-194,0	183,6±63,4 169,7 132-218,6

	p=0,009	
Жиры, гр	140,0±46,2 132,9 100,5-168,0 p=0,0001	177,9±59,9 175,7 130,2-210,6
Углеводы, гр	668,0±225,6 700,2 502,1-841,0 p=0,0001	872,7±286,5 894 646,7-1016,5
	1:0,9:4,1	1:1:4,8
Калорийность, ккал	3692,0±772,4 3651 3056,7-4205,7 p=0,0001	4661,4±1475,9 4526 3502-5796,7

Примечание: n – число обследованных; p– статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

В обоих исследуемых группах основные компоненты питания выше норм физиологических потребностей. В группе девочек с ожирением статистически значимо выше количество потребляемых всех представленных макронутриентов, в отличии от группы контроля ( $p \leq 0,05$ ). Выявленные изменения согласуются с большинством исследований, в которых отмечается превышение среднесуточной потребности в энергии, белках, жирах и углеводах у детей подросткового возраста (Алешина Е.И., 2012г, GharibN, 2011г, MooreC.S., 2010г, ValenteH, 2010г). Наряду с этим следует отметить несбалансированность питания девочек основной выборки за счет превышения в рационе углеводов (1:1:4,8).

В исследованиях, проведенных ранее, выявлено, что антропометрические показатели, такие как % жировой ткани и индекс массы тела, чувствительны к дисбалансу основных макронутриентов (MagareyA.M., 2001; SunB., 2004). С целью выявления взаимосвязи основных компонентов питания с показателями антропометрии нами проведен корреляционный анализ (таблица 7).

**Таблица 7** - Оценка взаимосвязи основных компонентов питания с антропометрическими показателями у девочек с ожирением.

Показатели	Белки	Жиры	Углеводы	Калорийность
ИМТ	0,13	0,40 p=0,003	0,58 p=0,001	0,39 p=0,001
Объем талии	0,14	0,40 p=0,003	0,54 p=0,001	0,32 p=0,001
Объем бедер	0,04	0,44 p=0,04	0,54 p=0,001	0,37 p=0,003

% жировой ткани	0,04	0,18 p=0,004	0,40 p=0,003	0,05
--------------------	------	-----------------	-----------------	------

Примечание: p – статистически значимая корреляционная связь по Спирману ( $p \leq 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа, выявлены положительные взаимосвязи: жиров с ИМТ (доля объясняемой дисперсии 16%), объемом талии (доля объясняемой дисперсии 16%) и бедер (доля объясняемой дисперсии 19,4%), % жировой ткани (доля объясняемой дисперсии 3,2%); а также калорийности с ИМТ (доля объясняемой дисперсии 15,2%), объемом талии (доля объясняемой дисперсии 10,2%) и бедер (доля объясняемой дисперсии 13,7%). Полученные данные согласуются с результатами других исследователей (MillarL, 2013г; ZhouS.J., 2012г), где была выявлена также статистически значимая корреляционная связь показателей антропометрии с фактическим потреблением жиров и калорийностью рациона.

По данным разных авторов употребление большого количества жиров ведет к увеличению массы тела (ZieglerP.J., 2005г, TuckerL.A., 1997г), в то время как пища, содержащая большое количество углеводов не имеет такого эффекта. Однако, в нашем исследовании наоборот, при проведении корреляционного анализа, выявлено усиление положительных связей между углеводами и показателями антропометрии: ИМТ (доля объясняемой дисперсии 33,7%), объемом талии (доля объясняемой дисперсии 29,2%), бедер (доля объясняемой дисперсии 29,2%), % жировой ткани (доля объясняемой дисперсии 16%).

При проведении корреляционного анализа, выявлено, что индекс массы тела более чувствителен к повышению макронутриентов, по сравнению с % жировой ткани. Так, в исследованиях (MagareyA.M., 2001; SunM., 2004г) данная тенденция подтверждается и объясняется тем, что % жировой массы тела более показателен для продолжительных исследований влияния количественного потребления макронутриентов.

Корреляционный анализ с показателями углеводного и липидного обменов у девочек, страдающих ожирением не выявил положительных и отрицательных коррелятов с основными компонентами питания.



Далее для определения зависимости между основными компонентами питания и гормональными показателями энергетического обмена, у девочек-подростков с ожирением проведена корреляция и оценена сила связи (таблица 8).

**Таблица 8** – Оценка взаимосвязи основных компонентов питания с гормонами энергетического обмена у девочек с ожирением

Основные компоненты питания	Показатели	Коэффициент корреляции (r)
Белки	Инсулин	-0,05
	Лептин	0,13
	С – пептид	0,007
Жиры	Инсулин	0,10
	Лептин	0,21 p=0,007
	С – пептид	-0,03
Углеводы	Инсулин	0,20 p=0,01
	Лептин	0,29 p=0,01
	С – пептид	-0,06
Калорийность	Инсулин	0,13
	Лептин	0,30 p=0,02
	С – пептид	0,04

Примечание: p– статистически значимая корреляционная связь по Спирману ( $p \leq 0,05$ ).

Корреляционный анализ выявил значимую взаимосвязь лептина с жирами (доля объясняемой дисперсии 4,4%), углеводами (доля объясняемой дисперсии 4%) и калорийностью (доля объясняемой дисперсии 9%). Данная связь подтверждает, что лептин является индикатором энергетических запасов и медиатором энергетического баланса.

Таким образом, детское и подростковое питание сопряжено не только с процессами обмена веществ в организме, но и является одним из ключевых факторов, определяющих темпы роста ребенка, его гармоничное развитие, способность к обучению, адекватную иммунную реакцию и устойчивость к другим неблагоприятным влияниям внешней среды. С целью поддержания всех этих факторов, выделяется понятие сбалансированность питания.

Согласно представленным данным, обеспеченность белками у девочек-подростков как в группе контроля, так и основной группе превышает

физиологическую потребность на 219,2% и 244,8%; жирами - на 168,7% и 214,3%; углеводами – на 184% и 240,4%. Показатели калорийности питания превышают рекомендуемую среднесуточную калорийность: 4661,4±1475,9 ккал в основной группе и 3692,0±772,4ккал – в группе контроля, против 2500 ккал, согласно методических рекомендаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 18.12.2008 г. Ряд европейских исследователей указывают, что даже незначительное увеличение калорийности суточных рационов в разные возрастные периоды, способствует в будущем формированию ожирения – для детей в возрасте 5-7 лет в объеме 69-77 ккал (Van den Berg SW, 2011), для детей 6-14 лет – 140 ккал (Plachta-DanielzikS, 2008), 14-18 лет – 170 ккал(Helen Rose C. 2013). При этом для взрослой популяции Восточной Сибири описана иная обеспеченность макронутриентами – при дефиците белков, потребление жиров и углеводов превышает нормы физиологических потребностей для возраста и пола (С.Ю. Баглушкина., 2014).

Кроме того, у девочек основной группы выявлен дисбаланс питания за счет превышения в рационе продуктов, богатых углеводами. Результаты наших данных сопоставимы с результатами других исследований, указывающих на превышение среднесуточных потребностей в белках, жирах и углеводах у детей с ожирением, приводящих к энергетическому дисбалансу (Алешина Е.И., 2012; Gharib N, 2011;Valente H, 2010; Moore CS, 2010).

При анализе корреляционных взаимосвязей энергетической ценности и макронутриентного состава суточного рациона с антропометрическими данными выявлена значимая положительная корреляция, усиливающаяся в отношении углеводов. Также выявлена взаимосвязь гиперлептинемии и гиперинсулинемии с основными компонентами питания.

### **3.4 Эмоционально – личностные особенности девочек с ожирением**

Многочисленные исследования эмоционально – личностных особенностей детей и подростков с ожирением часто ориентированы на создание единого

личностного профиля данной когорты. Однако создание личностного портрета получается зачастую разнообразным и порой противоречивым. Данная проблема возникает в первую очередь в результате неоднородности течения самого заболевания. Ведь ожирение – это не только увеличение жировой ткани, это многофакторный нейроповеденческий процесс, который приводит к метаболическим и психосоциальным нарушениям (American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Update to the 2014-2015г). Поэтому дети с ожирением представляют собой гетерогенную группу и их трудно отнести к определенному личностному типу.

Исследование эмоционально – личностных особенностей девочек, подросткового возраста, проведенное нами с целью оценки психологического статуса и выявления показателей, которые в наибольшей степени оказывают влияние на прогрессирование данного заболевания, представлены в таблице 9.

**Таблица 9** - Эмоционально – личностные показатели у девочек – подростков в исследуемых группах по методике мини – СМИЛ (M±δ, Me, 25-75 процентиля).

Психологический показатель	Контрольная группа (n=101)	Основная группа (n=157)
Ипохондричность	1,9±0,9 2,0 1,0-3,0	1,8±0,8 2,0 1,0-2,0
Депрессия	1,8±1,0 2,0 1,0-3,0 p=0,009	1,4±1,1 1,0 1,0-2,0
Эмоционально – вегетативная неустойчивость	1,9±1,1 2,0 1,0-3,0	1,8±0,9 2,0 1,0-2,0
Возбудимость	2,5±0,9 2,0 2,0-3,0	2,5±0,9 2,0 2,0-3,0
Особенности межличностного общения	3,0±1,1 3,0 2,0-4,0	3,1±0,9 3,0 2,0-4,0
Ригидность, конфликтность	1,9±1,1 2,0 1,0-3,0	2,2±1,3 2,0 1,0-3,0
Тревожность	2,1±1,2 2,0	2,1±1,3 2,0

	1,0-3,0	1,0-3,0
Шизотимность	2,0±1,4 2,0 1,0-3,0	1,9±1,3 2,0 1,0-3,0
Гипертимность	2,9±1,3 3,0 2,0-4,0 p=0,004	3,4±1,3 4,0 3,0-4,0
Интроверсия	1,9±1,4 2,0 1,0-3,0 p=0,004	1,4±1,2 1,0 1,0-2,0

Примечание: n – число обследованных; p– статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

В ходе сравнения, выявлено, что депрессия и интроверсия значимо меньше у девочек, страдающих ожирением по сравнению с группой контроля,  $p=0,009$  и  $p=0,004$ , соответственно. Полученные результаты находятся в пределах нормативных значений, несмотря на выявленные статистические различия, можно предположить, что это особенность подросткового возраста.

Гипертимность у девочек с ожирением выше пороговой величины, и в 1,2 раза превышает показатель в группе контроля ( $p=0,004$ ). Такой уровень расценивается как акцентуация характера по соответствующей шкале. Девочки с таким показателем имеют несколько идеализированное представление о себе и окружающем мире, недостаточно критично оценивают свои возможности и свое состояние, импульсивны и амбициозны.

Особенности межличностного общения в исследуемых группах имеют уровень выше порогового, без статистически значимого различия ( $p=0,5$ ). Однако стоит учитывать, что повышение данного уровня довольно часто встречается у детей подросткового возраста, отражая тем самым недифференцированность полоролевого поведения и несформированность характера.

Кроме того, мы провели корреляционный анализ, выявленных эмоционально – личностных особенностей с основными антропометрическими параметрами в исследуемых группах (таблицы 10)

**Таблица 10** – Оценка взаимосвязи эмоционально – личностных характеристик с показателями антропометрии у девочек, страдающих ожирением

Психологический показатель	Вес	SDS ИМТ	% жира
Ипохондричность	-0,09	-0,11	-0,02
Депрессия	-0,07	-0,19 p=0,01	-0,19 p=0,01
Эмоционально – вегетативная неустойчивость	0,09	0,08	0,11
Возбудимость	-0,08	-0,05	0,10
Особенности межличностного общения	-0,06	-0,01	0,06
Ригидность, конфликтность	0,11	0,12	0,21 p=0,02
Тревожность	0,09	0,04	0,04
Шизотимность	0,02	0,06	0,11
Гипертимность	0,13	0,17 p=0,03	0,18 p=0,01
Интроверсия	-0,10	-0,11	-0,09

Примечание: p– статистически значимая корреляционная связь по Спирману ( $p \leq 0,05$ ).

Проведенное исследование выявило у девочек с ожирением отрицательную взаимосвязь депрессии с sds ИМТ и % жировой тканью. А также отмечена положительная связь гипертимности с sds ИМТ и % жировой тканью, что подтверждает акцентуацию гипертимности с ожирением. В исследовании Fields S. A. (2011г) и мета – анализе Sneha Thamocharan (2013г), выявленная гипертимность также способствует возникновению и поддержанию ожирения.

**Таблица 11** - Оценка взаимосвязи эмоционально – личностных характеристик с показателями антропометрии у девочек с нормальной массой тела

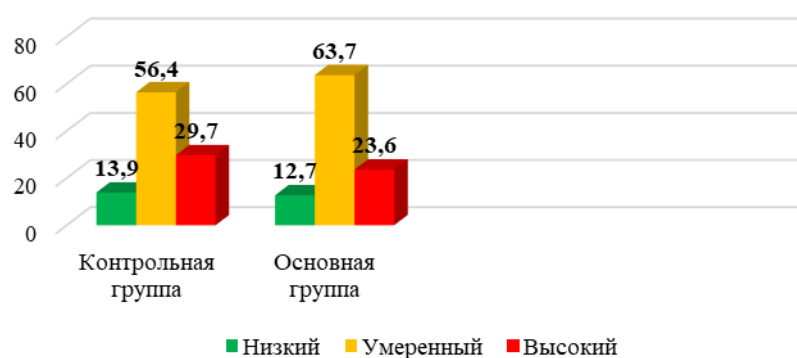
Психологический показатель	Вес	ИМТ	SDS ИМТ	% жира
Ипохондричность	0,003	0,01	0,22 p=0,004	0,003
Депрессия	-0,13	0,19 p=0,01	-0,08	-0,005
Эмоционально – вегетативная неустойчивость	0,11	0,07	0,11	0,06
Возбудимость	-0,06	0,007	0,05	0,12
Особенности межличностного общения	0,05	0,17	0,09	0,07
Ригидность, конфликтность	-0,01	0,07	-0,07	0,02
Тревожность	-0,10	-0,03	0,12	0,12

Шизотимность	0,09	-0,01	0,04	0,09
Гипертимность	0,15	- 0,25 p=0,001	0,14	0,17
Интроверсия	-0,11	-0,14	-0,03	-0,05

Примечание: p– статистически значимая корреляционная связь по Спирману ( $p \leq 0,05$ ).

У девочек с нормальной массой тела корреляционный анализ подтверждает ранее выявленное значимое повышение депрессия. Данная шкала положительно коррелирует с ИМТ. А также положительная взаимосвязь выявлена между ипохондричностью и sds ИМТ. Такие изменения, как ипохондричность и депрессия, часто наблюдаются у девушек подросткового возраста. Постоянное соблюдение диет с целью сохранения фигуры и соответствия стандартам красоты, а также страх осуждения со стороны сверстников приводит девочек – подростков к постоянному напряжению, переходящему в депрессивное состояние. Данная ситуация также подтверждается выявленной отрицательной взаимосвязью гипертимности с ИМТ.

Несмотря на то, что тревожность в обеих исследуемых группах находилась в нормативном диапазоне, нами проведена методика Ч.Д. Спилбергера - Ю.Л. Ханина, которая отличается дифференцированной оценкой степени выраженности тревоги (как эмоционального состояния) и тревожности (как свойства личности).

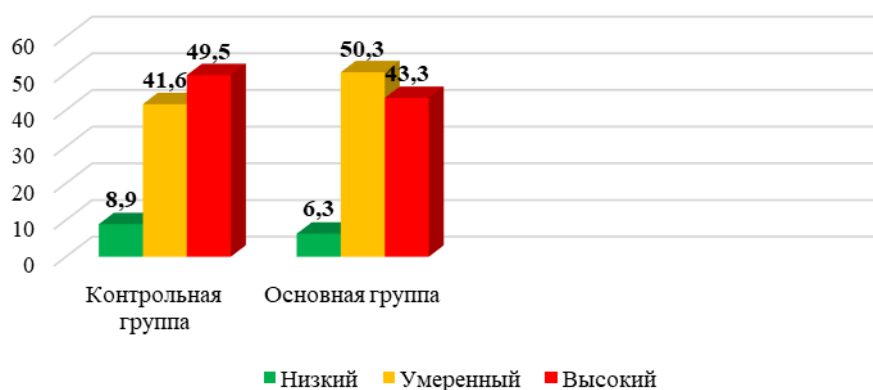


**Рисунок 1** - Уровень ситуационной тревожности у девочек – подростков в исследуемых группах (%).

Анализируя результаты исследования, по Шкале ситуационной тревожности (результаты представлены на рис 1) можно отметить, что для 63,7%

девочек с ожирением и для 56,4% девочек с нормальной массой тела характерен умеренный уровень тревожности ( $p=0,19$ ). Эти данные свидетельствуют об оптимальном уровне напряженности, адекватной мотивации и готовности к выполнению деятельности. Высокий уровень ситуационной тревожности, без статистически значимых различий ( $p=0,28$ ), составил 23,6% в основной группе и 29,7% в контрольной группе. У 12,7% девочек с ожирением и у 13,9% девочек контрольной группы выявлен низкий уровень ситуационной тревожности ( $p=0,46$ ).

Далее проводилась оценка уровня личностной тревожности у девочек в исследуемых группах.



**Рисунок 2** - Уровень личностной тревожности у девочек – подростков в исследуемых группах (%).

На Рис 2. видно, что 49,5% девочек контрольной группы имеют высокий уровень личностной тревожности по сравнению с девочками основной группы (43,3%), ( $p=0,25$ ). Такие девочки, склонны воспринимать угрозу своей самооценке и жизнедеятельности в обширном диапазоне ситуаций и реагировать весьма выраженным состоянием тревожности. У 50,3% девочек основной группы против 41,6% девочек с нормальным весом преобладает умеренный уровень тревожности ( $p=0,17$ ). Данный уровень свойственен каждому человеку, это «полезная тревожность», действующее мобилизующе для достижения целей и является существенным компонентом самоконтроля и самовоспитания. Низкий уровень

личностной тревожности выявлен у 6,3% девочек, страдающих ожирением и у 8,9% девочек группы контроля без статистически значимых различий ( $p=0,43$ ).

Корреляционных взаимосвязей личностной и ситуационной тревожности с антропометрическими показателями как в группе контроля, так и в основной группе – нет, однако выявлены с основными компонентами питания.

**Таблица 12** - Оценка взаимосвязи ситуационной и личностной тревожности с основными компонентами питания у девочек в изучаемых группах

Группа	Показатель тревожности	Белки	Жиры	Углеводы	Калорийность
Контрольная	Ситуационная тревожность	-0,03	0,22 $p=0,004$	0,19	0,12
	Личностная тревожность	-0,03	0,18	0,13	0,03
Основная	Ситуационная тревожность	-0,04	-0,07	0,26 $p=0,001$	0,41 $p=0,001$
	Личностная тревожность	-0,03	0,03	0,25 $p=0,001$	0,5 $p=0,001$

Примечание:  $p$  – статистически значимая корреляционная связь по Спирману ( $p \leq 0,05$ ).

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь у девочек с нормальной массой тела между ситуационной тревожностью и потреблением жиров. В настоящее время учитывая большое количество фаст – фудов с высоким содержанием жиров, влияющие на прогрессивное повышение ИМТ, может приводить к развитию ситуационной тревожности у девочек с нормальной массой тела с целью соответствия стандартам красоты, соблюдая различные диеты. Поэтому стоит также отметить, что тревожно – депрессивное состояние может проявляться не только при патологии, но и как антропотипическая реакция на различные изменения в окружающей среде.

У девочек с ожирением по методике мини – СМИЛ, тревожность и депрессия находятся в физиологическом диапазоне. Однако при проведении корреляционного анализа выявлена значимая связь как ситуационной, так и личностной тревожности с повышенным потреблением углеводов и калорийной пищи: углеводы с СТ ( $r=0,26$ ,  $p=0,001$ ) и ЛТ ( $r=0,25$ ,  $p=0,001$ ); калорийность с СТ (доля объясняемой дисперсии 16,81%) и ЛТ (доля объясняемой дисперсии 25%).



Таким образом, пубертатный период знаменуется бурным психофизиологическим развитием и перестройкой социальной активности. Одной из ярких особенностей данного возраста является личностная эмоциональная нестабильность. Проявляется она, прежде всего, в лабильности настроения. Учитывая эти проявления можно сказать, что подростки все время находятся в состоянии стресса. Поэтому любое заболевание воспринимается особенно остро и оказывает влияние на психическое состояние ребенка. Диагноз ожирение не исключение, помимо нарушений метаболического обмена, это дефект внешнего облика, который в дальнейшем развивает эмоционально – личностные изменения. Эмоциональные расстройства подростков не проходят бесследно, и способствуют возникновению в последующем своеобразных личностных характеристик, нервно-психических и психосоматических отклонений (Андреева А.Д. 1988). Поэтому исследование эмоциональных состояний особенно актуально в этом возрасте (Панкратов В.Н., 2001; Пшенникова М.Г., 2001; Карвасарский Б.Д., 2004; Исаев Д.Н., 2005).

В группе девочек, страдающих ожирением можно выделить наиболее значимую черту психологического портрета – гипертимность. Такие девушки недостаточно оценивают свое состояние, возможно в связи с неадекватным восприятием своей внешности — многие из них считают, что имеют нормальный или даже сниженный вес. Подобные защитные искажения самовосприятия, с одной стороны, способствуют поддержанию самооценки подростков в ситуации болезни, с другой стороны — с целью обеспечения самозащиты, дабы не спровоцировать их виктимизацию в кругу сверстников (Розаль М., 2006, Тарасова Т.В., 2011). Акцентуация гипертимности у девочек с ожирения также подтверждается и корреляционным анализом, в котором выявлена положительная взаимосвязь данной шкалы с основными показателями антропометрии.

Э. Фромм считает, что все эти изменения, в том числе «бегство в себя», лишь прикрывает чувство тревоги. По методике Спилбергера – Ханина у девочек, страдающих ожирением, выявлен умеренный уровень тревожности как ситуативной (63,7%), так и личностной (50,3%), что входит в нормативные

показатели. Однако уровень личностной и ситуационной тревожности положительно коррелирует с калорийностью питания. С. Массер, Дж. Корнер и С. Каган с одной стороны, рассматривают тревожность как врожденную реакцию на опасность, присущую каждой личности, с другой стороны – ставят степень тревожности человека в зависимость от степени интенсивности обстоятельств, вызывающих чувство тревоги, с которыми сталкивается человек, взаимодействуя с окружающей средой.

## ГЛАВА 4

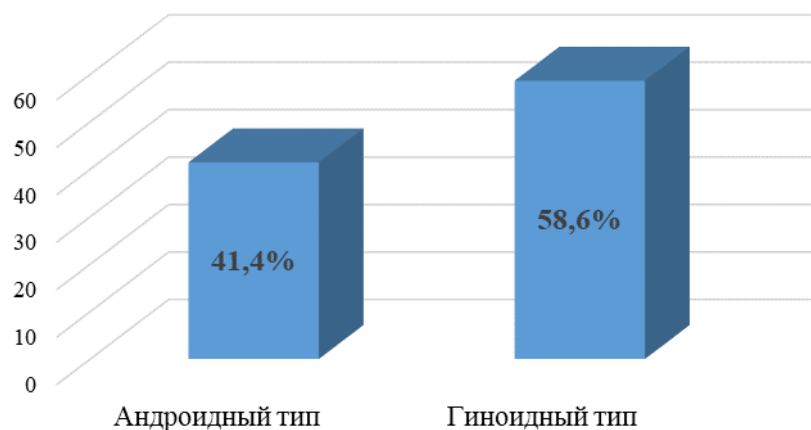
### Сравнительная характеристика девочек с андройдным и гиноидным типом ожирения

Принципиальное значение имеет не только факт наличия ожирения, но и характер распределения жировой ткани. Оценка эктопических жировых отложений является прогностическим критерием, ассоциированным с кардиометаболическими заболеваниями.

Наиболее простым и достоверным способом определения типа ожирения у девочек подросткового возраста, является измерение объема талии. Так, еще в начале 80-х гг. XX в. в Швеции и США, продемонстрировали, что такой метод более информативен, чем расчет ИМТ, который не представляет возможным оценить количество жировой массы (Ohlson LO, 1985). Также в работе Brambilla P. с соавторами (2006г) отмечено, что окружность талии коррелирует с висцеральной жировой тканью.

Андройдное ожирение диагностируется при значении ОТ  $\geq$  90 перцентиле для возраста и пола. Это пороговое значение ОТ является одним из критериев метаболического синдрома у детей и подростков, в том числе по критериям IDF (International Diabetes Federation) от 2007г. Во многих странах разработаны референтные перцентильные таблицы объема талии для детских популяций, однако обязательным условием является соблюдение техники измерения.

В нашем исследовании девочки основной группы, с учетом показателя ОТ в перцентиле, разделены на 2 группы: андройдный и гиноидный тип ожирения. Согласно рекомендациям ВОЗ, измерение ОТ проводилось посередине между нижним краем реберной дуги и подвздошной костью и далее сопоставлялось с референтными таблицами по возрасту и полу. Данная методика используется в таких странах, как Великобритания, Германия, Китай (Mc Carthy H.D., 2001г; Schwandt P., 2008г; Ng V.W., 2007г). На рисунке 3 представлена частота распространенности андройдного и гиноидного типа ожирения в данном исследовании.



**Рисунок 3** - Частота распространенности андроидного и гиноидного типа ожирения.

Как видно из диаграммы (рис 3) гиноидный тип ожирения превалирует, и составляет 58,6%, со статистически значимым различием ( $p=0,03$ ). Что подтверждается и литературными данными: встречаемость гиноидного типа среди подростков достигает 50–70 % (Астраханцева Э. Л., 2004). Андроидный тип ожирения в исследуемой группе составил 41,4%. По результатам многих исследований, он является главным антропометрическим маркером метаболического синдрома (Landsberg L. 1996).

#### **4.1 Клинико - лабораторная характеристика девочек в зависимости от типа ожирения**

Нами проведен анализ антенатального, интранатального и постнатального периодов развития девочек с андроидным и гиноидным типом ожирения. На момент настоящей беременности возраст матери  $25,3 \pm 3,9$  и  $24,9 \pm 4,1$  в группе андроидного и гиноидного ожирения соответственно ( $p=0,59$ ), а также возраст отца  $28,9 \pm 6,1$  и  $29,4 \pm 9,1$ ; ( $p=0,33$ ) значимо не отличался в исследуемых группах. По данным анкетирования, на момент беременности у матерей выявлено отсутствие приема алкоголя, тогда как никотиновая интоксикация отмечалась у 6 (9,2%) матерей из группы с андроидным типом и 8 (8,6%) матерей из группы с гиноидным типом ожирения и статистически не была значима ( $p=0,83$ ). Частота курения и прием алкоголя у отцов из группы с андроидным типом ожирения

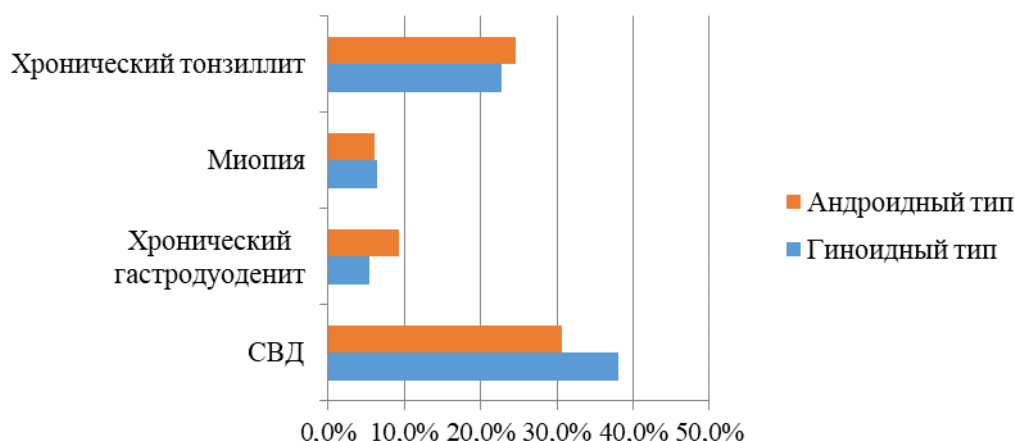
выявлялась в 1,1 и 1,3 раза соответственно, чаще и статистически не отличалась с группой с гиноидным типом ожирения ( $p=0,35$  и  $p=0,86$ ).

Далее при сравнительном анализе между исследуемыми группами не выявлено особенностей осложнений и патологических состояний у матерей во время беременности. Проявления раннего гестоза отмечались у 7 (10,7%) матерей в группе с андронидным типом и у 8 (8,6%) матерей с гиноидным типом ( $\chi^2=0,87$ ,  $p=0,33$ ). Во II триместре анемия диагностирована у 9 (13,8%) матерей с андронидным типом ожирения и у 11 (11,9%) матерей в группе с гиноидным типом ( $\chi^2=0,78$ ,  $p=0,38$ ). У 19 (29,2%) беременных в группе с андронидным типом ожирения и у 18 (19,5%) беременных с гиноидным ожирением ( $\chi^2=2,1$ ,  $p=0,08$ ) в анамнезе зафиксированы угрожающие преждевременные роды, статистических различий при этом не выявлено.

Далее нами проведен анализ интранатального периода. Нарушения родовой деятельности были выявлены у 11 (16,9%) матерей из группы с андронидным типом, против 14 (15,2%) матерей с гиноидным типом ( $\chi^2=0,37$ ,  $p=0,54$ ). Кроме того, при анализе течения родов статистически значимых различий не выявлено: 58 (89,2%) девочек из группы с андронидным ожирением и 77 (83,6%) девочек с гиноидным типом рождены в срок, преждевременно – 9 (13,8%) и 13 (14,1%) соответственно. При этом 51 (78,4%) девочка из группы с андронидным типом ожирения и 76 (82,6%) девочек появились на свет путем физиологических родов ( $\chi^2=0,68$ ,  $p=0,39$ ). Оперативные роды в анамнезе были у 12 (18,4%) матерей из группы андронидного ожирения и у 18 (19,5%) матерей из группы с гиноидным типом ( $\chi^2=0,85$ ,  $p=0,38$ ).

Далее при анализе неонатального периода, статистически значимых различий нами также не выявлено: у девочек с андронидным типом ожирения масса тела и рост при рождении составили  $3343,1 \pm 490,4$  гр и  $51,3 \pm 2,7$  см, а у девочек с гиноидным типом  $3418,2 \pm 475,3$  гр и  $51,8 \pm 2,4$  см соответственно. Приложены к груди девочки исследуемых групп одинаково на первые сутки. Естественное вскармливание у девочек с андронидным распределением жировой ткани длилось  $8,2 \pm 4,1$  мес и  $7,7 \pm 5,5$  мес у девочек с гиноидным типом ( $p=0,55$ ).

Структура соматических заболеваний у девочек в зависимости от типа распределения жировой ткани представлена на рисунке 4.



**Рисунок 4** - Структура соматических заболеваний в исследуемых группах

У девочек с андроидным и гиноидным типом ожирения высока доля синдрома вегето - сосудистой дисфункции (30,7% и 38,1%,  $\chi^2=0,91$ ,  $p=0,33$ ) и хронического тонзиллита (24,6% и 22,8%,  $\chi^2=0,84$ ,  $p=0,36$ ) без значимых различий в группах.

В ходе проведения объективного осмотра девочек с андроидным и гиноидным типом ожирения выявлены трофические изменения на коже. Гиперпигментация в виде «черного акантоза» (*acantosis nigricans*), являющаяся клиническим симптомом инсулинорезистентности, выявлена у 38 девочек (58,4%) с андроидным типом ожирения и у 18 девочек (19,5%) с гиноидным типом ( $p<0,0001$ ); стрии встречались у 44 девочек (67,6%) с андроидным ожирением, локализованные преимущественно в области живота и ягодиц, и у 32 девочек (34,7%) с гиноидным типом ожирения, локализованные в области бедер и ягодиц ( $p<0,0001$ ). Распространённым симптомом микронутриентной недостаточности был фолликулярный гиперкератоз, имеющийся у 8 девочек (12,3%) с андроидным типом и у 6 девочек (6,5%) с гиноидным типом ожирения ( $p=0,2$ ).

Таким образом, при анализе антенатального, интранатального и постнатального периодов статистически значимых различий не выявлено. Однако при объективном осмотре у девочек с андроидным типом ожирения выявлены значимые трофические изменения кожных покровов: стрии и *acantosis nigricans*,

что является клиническим симптомом инсулинорезистентности. Вследствии воздействия инсулина или инсулиноподобного фактора роста (IGF) на эпидермальные кератиноциты и фибробласты дермы, приводит к клеточной пролиферации и развитию acanthosis nigricans.

Далее в зависимости от характера распределения подкожно – жировой клетчатки нами проанализированы основные антропометрические параметры (таблица 13).

**Таблица 13** - Сравнительный анализ антропометрических показателей в зависимости от типа ожирения(М±δ, Me, 25-75 перцентиля).

Показатели	Андроидный тип, n=65	Гиноидный тип, n=92
Вес, кг	85,8±15,0 82,2 75,6-92,4 p=0,0001	70,8±6,8 68,1 63,8-72,8
Sds ИМТ	2,8±0,7 2,7 2,5-3,1 p=0,01	2,2±0,4 1,5 1,2-1,9
Sds роста	0,2±1,0 0,1 0,12-0,22	0,1±1,0 0,17 -0,6-0,7
% жировой ткани	44,1±7,8 45,3 40,4-49,5 p=0,0001	34,3±9,0 34,7 29,8-41,1
Объем талии, перцентиль	97,3±1,7 98,0 96,0-99,0 p=0,0001	86,1±15,1 85,1 82,2-88,6
Объем бедер, перцентиль	92,8±6,7 95,0 89,0-98,0 p=0,01	83,6±16,1 82,2 76,3-84,5
S грудь, см	0,97±0,3 1,0 0,8-1,1 p=0,006	0,83±0,3 0,8 0,7-0,9
S лопатка, см	1,87±0,6 1,7 1,6-1,9	1,75±0,6 1,5 1,3-1,9
S трицепса, см	1,27±0,6 1,1 0,9-1,3	1,23±0,6 0,9 0,8-1,5
S бицепса, см	1,27±0,5 1,2	1,05±0,5 0,9

	1,0-1,3 p=0,01	0,8-1,0
S живота, см	2,64±1,2 2,2 1,9-3,2 p=0,001	1,96±1,2 1,6 0,9-3,0
S бедро, см	2,62±1,2 2,3 2,1-3,3	2,75±0,9 2,3 2,0-2,8

Примечание: n – число обследованных; p– статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Из представленной таблицы видно, что у девочек с андройдным типом ожирения все антропометрические показатели выше в сравнении с гиноидным типом. Характерное для андройдного типа показатели подкожно – жировых складок в области живота, груди, бицепса и % жировой тканизначимо выше (p=0,001; p=0,006; p=0,01; p<0,0001). Выявленные особенности конституции девочек с андройдным типом ожирения отражают определенную мужественность морфотипа и соотносимы с данными других авторов (Пинхасов Б.Б. и др, 2011г; Лутов Ю.В., 2006г).

Изменения метаболического обмена свойственны как андройдному, так и гиноидному типу распределения жировой ткани. Выявленные изменения углеводного и липидного обменов представлены в таблице 14.

**Таблица 14** - Сравнительный анализ биохимических показателей в зависимости от типа ожирения(M±δ, Me, 25-75 перцентиля).

Показатели	Андройдный тип, n=65	Гиноидный тип, n=92
Общий холестерин, ммоль/л	4,56±0,7 4,5 4,0-5,0	4,55±0,8 4,4 4,1-4,8
Триглицериды, ммоль/л	1,11±0,3 1,0 0,8-1,3	1,01±0,3 0,9 0,7-1,1
ЛПВП, ммоль/л	1,33±0,3 1,3 1,2-1,5 p=0,001	1,51±0,3 1,4 1,2-1,7
ЛПНП, ммоль/л	2,79±0,8 2,7 2,1-3,4	2,69±0,7 2,6 2,2-3,1
ЛПОНП, ммоль/л	0,21±0,1 0,2 0,1-0,3	0,21±0,2 0,1 0,1-0,2



КА	2,6±1,4 2,3 1,7-3,0 p=0,01	2,11±0,9 1,9 1,5-2,5
Глюкоза, ммоль/л	4,89±0,6 4,7 4,4-5,2	4,70±0,5 4,6 4,3-5,0
Гликированный Нв, %	4,91±0,6 4,9 4,4-5,3	4,84±0,7 4,6 4,2-5,3
ПГТТ 1, ммоль/л	4,77±0,6 4,8 4,2-5,2	4,72±0,5 4,6 4,2-5,1
ПГТТ 2, ммоль/л	6,44±0,6 6,4 5,9-6,9 p=0,006	6,10±0,7 6,0 5,5-6,6
Индекс НОМО	5,36±6,0 3,7 2,5-5,4 p=0,003	3,20±1,7 2,6 1,9-3,6

Примечание: n – число обследованных; p – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Андроидный тип ожирения у девочек характеризуется следующими изменениями в липидограмме: значимым снижением антиатерогенной фракции липопротеидов ( $p=0,001$ ) и повышением уровня коэффициента атерогенности ( $p=0,01$ ). В углеводном обмене выявлено, что уровень глюкозы через 2 часа после проведенного глюкозотолерантного теста статистически значимо выше ( $p=0,006$ ) у девочек с андроидным типом ожирения. Выявленные изменения в углеводном и липидном обмене хоть и находятся в пределах референтных значений, но являются прогностическим критерием андроидного типа ожирения. Показатель инсулинорезистентности (индекс НОМО) значимо выше в 1,7 раз в группе с андроидным типом, как свидетельство снижения утилизации глюкозы и является одним из параметров абдоминального ожирения и риска развития в дальнейшем метаболического синдрома (Л.М. Беляева, 2009). Можно предположить также, что у девочек с андроидным типом ожирения подкожно - жировые депо выполняют роль "ловушки" для жира, защищая тем самым кровяное русло от избыточно поступающих липидов, а организм в целом от развития метаболического синдрома. Это предположение согласуется с литературными сведениями о том,

что наличие жировой ткани, определяющая гиноидную фигуру, может предохранять от развития метаболических нарушений и поддерживать в дальнейшем у девочек репродуктивное здоровье (Manolopoulos K.N. et all, 2010г). Поэтому выраженность нарушений углеводно - жирового обмена у девочек с ожирением определяется не только количеством жировой ткани, но и топографией жиросотложения, обусловленной различной метаболической активностью жировых депо.

Далее проведен сравнительный анализ гормональных изменений у девочек с андройдным и гиноидным ожирением (таблица 15).

**Таблица 15** - Сравнительный анализ гормонального статуса в зависимости от типа ожирения ( $M \pm \delta$ ,  $M_e$ , 25-75 перцентиля).

Показатели	Андройдный тип, n=65	Гиноидный тип, n=92
ТТГ, мМ/л	2,03±1,0	2,2±1,2
	1,8	2,0
	1,3-2,5	1,4-2,8
Т4св, пМ/л	12,4±2,0	13,2±2,9
	12,6	13,3
	11,3-13,6	11,7-14,7
Инсулин, мкЕД/мл	20,8±14,7	14,4±7,3
	16,2	12,4
	11,8-22,3	10,1-16,9
	p=0,0005	
Лептин, нг/мл	56,5±26,4	38,4±18,3
	53,7	33,5
	32,6-73,7	26,9-47,8
	p=0,0001	
С – пептид, мкЕД/мл	64,5±39,8	60,9±28,4
	55,7	54,9
	47,5-70,2	45,7-67,3
Пролактин, мЕД/л	582,3±329,3	503,0±268,6
	520	440,5
	425,0-629,0	314,0-623,0
Эстрадиол, пмоль/л	0,3±0,2	0,2±0,2
	0,2	0,18
	0,21-0,34	0,12-0,29
ФСГ, мМЕ/мл	5,7±2,2	5,7±5,2
	5,3	5,1
	3,8-5,9	3,6-6,5
ЛГ, мМЕ/мл	5,9±3,56	5,7±5,4
	5,5	4,2
	3,2-6,1	2,7-6,0

Примечание: n – число обследованных; p – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

При сравнительном анализе у девочек с андронидным типом ожирения выявлены статистически значимые гиперинсулинемия и гиперлептинемия ( $p=0,0005$  и  $p<0,00001$  соответственно), что в 1,5 и 1,4 раза превышает уровень в группе девочек с гиноидным типом ожирения.

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность у девочек с андронидным типом ожирения определяется морфо – функциональными особенностями висцеральной жировой ткани (Лупанов В.П., 2003г). Установлено, что интраабдоминальные адипоциты имеют большую плотность  $\beta$ -адренорецепторов и относительно меньшую плотность  $\alpha$ -2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину (Бутрова С.А., 2001г). Это определяет низкую чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина. Также, по мнению авторов, роль андронидного ожирения в развитии инсулинорезистентности определяется изменением метаболизма жировой ткани и в результате повышается уровень факторов, усугубляющих инсулинорезистентность, к ним относится уровень лептина (Демидова Т.Ю., 2006г; Дедов И.И., 2006г). Лептинорезистентность обусловлена скорее всего вследствие нарушения транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер или дефекта рецептора к лептину. Механизм влияния лептина на жировую ткань неоднозначен. Одни исследования указывают на подавление, стимулированного инсулином, транспорта глюкозы, другие наоборот утверждают, что лептин способен усиливать захват глюкозы жировыми клетками (Бутрова С.А., 2001г).

При андронидном типе распределения жировой ткани уровень лептина прямо коррелирует с ИМТ (Pittas A.G., 2004г), что и подтверждается нами при проведении корреляционного анализа, представленного в таблице 16.

**Таблица 16** - Оценка взаимосвязи антропометрических параметров с показателями гормонального статуса у девочек с андронидным типом ожирения

	ТТГ	Т4св	ИНС	Лептин	С-пептид	ПРЛ
SDS ИМТ	-0,01	-0,08	0,20	0,67 $p=0,001$	0,12	0,13
% жировой ткани	-0,005	-0,08	0,07	0,48 $p=0,003$	-0,007	0,15

Объем талии	0,22	0,07	0,09	0,63 p=0,003	0,03	0,16
-------------	------	------	------	-----------------	------	------

Примечание: р– статистически значимая корреляционная связь по Спирману ( $p \leq 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа основных антропометрических параметров с показателями гормонального статуса у девочек с андроидным типом ожирения установлены статистически значимые положительные связи: между уровнем лептина с sds ИМТ (доля объясняемой дисперсии 44,8%), % жировой ткани (доля объясняемой дисперсии 23,0%) и с объемом талии (доля объясняемой дисперсии 39,6%). Результаты собственных исследований соотносимы с данными других авторов, указывающих на взаимосвязь массы тела и % жировой ткани с гиперлептинемией. Так, увеличение массы тела на 10% приводит к увеличению содержания лептина в 3 раза, так же за счет прямой пропорциональной связи циркулирующего в крови лептина и его мРНК с массой жировой ткани (Литвинова Л.С., 2014г).

У девочек с андроидным типом ожирения корреляционных взаимосвязей между гормональными и антропометрическими показателями выявлено не было.

Таким образом, у девочек с андроидным типом ожирения, выявлены нарушения углеводного (гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности), липидного (формирование проатерогенной гиперхолестеринемии) и энергетического (гиперлептинемия) обменов.

#### **4.2 Особенности потребления основных компонентов питания у девочек в исследуемых группах**

При проведении сравнительного анализа макронутриентного состава суточного рациона у девочек с экзогенно - конституциональным ожирением и группой контроля, выявлено повышенное потребление жиров, углеводов и высокий каллораж пищи, которые в свою очередь положительно коррелируют с обхватными антропометрическими параметрами и с распределением подкожно – жировой клетчатки, преимущественно в области бедер и живота. Учитывая полученные результаты, нами исследовано потребление основных компонентов питания у девочек в зависимости от распределения депо жировой ткани.

**Таблица 17** - Сравнение основных компонентов питания в зависимости от типа ожирения ( $M \pm \delta$ , Me, 25-75 перцентиль).

Показатели	Андроидный тип, n=65	Гиноидный тип, n=92
Белки, гр	192,1±69,3 189,2 131,2-243,7	177,1±58,8 168,5 135,5-207,2
Жиры, гр	189,9±54,5 195,4 159,2-239,5 p=0,01	166,9±60,5 158,7 1207-194,0
Углеводы, гр	1046,2±280,3 1025,4 942,4-1240,5 p=0,0001	744,9±219,3 744,0 576,2-920,2
	1:0,9:5,4	1:0,9:4,2
Калорийность, гр	4978,6±1598,3 4896,0 3417,0-6345,8 p=0,03	4466,6±1374,9 4241,1 3507,0-5329,7

Примечание: n – число обследованных; p – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Исходя из полученных данных, основные макронутриенты в обеих исследуемых группах превышают физиологические нормы. Однако, девочки с андроидным типом ожирения потребляют больше в 1,1 раз жиров, в 1,4 раза углеводов и в 1,1 раз повышена калорийность питания, по сравнению с гиноидным типом ожирения. Полученные данные статистически значимы:  $p=0,01$ ;  $p<0,0001$ ;  $p=0,03$  соответственно. При анализе соотношения потребления основных компонентов питания, у девочек с андроидным типом ожирения выявлен сдвиг в сторону повышения углеводов (1:0,9:5,4), в отличие от девочек с гиноидным типом ожирения (1:0,9:4,2).

Далее нами проведен корреляционный анализ антропометрических показателей с основными макронутриентами в зависимости от типа ожирения.

**Таблица 18** - Оценка взаимосвязи антропометрических показателей с основными компонентами питания у девочек с гиноидным типом ожирения

	Белки	Жиры	Углеводы	Калорийность
SDS ИМТ	0,34 p=0,01	0,38 p=0,004	0,24	0,24
% жировой ткани	0,12	0,19	0,13	-0,02
Объем талии	0,29	0,39	0,17	0,16

	p=0,01	p=0,003		
--	--------	---------	--	--

Примечание: p– статистически значимая корреляционная связь по Спирману ( $p \leq 0,05$ ).

Корреляционный анализ, отражающий взаимосвязи между антропометрическими показателями с макронутриентами показал, что среднее отклонение ИМТ (доля объясняемой дисперсии 14,4%) и объем талии (доля объясняемой дисперсии 15,2%) прямо зависели от потребления жиров. Корреляционных связей с потреблением углеводов выявлено не было, в отличии от литературных данных, в которых антропометрические показатели, характеризующие гиноидное ожирение были взаимосвязаны с потреблением углеводов (Пинхасов Б.Б., 2011г; Millar L et all, 2013; Zhou SJ et all, 2012).

Затем проведен аналогичный корреляционный анализ у девочек с андронидным типом ожирения.

**Таблица 19** - Оценка взаимосвязи антропометрических показателей и основных компонентов питания у девочек с андронидным типом ожирения

	Белки	Жиры	Углеводы	Калорийность
SDS ИМТ	-0,04	0,43 p=0,009	0,44 p=0,008	0,47 p=0,02
% жировой ткани	0,11	0,37 p=0,02	0,33 p=0,047	0,21
Объем талии	-0,17	0,50 p=0,002	0,38 p=0,021	0,55 p=0,002

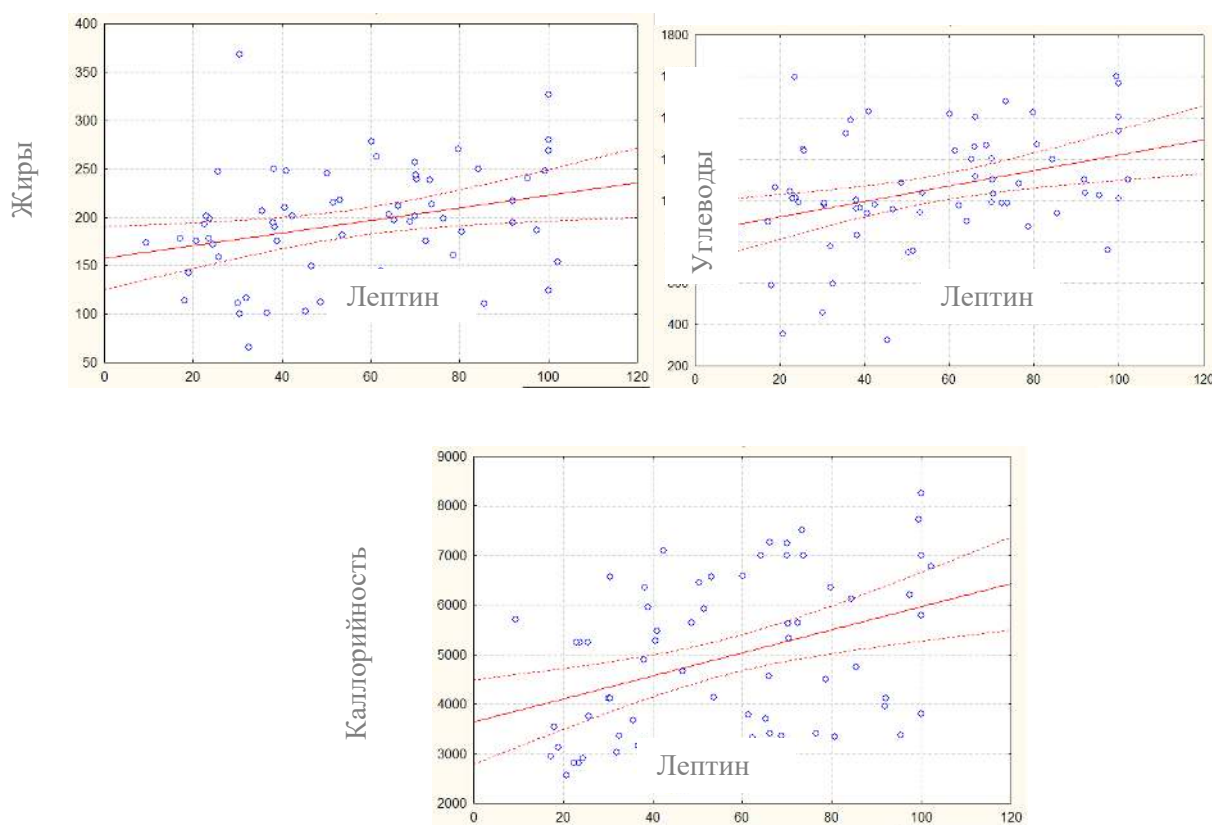
Примечание: p– статистически значимая корреляционная связь по Спирману ( $p \leq 0,05$ ).

У девочек с андронидным типом распределения жировой ткани для указанных антропометрических показателей выявлена значимая положительная зависимость их величины от потребления жиров, а именно sdsИМТ (доля объясняемой дисперсии 24%), % жировой ткани (доля объясняемой дисперсии 13,7%) и объем талии (доля объясняемой дисперсии 25%). На этом фоне положительная взаимосвязь с углеводами ослабевает: sdsИМТ (доля объясняемой дисперсии 19,3%), % жировой ткани (доля объясняемой дисперсии 10,8%) и объем талии (доля объясняемой дисперсии 14,4%).

Учитывая полученные данные можно предполагать, что увеличение жировых депо в глутеофеморальной области, особенно в молодом возрасте, может быть связано с повышенным потреблением углеводов, из которых, как известно, в организме могут синтезироваться жиры. В случаях, когда ожирение

начинает прогрессировать по андроидному типу, взаимосвязь с потреблением углеводов ослабевает, а с потреблением жиров повышается.

Жировая ткань, обладая эндокринной функцией, секретирует целый ряд биологически активных веществ и гормонов, одним из таких является лептин. Его многофункциональность выражается не только во влиянии на топографию жировой ткани и ИМТ, но и в регуляции потребления пищи, и в процессах энергообмена (Трошина И.А. и соавт, 2007г, Jenkins A.V. et all, 1997г). Поэтому учитывая значимую взаимосвязь лептина с антропометрическими показателями, нами проведен корреляционный анализ, отражающий связь лептина с изучаемыми макронутриентами (рис 5)



**Рисунок 5** - Корреляционные взаимосвязи лептина с основными компонентами питания у девочек с андроидным типом ожирения (по Спирману).

Полученные результаты (рис 5) согласуются с данными литературы, также демонстрирующими корреляционную взаимосвязь между уровнем лептина и показателями жиров ( $r=0,29$ ,  $p=0,003$ ), углеводов ( $r=0,36$ ,  $p=0,003$ ) и калорийности

( $r=0,39$ ,  $p=0,001$ ). У девочек с гиноидным типом ожирения подобной взаимосвязи выявлено не было.

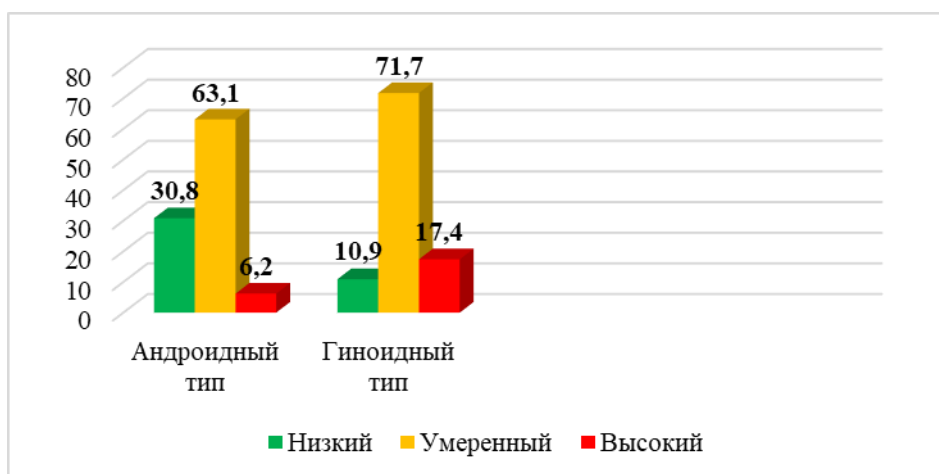
Таким образом, у девочек с андронидным типом ожирения выявлена несбалансированность питания со значимо высоким уровнем углеводов (1:0,9:5,4). При этом выявленная зависимость антропометрических показателей с углеводами снижается, а с жирами увеличивается. Прослеживается положительная взаимосвязь лептина, как регулятора процессов питания, с потребляемыми макронутриентами.

#### 4.3 Эмоционально - личностные особенности у девочек исследуемых групп

Нами проведен сравнительный анализ эмоционально – личностных особенностей по методики мини – СМИЛ у девочек в зависимости от типа ожирения (таблица в приложении).

Исходя из полученных результатов, выявлено отсутствие статистически значимых различий между эмоционально – личностными показателями. Однако в исследуемых группах выявлен уровень гипертимности, превышающий нормативный диапазон:  $3,6 \pm 1,1$  у девочек с андронидным типом ожирения и  $3,2 \pm 1,3$  в группе с гиноидным типом ( $p=0,06$ ), что позволяет рассматривать гипертимность как акцентуацию характера.

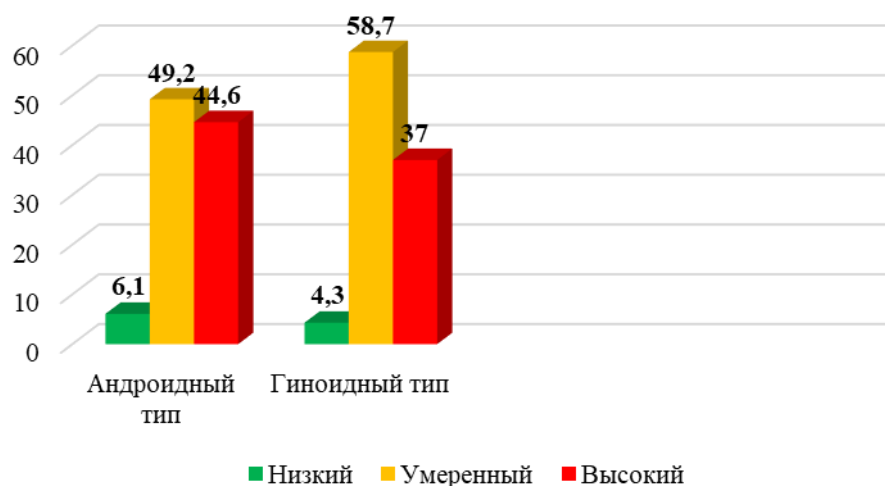
Далее нами рассмотрен уровень ситуационной и личностной тревожности у девочек в зависимости от типа ожирения (рис 6).



**Рисунок 6 - Частота встречаемости ситуационной тревожности у девочек с андронидным и гиноидным типом ожирения (%)**



У девочек с андройдным и гиноидным типом ожирения преобладает умеренный уровень ситуационной тревожности, без статистически значимых различий ( $p=0,35$ ). Данный уровень вкладывается в рамки физиологического диапазона, что помогает адекватно расценивать сложившуюся ситуацию. Также не выявлено статистических различий между низким ( $p=0,23$ ) и высоким ( $p=0,57$ ) уровнем в изучаемых группах.

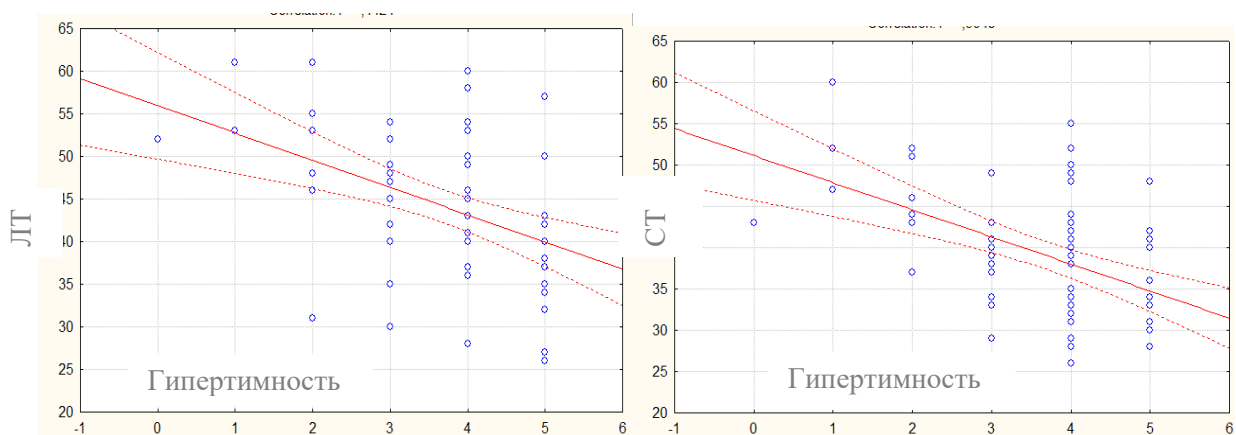


**Рисунок 7** - Частота встречаемости личностной тревожности у девочек с андройдным и гиноидным типом ожирения

На рисунке 7. также как и при ситуационной тревожности у девочек с андройдным и гиноидным типом распределения жировой ткани превалирует умеренный уровень личностной тревожности ( $p=0,39$ ). С тенденцией к повышению выявлен высокий уровень ЛТ в сравнении с ситуационной тревожностью. Низкий уровень составил минимальную частоту встречаемости, как у девочек с андройдным типом ожирения, так и с гиноидным типом. Статистически значимых различий выявлено не было:  $p=0,54$  (высокий уровень ЛТ) и  $p=0,90$  (низкий уровень ЛТ).

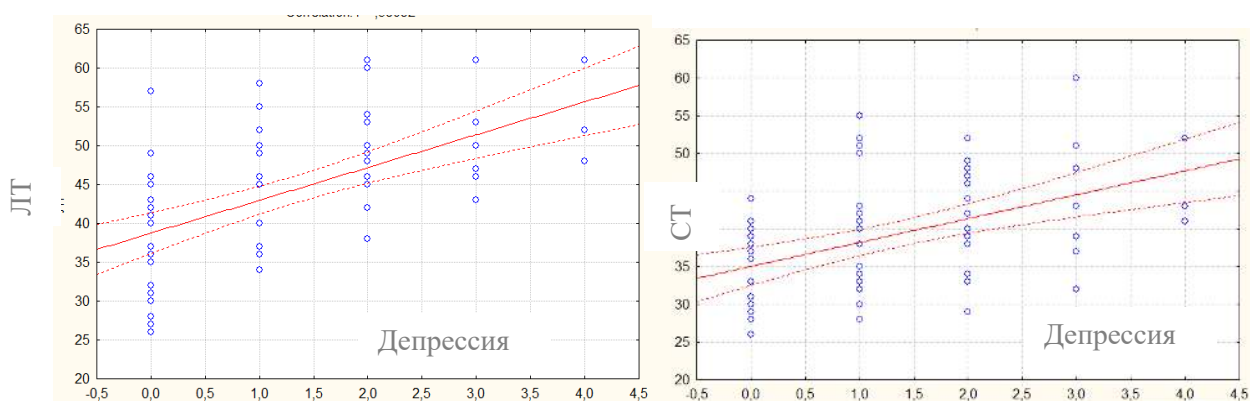
На следующем этапе нашего исследования проведен корреляционный анализ с целью выявления взаимосвязи эмоционально – личностных особенностей с питанием, а также со значимыми клиническими, метаболическими и гормональными параметрами у девочек в зависимости от типа ожирения.

Так, в группе девочек с андройдным типом ожирения корреляционный анализ показал наличие статистически значимой взаимосвязи только между эмоционально – личностными показателями (рис 8-9).



**Рисунок 8** - Корреляционный анализ гипертимности (по методики мини – СМИЛ) с ситуационной и личностной тревожностью у девочек с андройдным типом ожирения (по Спирману).

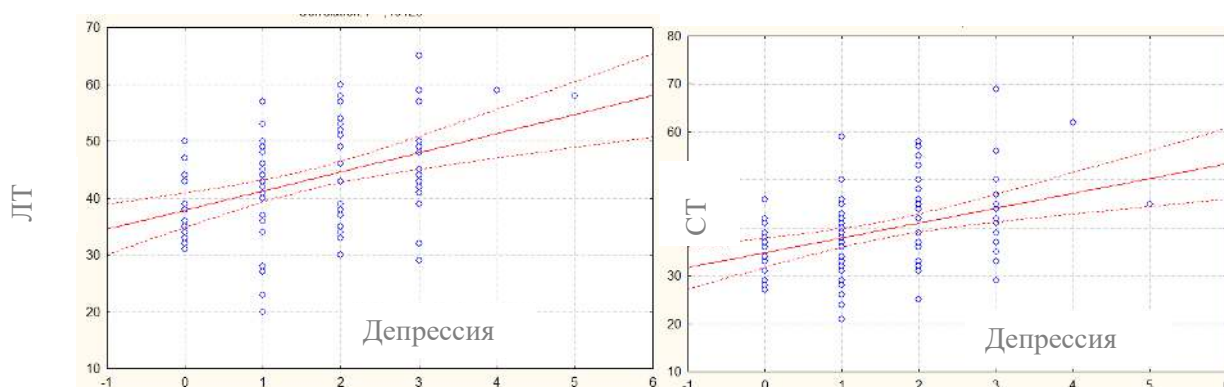
В группе с андройдным типом ожирения выявлены отрицательные связи между уровнем гипертимности с личностной ( $r = -0,44$ ,  $p = 0,0001$ , доля объясняемой дисперсии 19,4%) и ситуационной ( $r = -0,55$ ,  $p = 0,0001$ , доля объясняемой дисперсии 30,3%) тревожностью. Выявленная взаимосвязь представляется логичной и закономерной, в связи с акцентуацией гипертимности у девочек с данным типом ожирения.



**Рисунок 9** - Корреляционный анализ депрессии (по методики мини – СМИЛ) с ситуационной и личностной тревожностью у девочек с андройдным типом ожирения (по Спирману).

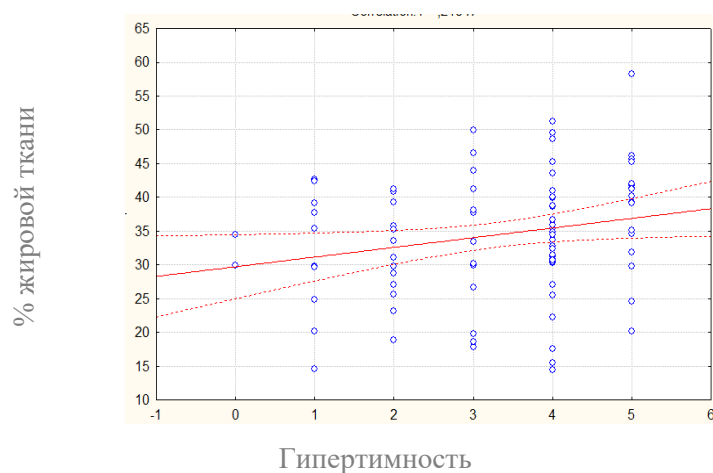
Далее у девочек с андронидным типом ожирения при умеренном уровне личностной и ситуационной тревожности, а также при нахождении шкалы депрессия в физиологическом диапазоне с тенденцией к снижению, выявлена положительная корреляционная связь: депрессия с личностной ( $r=0,58$ ,  $p<0,0001$ , доля объясняемой дисперсии 33,6%) и ситуационной тревожностью ( $r= 0,48$ ,  $p<0,0001$ , доля объясняемой дисперсии 23%).

В группе девочек с гиноидным типом распределения жировой ткани корреляционный анализ выявил наличие статистически значимой взаимосвязи не только между эмоционально – личностными показателями, но и с показателями антропометрии и углеводного обмена (рис 10-12).



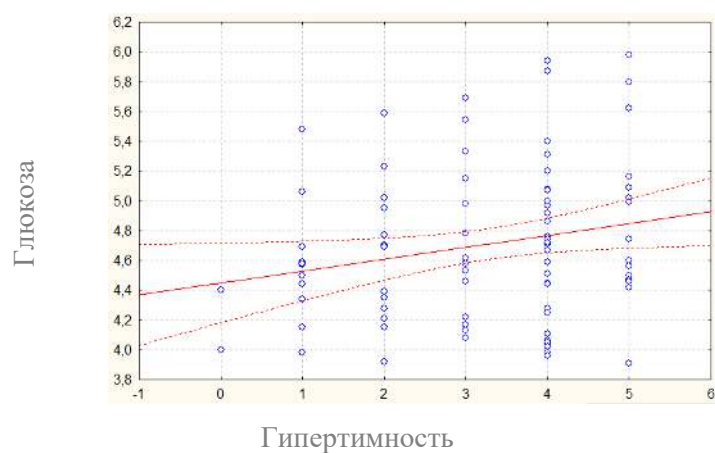
**Рисунок 10** - Корреляционный анализ депрессии (по методики мини – СМИЛ) с ситуационной и личностной тревожностью у девочек с гиноидным типом ожирения (по Спирману).

Корреляционный анализ также как и в группе с андронидным типом ожирения, у девочек с гиноидным типом продемонстрировал положительную взаимосвязь депрессии с личностной ( $r=0,37$ ,  $p<0,0001$ , доля объясняемой дисперсии 13,7%) и ситуационной ( $r=0,40$ ,  $p<0,0001$ , доля объясняемой дисперсии 16%) тревожностью.



**Рисунок 11** - Корреляционный анализ гипертимности (по методики мини – СМИЛ) с % жировой ткани у девочек с гиноидным типом ожирения (по Спирману).

В группе девочек с гиноидным типом ожирения выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между % жировой ткани и гипертимностью ( $r=0,22$ ,  $p=0,003$ , доля объясняемой дисперсии 4,8%).



**Рисунок 12** - Корреляционный анализ гипертимности (по методики мини – СМИЛ) с уровнем глюкозы крови у девочек с гиноидным типом ожирения

Также положительная корреляция наблюдается у девочек с гиноидным типом ожирения между уровнем глюкозы и гипертимностью ( $r=0,21$ ,  $p=0,003$ , доля объясняемой дисперсии 4%).

Доля объясняемой дисперсии отражает долю зависимости одного признака от другого признака. Таким образом, выявленная взаимосвязь между гипертимностью и % жировой ткани, а также с уровнем глюкозы, способствует поддержанию процессов ожирения, путем нарушения углеводного обмена.

Таким образом, статистически значимых различий эмоционально – личностных особенностей у девочек в зависимости от типа ожирения не выявлено, однако сохраняется акцентуация гипертимности. В группах с андронидным и гиноидным ожирением выявлен умеренный уровень ситуационной и личностной тревожности, который в свою очередь положительно взаимосвязан с депрессией и отрицательно с гипертимностью. А также у девочек с гиноидным типом ожирения выявлена положительная корреляционная связь с % жировой ткани и уровнем глюкозы.

#### **4.4 Роль наследственного фактора и его вклад в развитие ожирения у девочек исследуемых групп**

Каждый человек имеет несколько факторов, способных вступить в роли провоцирующих или предрасполагающих в развитие патологического процесса. Одним из таких факторов, несомненно, является наследственность, способная выступить как в роли предрасполагающего фактора, так и в роли прогрессирующего фактора в развитии ожирения у девочек, подросткового возраста. Этот факт наследственности подтверждается данными о том, что вероятность возникновения и прогрессирования ожирения у детей, тем больше, чем у большего количества родственников диагностировано данное заболевание (Кобец Т.В., 2012г), особенно это касается родственников первой степени родства: матери и отца. В связи с этим нами проведен анализ частоты встречаемости ожирения у родителей девочек с андронидным и гиноидным типом ожирения (таблица 20).

**Таблица 20** - Частота встречаемости ожирения у родителей, в зависимости от типа ожирения у девочек.

Отягощенность по ожирению	Андроидный тип (n=65)		Гиноидный тип (n=92)	
	абс.	%	абс.	%
По линии матери	20	30,7	31	33,7
По линии отца	13	20	18	19,6
Обе линии	26	40 p=0,04	23	25
Нет ожирения	6	9,2 p=0,04	20	21,7

Примечание: n – число обследованных; p - статистически значимое различие между исследуемыми группами (критерий  $\chi^2$ ).

В семье, где девочки страдают андроидным типом ожирения, частота встречаемости обоих родителей с ожирением составила 40% (p=0,04). Наряду с этим выявлено, что у девочек с гиноидным типом ожирения частота встречаемости значимо выше в семье родителей с нормальным весом и составляет 21,7% (p=0,04).

Учитывая семейную отягощенность по ожирению в первой линии родства (мать, отец), нами проведено исследование углеводного, липидного и энергетического обменов у девочек с андроидным и гиноидным типом ожирения.

**Таблица 21** - Сравнительный анализ метаболических показателей в исследуемых группах при отягощенности по ожирению первой степени родства (мать и отец), (M±δ, Me, 25-75 процентиля).

Показатели	Андроидный тип, n=26	Гиноидный тип, n=23
Общий холестерин, ммоль/л	4,59±0,7	4,55±0,6
	4,7	4,6
	3,9-5,1	4,0-4,8
Триглицериды, ммоль/л	1,14±0,4	0,95±0,2
	0,9	0,8
	0,8-1,6	0,7-1,1
ЛПВП, ммоль/л	1,34±0,3	1,43±0,3
	1,3	1,4
	1,1-1,5	1,1-1,6
ЛПНП, ммоль/л	2,75±0,9	2,83±0,7
	2,6	2,6
	2,1-3,5	2,3-3,5
ЛПОНП, ммоль/л	0,20±0,08	0,16±0,05
	0,1	0,1
	0,1-0,2	0,1-0,2

	p=0,03	
КА	2,79±1,8 2,2 1,7-3,3	2,31±0,9 2,2 1,6-3,0
Глюкоза, ммоль/л	4,82±0,6 4,6 4,4-5,1	4,58±0,4 4,5 4,2-4,7
Гликированный Нв, %	4,77±0,7 4,5 4,2-5,0	5,10±0,9 5,0 4,4-5,9
ПГТТ 1, ммоль/л	4,70±0,5 4,7 4,2-5,2	4,48±0,4 4,4 4,1-4,8
ПГТТ 2, ммоль/л	6,26±0,7 6,3 5,9-6,7	6,13±0,8 6,0 5,6-6,8
Индекс НОМО	5,52±7,9 3,4 2,5-5,2	2,76±1,1 2,5 1,9-3,8
Инсулин, мкЕД/мл	17,8±8,1 14,8 12,0-21,7 p=0,01	13,1±4,2 11,7 10,2-15,6
Лептин, нг/мл	68,1±22,3 69,4 48,7-80,6 p=0,0001	34,5±17,7 31,2 26,1-43,4

Примечание: n – число обследованных; p– статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

В группе девочек с андройдным типом ожирения выявлено значимо более высокие показатели инсулина (p=0,01) и лептина (p<0,0001). В липидограмме значимо повышена атерогенная фракция липопротеидов: ЛПОНП (p=0,03) в сравнении с показателями девочек с гиноидным типом ожирения.

Таким образом, выявлены изменения в липидном и энергетическом обмене с тенденцией к прогрессированию андройдного типа ожирения у девочек с отягощенным наследственным анамнезом.

Далее нами проведен сравнительный анализ основных компонентов питания в исследуемых группах.

**Таблица 22** - Сравнительный анализ основных компонентов питания в исследуемых группах при отягощенности по ожирению первой степени родства (отец, мать), ( $M \pm \delta$ , Me, 25-75 процентиля).

Показатели	Андроидный тип, n=26	Гиноидный тип, n=23
Белки, гр	199,4±77,3 189,1 136,7-253,4	167,4±63,1 164,2 125,4-189,6
Жиры, гр	197,9±54,6 200,0 175,0-240,3	175,4±59,7 175,7 138,8-199,5
Углеводы, гр	1087,6±294,1 1084,8 959,2-1270,8 p=0,0004	797,9±237,2 820,0 594,1-978,0
	1:0,9:5,5	1:1:4,7
Калорийность, ккал	5217,6±1763,1 5642,1 3412,4-6781,0 p=0,04	4266,2±1423,1 4123 3512,0-5167,3

Примечание: n – число обследованных; p – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Нами показаны значимые различия между андроидным и гиноидным типом ожирения по углеводам ( $p=0,0004$ ) и калорийностью пищи ( $p=0,04$ ). Кроме того, в группе девочек с андроидным типом ожирения, нами выявлен дисбаланс основных компонентов питания в сторону увеличения углеводов (1:0,9:5,5).

Таким образом, у девочек с андроидным типом ожирения, в семье которых оба родителя страдают ожирением, в рационе питания преобладают продукты с повышенным калоражем и углеводным компонентом.

Далее нами проведен анализ эмоционально – личностных характеристик у девочек с андроидным и гиноидным типом ожирения.

**Таблица 23** - Сравнительный анализ эмоционально – личностных характеристик по методике мини – СМИЛ в исследуемых группах при отягощенности по ожирению первой степени родства (мать, отец), ( $M \pm \delta$ , Me, 25-75 процентиля).

Показатели	Андроидный тип, n=26	Гиноидный тип, n=23
Ипохондричность	1,5±0,8 1,5 1,0-2,0	1,9±0,7 2,0 2,0-2,0
Депрессия	1,1±1,1 1,0	1,2±1,1 1,0



	1,0-2,0	1,0-2,0
Эмоционально – вегетативная неустойчивость	2,0±0,9 2,0 2,0-2,0	1,9±1,0 2,0 1,0-3,0
Возбудимость	2,2±0,8 2,0 3,0-3,0 p=0,02	2,9±1,1 3,0 2,0-4,0
Особенности межличностного общения	3,0±0,8 3,0 1,0-3,0	3,2±0,7 3,0 3,0-4,0
Ригидность, конфликтность	2,0±1,1 2,0 1,0-3,0	2,5±1,5 2,0 1,0-4,0
Тревожность	2,0±1,6 2,0 1,0-3,0	2,0±1,4 2,0 1,0-3,0
Шизотимность	1,9±1,3 2,0 1,0-3,0	1,6±1,3 1,0 1,0-3,0
Гипертимность	3,8±1,0 4,0 3,0-5,0 p=0,04	3,1±1,3 3,0 2,0-4,0
Интроверсия	1,3±1,2 1,0 1,0-2,0	1,6±1,3 1,0 1,0-3,0

Примечание: n – число обследованных; p – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

В группе девочек с андронидным типом ожирения, выявлена акцентуация гипертимности, (p=0,04). Данный уровень показывает отсутствие продуктивной критики к собственному здоровью, отсутствие целеустремленности и постоянства в своих действиях, что осложняет комплаентность лечения. Очень часто личности с подобной акцентуацией игнорируют негативные проявления окружающей среды и собственного состояния. Гипертимность является антонимом депрессии. Исходя из наших данных, при высоком уровне гипертимность (3,8±1,0), отмечается низкий уровень депрессия (1,1±1,1). Это фазовость настроения, которая естественна практически для всех. Ритм и темп работы мозга задает ретикулярная формация, находящаяся в стволовой части мозга. Однако процессы циклоидности индивидуальны для каждого человека. Поэтому, учитывая наше исследование, не исключены периоды депрессии у девочек с андронидным типом ожирения.

Таким образом, в дебютировании ожирения наследственность играет огромную роль. Это доказывают клинико-генетические исследования. Так, наследственный характер подтверждается полученными данными о том, что вероятность возникновения ожирения тем больше, чем у большего количества родственников диагностирована данная патология (Кобец Т.В., 2012г). Однако, наследственность играет роль не только в дебютировании, но и прогрессировании фенотипа ожирения. Так, вклад семейной отягощенности по ожирению, отмечен у подростков с андронидным ожирением в 74% случаев у родственников 1-й степени родства (отец, мать) (Ушакова С. А., 2010г). Более тесно ожирение у детей связано с ожирением у матери, где вероятность развития этого заболевания у детей составляет 60% (Кобец Т.В., 2012г). Исследования, проведенные в популяции Китая, Великобритании и Австралии, также подтверждают данную теорию (Johnson PC, 2012. Grant JF, 2015. Li Z, 2014). Исходя из собственных исследований 40% родителей имеют ожирение в группе девочек с андронидным фенотипом. Также выявлено, что эти девочки потребляют калорийную пищу с превалированием углеводного компонента, с изменениями в метаболическом обмене - гиперинсулинемией и гиперлептинемией. Эти результаты сопоставимы с данными других авторов (Savva SC, 2002.; Krassas GE, 2001; HuY, 2013). Исходя из полученных данных нельзя утверждать, что наследственность обусловлена только генетическими факторами (Silventoinen K, 2009; Maes HM, 1997; Sorensen T, 1992). Исследования, проведенные в семьях, где дети были взяты с детского дома, подтверждали, что стоит учитывать такие факторы как образ жизни ребенка, а также поведенческие влияния в семье (Brown H, 2013; Davillas A, 2017; Grossman M, 2006).

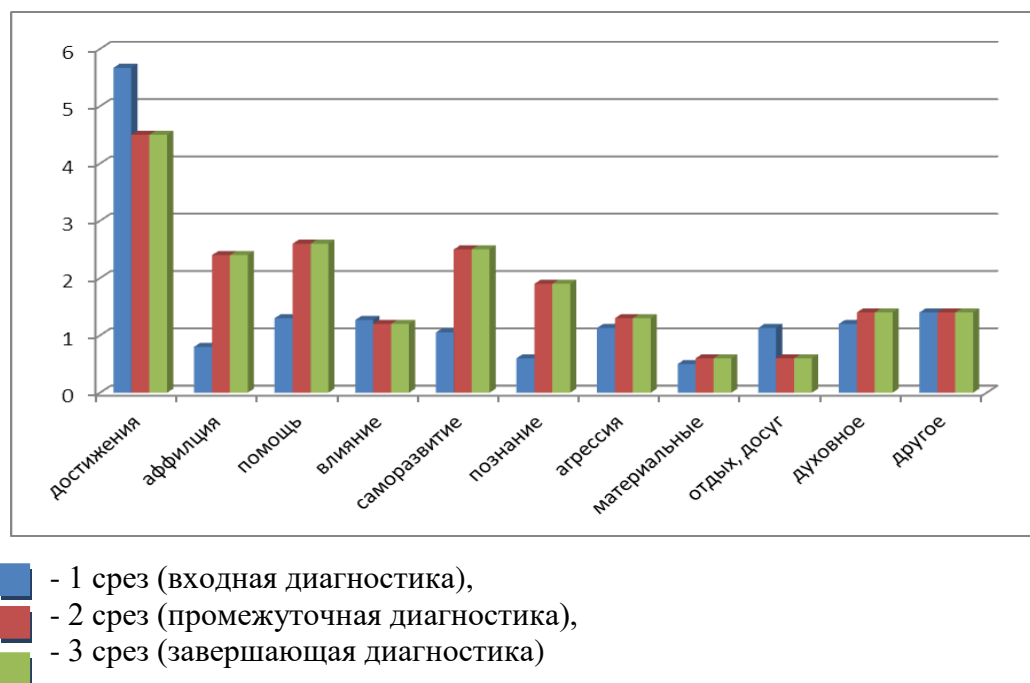
#### **4.5 Роль психологического консультирования девочек с андронидным типом ожирения и с отягощенным семейным анамнезом**

Андронидный тип ожирения является одним из неблагоприятных прогностических критериев развития кардиометаболических патологий. Риск прогрессирования заболевания сопровождается не только нарушением

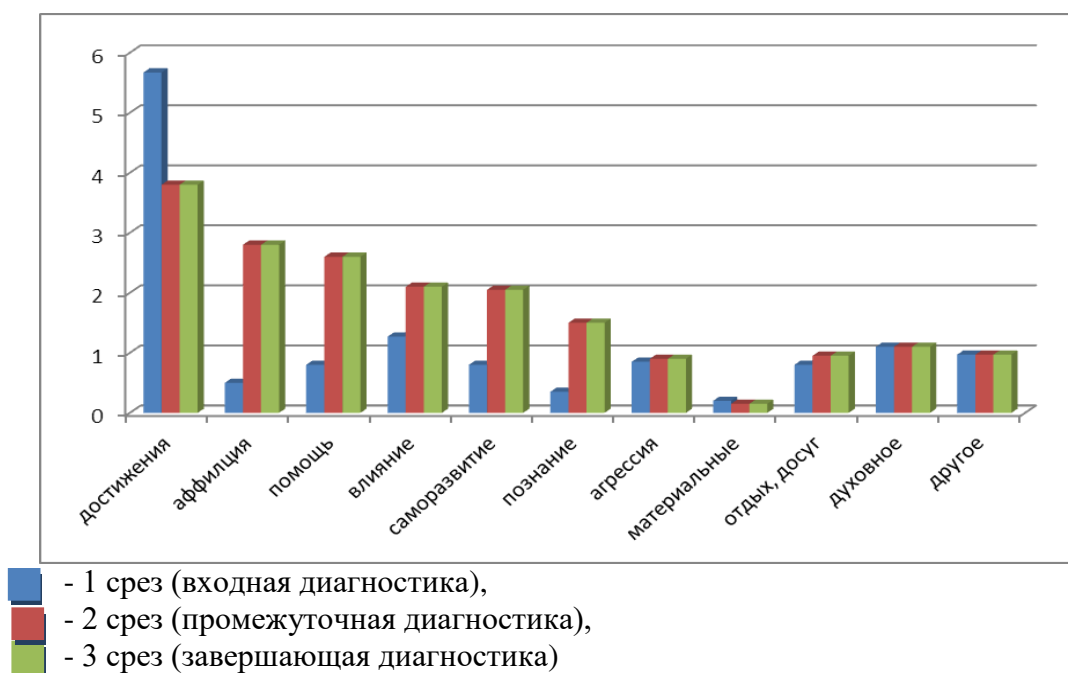
соматической стороны болезни, но и рождает особый психологический кризис. В связи с чем на состояние пациентов влияет то, насколько он успешно разрешит появившийся кризис и психологически настроится к новым условиям жизни. Изучение внутренней картины болезни, позволяет рассмотреть весь сложный мультифакториальный процесс ожирения у подростков. Как известно, именно подростки с ожирением отличаются низким уровнем развития мотивов, что ухудшает процессы лечения (Давенлу Х., 2009).

Для выявления изменения мотивов лечения нами проведено эмпирическое исследование девочек с андронидным типом ожирения, с отягощенным семейным анамнезом по ожирению у первой степени родства (мать и отец). В процессе работы девочки были разделены на 2 группы: I группа – 23 девочки, первично госпитализированы и II группа – 20 девочек, вторично госпитализированы. Проводилась входная, промежуточная и итоговая диагностика с использованием методики «Диагностика мотивационной сферы личности подростков» Ж. Ньютона и методики исследования самоотношения С.Р. Пантелеева.

Результаты изменений мотивов у первично и повторно госпитализированных девочек с андронидным типом ожирения представлены на рисунках 13 и 14.



**Рисунок 13** - Изменения мотивов по методике «Диагностика мотивационной сферы личности подростков» Ж. Ньютона у девочек I группы, (%)



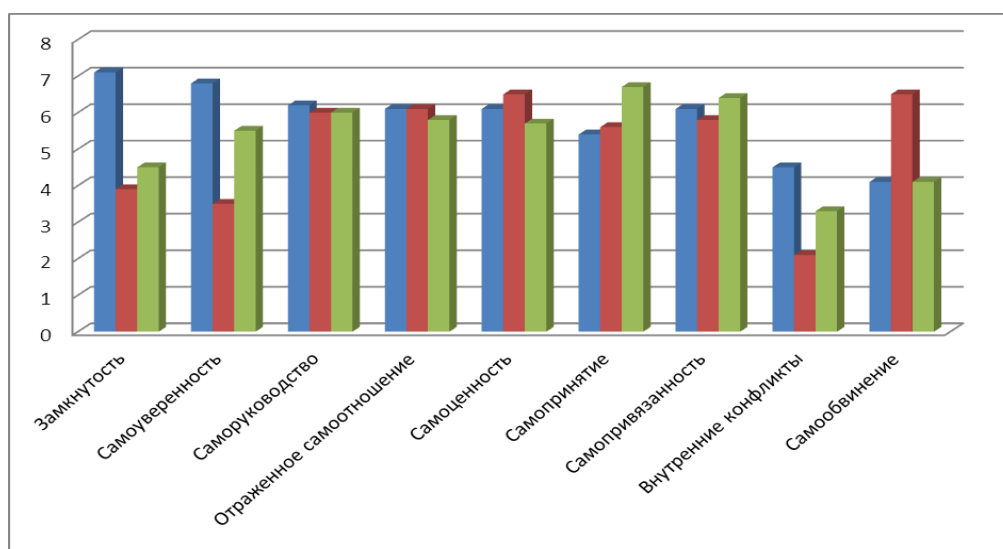
**Рисунок 14** - Изменения мотивов по методике «Диагностика мотивационной сферы личности подростков» Ж. Ньютена у девочек II группы, (%)

В начале исследования у девочек обеих групп наиболее выражена мотивация достижения. Однако у девочек, госпитализированных первично, данный показатель выше без статистической значимости, чем у повторно поступающих девочек, 5,87 и 5,47 соответственно. Это проявляет потребность добиваться успеха в различных видах деятельности. Тем самым через этот мотив можно построить успешный лечебный процесс.

При промежуточной диагностике у девочек в I и II группе выявлен значительный рост мотивов аффилиации, помощи и саморазвития, однако значимых различий выявлено не было. Девочки стали более ориентированы на стремление заводить дружеские и приятельские отношения; выявлено осмысление личных качеств и устранение недостатков, активнее стали принимать участие в психологических упражнениях. Все эти показатели ориентированы на лечебный процесс.

На завершающем этапе изменений не выявлено, мотивы девочек стабилизировались на этапе промежуточной диагностики.

Далее нами проведено исследование самоотношения девочек первично госпитализированных по методике Столина-Пантелеева (рисунок 15).



- - 1 срез (входная диагностика),
- - 2 срез (промежуточная диагностика),
- - 3 срез (завершающая диагностика)

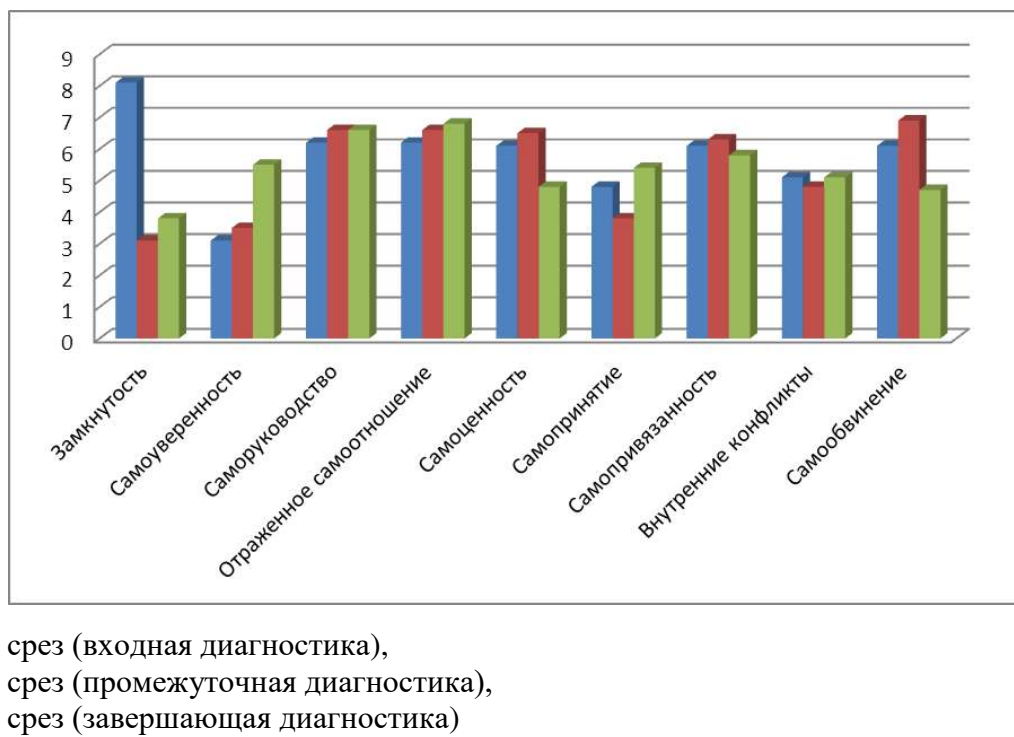
**Рисунок 15** - Характеристика проявлений самоотношения по методике Столина-Пантелеева у девочек I группы (%)

Входная диагностика выявила, что у девочек I группы значительно выражены такие шкалы, как самоуверенность, самоценность и замкнутость. Девочки с такими показателями относятся к себе позитивно, без агрессии, принимают себя такими какие они есть, но при этом присутствует выраженное защитное поведение.

На промежуточном этапе выявлен значимый сдвиг по шкале «Замкнутость» ( $t=2,65$ ,  $p<0,01$ ) и по шкале «Самообвинение» ( $t=2,44$ ,  $p<0,01$ ). Девочки стали более открыты во время общения, но, вместе с тем, выросла и самокритичность, выражающаяся в самообвинении. С этим связано осознание своих внутренних и внешних недостатков. Без изменения самоотношения к себе, вероятно, невозможны какие-либо изменения и соматического характера.

Во время завершающей диагностики наблюдается стабилизация самоценности. Значимо снижено самообвинение ( $t=2,88$ ,  $p<0,01$ ) и увеличено самопринятие ( $t=2,74$ ,  $p<0,01$ ). В ходе психологического консультирования выявлено, что девочки стали воспринимать себя и свое тело адекватно данному заболеванию.

Аналогичный анализ проведен у вторично госпитализированных девочек (рисунок 16).



**Рисунок 16** - Характеристика проявлений самоотношения по методике Столина-Пантелеева у девочек II группы (%)

При сравнительном анализе между девочками I и II группы выявлено статистически значимое различие по шкале самообвинение. У девочек, уже проходивших лечение, данная шкала выражена сильнее ( $t=2,76$ ,  $p<0,05$ ). Неуверенность, недоверие и повышенная замкнутость, говорят о том, что девочки испытывают чувство вины за прошлую неудачную попытку лечения.

Данная тенденция подтверждается и на промежуточном этапе, в виде неизменной шкалы «внутренняя конфликтность». Девочки, которые повторно проходили процедуру лечения, сохранили переживание неудачного опыта, что могло привести к внутреннему конфликту.

Завершающая диагностика показала следующие результаты: стабилизация самооценки, значимое снижение самообвинение ( $t=2,88$ ,  $p<0,01$ ) и повышение самопринятия ( $t=2,74$ ,  $p<0,01$ ).

Таким образом, изменения мотивов лечения у девочек-подростков с андронидным типом ожирения в процессе психологического консультирования состоят в том, что наряду с непосредственно действующими мотивами возникают мотивы на основе осознания цели лечебного процесса. У первично госпитализированных девочек в отличие от девочек, госпитализированных повторно, наблюдаются более выраженные позитивные изменения мотивов лечения.

В связи с вышеизложенным, при диагнозе ожирение, ассоциированного с семейной отягощенностью, длительностью заболевания и проводимым лечением, рекомендовано на начальных этапах психологическое консультирование, как дополнительного метода лечения. Такой междисциплинарный подход улучшит и сохранит комплаентность пациентов.

#### **4.6 Вклад полиморфных локусов *FTO* и *LEPR* в формирование фенотипа ожирения у девочек подросткового возраста**

##### **4.6.1 Сравнительная характеристика распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *FTO***

Многочисленные исследования доказали, что ожирение является фактором риска реализации множества заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. При этом наибольший риск имеют пациенты с ожирением андронидного типа, ассоциированного с такими распространенными хроническими неинфекционными заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая дистрофия печени, онкологические заболевания и т.д. (Landsberg L. 1996).

Соотношение встречаемости андронидного и гиноидного ожирения зависит от пола и возраста. Результаты литературного поиска указывают на наличие значительного количества исследований типов ожирения и их ассоциации с сопутствующими заболеваниями у лиц старшего возраста как женщин, так и мужчин. Исследования, посвященные распространенности типов ожирения у

девочек подросткового возраста, единичны. Распределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу - наиболее частый признак МС у детей и подростков с ожирением. Значимость этого признака подтверждалась многочисленными исследованиями, которые показали, что такое ожирение сопровождается наиболее ярко выраженными метаболическими и клиническими нарушениями (Махрова И.А. 2011).

Еще в 1999 году великие российские педиатры А.В. Мазурин и И.М. Воронцов указали на семейную детерминированность типа локализации жировых отложений. Однако до настоящего времени отсутствуют работы по поиску роли наследственных, генетических факторов депонирования и мобилизации жировых депо.

Несмотря на отсутствие до настоящего времени понимания молекулярного механизма реализации экспрессии гена *FTO*, показано повышение риска избыточного отложения жира у лиц – носителей А-аллеля полиморфного локуса  $23525A > T$  (*rs9939609*) (Fabio Lauria, 2012; Zimmermann E, 2011).

На первом этапе проведен анализ частотных характеристик аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов *FTO* у девочек с андроидным и гиноидным типами ожирения (табл. 23).



**Таблица 23** -Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена *FTO* в исследуемых группах

Полиморфизм	Андроидный тип ожирения, n=65					Гиноидный тип ожирения, n=92					Контрольная группа, n=101					P генотипы*	P аллели*	P генотипы**	P аллели**	P генотипы***	P аллели***
	A\A	A\T	T\T	A	T	A\A	A\T	T\T	A	T	A\A	A\T	T\T	A	T						
FTO rs9939 609 23525 (AT)	23	28	14	74	56	30	39	23	99	85	23	35	43	81	121	0,71 0,93 0,61	0,70	0,09 0,30 0,006#	0,03#	0,12 0,31 0,009§	0,05#
%	35,4	43,1	21,5	56,9	43,1	32,6	42,4	25	53,8	46,2	22,8	34,7	42,5	40,1	59,9						
	Андроидный тип ожирения, n=57					Гиноидный тип ожирения, n=83					Контрольная группа, n=78										
	C/C	C/T	T/T	C	T	C/C	C/T	T/T	C	T	C/C	C/T	T/T	C	T						
FTO rs1421 085 (CT)	1	37	19	39	75	3	65	15	71	95	7	43	28	57	99	0,50 0,08 0,03#	0,30	0,07 0,24 0,71	0,72	0,13 0,002# 0,01#	0,43
%	1,8	64,9	33,3	34,2	65,8	3,6	78,3	18	42,8	57,2	8,9	55,1	35,8	36,5	63,5						
	Андроидный тип ожирения, n=65					Гиноидный тип ожирения, n=92					Контрольная группа, n=101										
	A/A	A/C	C/C	A	C	A/A	A/C	C/C	A	C	A/A	A/C	C/C	A	C						
FTO rs8050 136 (AC)	13	19	33	45	85	22	34	36	78	106	20	39	42	79	123	0,56 0,31 0,14	0,32	1,0 0,18 0,25	0,60	0,50 0,77 0,67	0,67
%	20	29,2	50,8	34,6	65,4	23,9	36,9	39,1	42,4	57,6	19,8	38,6	41,6	39,1	60,9						

\* - сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между группой андроидного и гиноидного типа ожирения

\*\* - сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между андроидным типом ожирения и группой контроля

\*\*\* - сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между гиноидным типом ожирения и группой контроля

# - статистически значимое различие ( $p \leq 0,05$ )

Во всех выборках у девочек выявлены носители всех трех генотипов: АА, АТ, ТТ полиморфного локуса rs9939609; СС, СТ, ТТ полиморфного локуса rs1421085; АА АС, СС полиморфного локуса rs8050136.

**Таблица 24** - Сравнительный анализ распределения частот «диких» аллелей полиморфных маркеров гена *FTO* в исследуемых группах с аналогичными данными в других популяциях мира [GeneCads.org, 25.09.2018].

ВЫБОРКА	ПОЛИМОРФИЗМЫ						
	N	Частота А-аллеля rs9939609, %	p	Частота С-аллеля rs1421085, %	p	Частота А-аллеля rs8050136, %	p
Собственные результаты	101	40,1	-	36,5	-	39,1	-
Европа	503	41,4	0,85	43,2	0,27	41,4	0,71
Финляндия	99	39,4	0,88	41,4	0,56	38,9	1,0
Британия и Шотландия	91	39,0	0,89	40,7	0,57	39,6	0,89
Испания (иберы)	107	37,4	0,65	39,3	0,77	37,4	0,77
Италия (тосканцы)	107	46,3	0,38	49,1	0,08	46,3	0,31
Восточная Азия	504	16,9	0,001*	16,9	0,001*	16,6	0,001*
Африка	661	49,4	0,09	5,6	0,001*	43,3	0,45
Южная Америка	347	26,2	0,006*	23,9	0,01*	25,5	0,01*
Ближний Восток	489	28,8	0,03*	30,7	0,17	28,9	0,04*

Примечание: \* - значимость отличий по сравнению с изученной выборкой ( $p < 0,05$ )

При сравнении частот изучаемых полиморфных локусов в популяционной выборке девочек европеоидной расы подросткового возраста с аналогичными данными в других популяциях мира показано отсутствие статически значимых различий частот встречаемости аллелей всех представленных полиморфных локусов с данными других европеоидов мира.

По результатам сравнительного анализа частотных характеристик генотипов и аллелей изучаемых полиморфных локусов выявлено статистически значимые различия частоты ТТ-генотипа rs1421085 в выборке подростков с андронидным типом ожирения ( $p = 0,03$ ).

#### 4.6.2 Сравнительный анализ антропометрических и метаболических параметров у девочек изучаемых выборок - носителей разных генотипов полиморфных локусов гена FTO

Проведен сравнительный анализ антропометрических параметров у девочек разных генотипов полиморфных вариантов *rs9939609*, *rs1421085*, *rs8050136 FTO* внутри каждой исследуемой группы (таблица 25).

**Таблица 25** - Антропометрические показатели у девочек с ожирением андроидного и гиноидного фенотипов - носителей разных генотипов полиморфного локуса *rs9939609 FTO*

Параметры	Андроидный тип			Гиноидный тип		
	<i>FTO rs9939609 (23525A&gt;T)</i>					
	AA (1) N=23	AT (2) N=28	TT (3) N=14	AA (1) N=30	AT (2) N=39	TT (3) N=23
Вес, кг	87,5±16,7	84,7±15,9	85,3±10,8	68,9±6,2	69,7±8,0	67,3±5,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,55; p <sup>1-3</sup> =0,67; p <sup>2-3</sup> =0,9			p <sup>1-2</sup> =0,65; p <sup>1-3</sup> =0,33; p <sup>2-3</sup> =0,21		
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	32,9±5,9	31,0±5,5	31,6±3,7	25,6±2,5	25,9±2,5	24,8±1,7
p	p <sup>1-2</sup> =0,24; p <sup>1-3</sup> =0,46; p <sup>2-3</sup> =0,72			p <sup>1-2</sup> =0,66; p <sup>1-3</sup> =0,21; p <sup>2-3</sup> =0,08		
SdsИМТ	2,8±0,6	2,5±0,8	2,5±0,6	1,6±0,5	1,7±0,5	1,5±0,3
p	p <sup>1-2</sup> =0,13; p <sup>1-3</sup> =0,24; p <sup>2-3</sup> =0,81			p <sup>1-2</sup> =0,58; p <sup>1-3</sup> =0,31; p <sup>2-3</sup> =0,09		
ОТ, см	93,4±8,8	92,3±8,3	91,7±5,5	76,6±4,4	77,3±4,7	75,6±4,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,65; p <sup>1-3</sup> =0,52; p <sup>2-3</sup> =0,80			p <sup>1-2</sup> =0,52; p <sup>1-3</sup> =0,41; p <sup>2-3</sup> =0,16		
ОБ, см	113,3±11,2	110,7±10,6	111,3±7,6	100,5±5,0	99,7±5,6	99,2±4,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,39; p <sup>1-3</sup> =0,56; p <sup>2-3</sup> =0,8			p <sup>1-2</sup> =0,52; p <sup>1-3</sup> =0,33; p <sup>2-3</sup> =0,75		
ОТ/ОБ	0,8±0,04	0,8±0,04	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,01	0,8±0,01
p	p <sup>1-2</sup> =0,64; p <sup>1-3</sup> =0,48; p <sup>2-3</sup> =0,29			p <sup>1-2</sup> =0,05; p <sup>1-3</sup> =0,62; p <sup>2-3</sup> =0,18		
% жира	46,7±6,7	42,0±8,2	44,2±8,1	33,5±8,6	35,1±9,0	34,2±9,8
p	p <sup>1-2</sup> =0,03*; p <sup>1-3</sup> =0,30; p <sup>2-3</sup> =0,42			p <sup>1-2</sup> =0,46; p <sup>1-3</sup> =0,78; p <sup>2-3</sup> =0,71		
S грудь, см	1,09±0,2	0,93±0,3	0,85±0,3	0,9±0,4	0,8±0,3	0,9±0,3
p	p <sup>1-2</sup> =0,07; p <sup>1-3</sup> =0,01*; p <sup>2-3</sup> =0,43			p <sup>1-2</sup> =0,22; p <sup>1-3</sup> =0,81; p <sup>2-3</sup> =0,33		
S лопатка, см	1,8±0,6	1,8±0,7	1,8±0,6	1,8±0,7	1,6±0,4	1,8±0,8
p	p <sup>1-2</sup> =0,87; p <sup>1-3</sup> =0,94; p <sup>2-3</sup> =0,83			p <sup>1-2</sup> =0,15; p <sup>1-3</sup> =0,96; p <sup>2-3</sup> =0,22		
S трицепс, см	1,1±0,3	1,3±0,7	1,3±0,8	1,3±0,7	1,2±0,6	1,2±0,7
p	p <sup>1-2</sup> =0,25; p <sup>1-3</sup> =0,25; p <sup>2-3</sup> =0,88			p <sup>1-2</sup> =0,66; p <sup>1-3</sup> =0,86; p <sup>2-3</sup> =0,82		
S бицепс, см	1,2±0,3	1,3±0,6	1,3±0,7	1,1±0,7	1,0±0,4	1,1±0,6
p	p <sup>1-2</sup> =0,52; p <sup>1-3</sup> =0,59; p <sup>2-3</sup> =0,97			p <sup>1-2</sup> =0,25; p <sup>1-3</sup> =1,0; p <sup>2-3</sup> =0,26		
S живот, см	2,4±0,9	2,7±1,5	2,7±1,4	2,1±1,5	1,8±1,0	2,0±1,3
p	p <sup>1-2</sup> =0,54; p <sup>1-3</sup> =0,44; p <sup>2-3</sup> =0,87			p <sup>1-2</sup> =0,36; p <sup>1-3</sup> =0,86; p <sup>2-3</sup> =0,46		
S бедро, см	2,7±0,7	2,9±1,4	2,8±1,5	2,7±1,1	2,5±0,8	2,5±0,9
p	p <sup>1-2</sup> =0,57; p <sup>1-3</sup> =0,73; p <sup>2-3</sup> =0,9			p <sup>1-2</sup> =0,43; p <sup>1-3</sup> =0,56; p <sup>2-3</sup> =0,94		

Примечание: n – число обследованных; \* – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

В группе девочек с андройдным типом ожирения носители АА – генотипа полиморфизма *rs9939609 FTO* имеют выше % жировой ткани ( $p=0,003$ ) и толщину подкожно – жировой складки в области груди ( $p=0,001$ ).

**Таблица 26** - Показатели углеводного и жирового обменов у девочек - носителей разных генотипов полиморфизма *rs9939609 FTO*

Параметр	Андройдный тип			Гиноидный тип		
	АА(1) N=23	АТ(2) N=28	ТТ (3) N=14	АА (1) N=30	АТ (2) N=39	ТТ (3) N=23
ОХ	4,6±0,8	4,4±0,8	4,5±0,5	4,4±0,8	4,6±0,8	4,6±1,0
p	$p^{1-2}=0,59; p^{1-3}=0,93; p^{2-3}=0,66$			$p^{1-2}=0,32; p^{1-3}=0,45; p^{2-3}=0,99$		
ТГ	1,1±0,4	1,0±0,3	1,1±0,5	1,0±0,4	1,0±0,4	1,1±0,4
p	$p^{1-2}=0,32; p^{1-3}=0,92; p^{2-3}=0,35$			$p^{1-2}=0,82; p^{1-3}=0,65; p^{2-3}=0,47$		
ЛПВП	1,45±0,3	1,26±0,3	1,27±0,3	1,5±0,3	1,5±0,4	1,5±0,4
p	$p^{1-2}=0,03*; p^{1-3}=0,09; p^{2-3}=0,93$			$p^{1-2}=0,97; p^{1-3}=0,74; p^{2-3}=0,77$		
ЛПНП	2,8±0,8	2,8±0,9	2,6±0,9	2,6±0,8	2,7±0,8	2,8±0,8
p	$p^{1-2}=0,96; p^{1-3}=0,68; p^{2-3}=0,69$			$p^{1-2}=0,33; p^{1-3}=0,31; p^{2-3}=0,85$		
ЛПОНП	0,2±0,1	0,18±0,1	0,2±0,1	0,2±0,2	0,2±0,3	0,2±0,1
p	$p^{1-2}=0,06; p^{1-3}=0,63; p^{2-3}=0,12$			$p^{1-2}=0,99; p^{1-3}=0,39; p^{2-3}=0,58$		
КА	2,1±0,8	2,8±1,9	2,7±1,2	2,0±0,9	2,2±0,9	2,2±0,8
p	$p^{1-2}=0,10; p^{1-3}=0,07; p^{2-3}=0,88$			$p^{1-2}=0,34; p^{1-3}=0,47; p^{2-3}=0,87$		
Глюкоза	5,0±0,5	4,7±0,7	4,8±0,7	4,8±0,5	4,6±0,5	4,8±0,5
p	$p^{1-2}=0,14; p^{1-3}=0,23; p^{2-3}=0,91$			$p^{1-2}=0,26; p^{1-3}=0,99; p^{2-3}=0,29$		
Гликированный Нв	4,8±0,7	4,9±0,7	4,8±0,6	4,7±0,7	4,9±0,8	4,9±0,7
p	$p^{1-2}=0,55; p^{1-3}=0,89; p^{2-3}=0,5$			$p^{1-2}=0,11; p^{1-3}=0,17; p^{2-3}=0,88$		
ПГТТ1	4,8±0,5	4,7±0,6	4,8±0,8	4,6±0,5	4,8±0,7	4,8±0,5
p	$p^{1-2}=0,78; p^{1-3}=0,84; p^{2-3}=0,69$			$p^{1-2}=0,42; p^{1-3}=0,14; p^{2-3}=0,64$		
ПГТТ2	6,78±0,5	6,29±0,8	6,35±0,4	6,3±0,8	6,2±0,6	5,8±0,9
p	$p^{1-2}=0,69; p^{1-3}=0,02*; p^{2-3}=0,03*$			$p^{1-2}=0,49; p^{1-3}=0,02*; p^{2-3}=0,01*$		
НОМО	6,9±8,6	4,3±3,5	4,6±3,7	2,8±1,5	2,9±1,4	3,6±2,3
p	$p^{1-2}=0,15; p^{1-3}=0,35; p^{2-3}=0,81$			$p^{1-2}=0,86; p^{1-3}=0,16; p^{2-3}=0,14$		
Инсулин	20,8±12,8	19,6±15,7	22,6±16,2	17,2±5,6	13,8±5,9	12,7±10,3
p	$p^{1-2}=0,77; p^{1-3}=0,71; p^{2-3}=0,57$			$p^{1-2}=0,47; p^{1-3}=0,04*; p^{2-3}=0,09$		
Лептин	63,6±23,6	50,3±28,3	55,4±25,8	35,1±13,6	39,9±21,1	39,7±18,4
p	$p^{1-2}=0,08; p^{1-3}=0,33; p^{2-3}=0,57$			$p^{1-2}=0,28; p^{1-3}=0,30; p^{2-3}=0,96$		
С-пептид	60,3±35,7	61,6±25,6	75,9±63,3	53,5±19,7	66,4±35,4	60,1±22,3
p	$p^{1-2}=0,87; p^{1-3}=0,34; p^{2-3}=0,3$			$p^{1-2}=0,08; p^{1-3}=0,26; p^{2-3}=0,45$		

Примечание: n – число обследованных; \* – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

У носителей AA-генотипа полиморфного локуса *rs9939609 FTO* выше показатели ПГТТ2 ( $p=0,02$  и  $p=0,03$ ) как в группе девочек с андройдным типом ожирения, так и в группе девочек с гиноидным типом ожирения. Более того, в последней выборке – выше уровень инсулина ( $p=0,04$ ).

Таким образом, у девочек – подростков с андройдным типом ожирения – носителей «дикого» A-аллеля выше процент жировой ткани, толщина подкожно – жировой складки в области груди, а также выше уровень глюкозы крови через 2 часа при проведении орального глюкозотолерантного теста, свидетельствующий о наличии нарушения толерантности к глюкозе. Возможно, данная связь вторична, обусловлена наличием избыточной жировой массы у девочек – носителей A-аллеля полиморфизма *rs9939609 FTO*.

В выборке девочек с гиноидным типом ожирения продемонстрировано наличие нарушения толерантности к глюкозе с повышением уровня инсулина у носителей A-аллеля, что позволяет рассматривать данный аллель как маркер риска раннего формирования инсулинорезистентности у девочек подросткового возраста вне зависимости от фенотипа ожирения.

Далее проведено сравнение антропометрических и метаболических показателей у девочек с андройдным и гиноидными типами ожирения – носителей разных генотипов полиморфного локуса *rs1421085 FTO* (таблица 27 и 28). В связи малым количеством пациентов – носителей C-аллеля, девочки, являющиеся носителями CC и CT генотипов объединены в одну группу.

**Таблица 27** - Антропометрические показатели у девочек с ожирением андройдного и гиноидного фенотипов – носителей разных генотипов полиморфного локуса *FTO rs1421085*

Параметры	Андройдный тип		Гиноидный тип	
	CC+CT (1) N=38	TT (2) N=19	CC+CT (1) N=68	TT (2) N=15
Вес, кг	85,8±14,6	84,9±15,9	69,0±6,4	67,1±6,6
p	p=0,82		p=0,3	
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	31,8±4,9	31,8±6,3	25,6±2,0	24,9±2,5

p	p=0,97		p=0,3	
SdsИМТ	2,6±0,7	2,7±0,7	1,6±0,4	1,4±0,5
p	p=0,82		p=0,13	
ОТ, см	92,7±6,5	92,6±9,4	76,5±4,8	76,6±3,7
p	p=0,97		p=0,97	
ОБ, см	111,6±9,7	112,2±11,4	99,7±4,9	100,4±6,3
p	p=0,83		p=0,64	
ОТ/ОБ	0,8±0,1	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,1
p	p=0,58		p=0,75	
% жира	46,0±6,9	45,5±6,4	35,7±9,0	30,8±9,0
p	p=0,80		p=0,06	
S грудь, см	1,0±0,3	1,1±0,3	0,8±0,3	0,9±0,4
p	p=0,06		p=0,27	
S лопатка, см	1,7±0,5	1,8±0,3	1,7±0,6	1,9±0,8
p	p=0,67		p=0,19	
S бицепс, см	1,05±0,3	1,22±0,3	1,1±0,6	1,2±0,8
p	p=0,02*		p=0,62	
S трицепс, см	1,2±0,3	1,0±0,3	1,0±0,4	1,1±0,6
p	p=0,14		p=0,39	
S живот, см	2,3±1,0	2,3±0,8	1,8±1,1	1,9±1,7
p	p=0,96		p=0,95	
S бедро, см	2,5±0,8	2,6±0,7	2,4±0,8	2,7±1,3
p	p=0,53		p=0,23	

Примечание: n – число обследованных; \* – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Как видно на представленной таблице при сопоставлении антропометрических параметров у девочек – носителей разных генотипов *FTOrs1421085* в изучаемых группах показано различие подкожно – жировой складки в области бицепса ( $p=0,02$ ) у девочек андроидного фенотипа за счет большей толщины подкожно-жировой клетчатки у носителей ТТ-генотипа.

**Таблица 28** - Некоторые показатели углеводного и жирового обменов у девочек - носителей разных генотипов полиморфизма *rs1421085FTO*

Параметр	Андроидный тип		Гиноидный тип	
	СС+СТ (1) N=38	ТТ (2) N=19	СС+СТ (1) N=68	ТТ (2) N=15
ОХ	4,5±0,7	4,6±0,9	4,6±0,9	4,4±0,7
p	p=0,45		p=0,54	
ТГ	1,1±0,4	1,3±0,4	1,0±0,4	1,0±0,4
p	p=0,1		p=0,93	
ЛПВП	1,3±0,3	1,5±0,3	1,5±0,4	1,5±0,3
p	p=0,05		p=0,59	
ЛПНП	2,7±0,9	2,9±0,8	2,7±0,8	2,6±0,7
p	p=0,38		p=0,69	
ЛПОНП	0,27±0,1	0,18±0,2	0,2±0,3	0,3±0,3

p	p=0,006*		p=0,49	
КА	2,7±1,7	2,2±1,0	2,1±0,9	2,1±0,8
p	p=0,23		p=0,94	
Глюкоза	4,8±0,7	5,2±0,6	4,7±0,5	4,8±0,6
p	p=0,07		p=0,61	
ГликирНв	5,0±0,7	5,0±0,7	5,0±0,8	4,6±0,7
p	p=0,97		p=0,08	
ПГТТ1	4,7±0,6	4,9±0,6	4,8±0,6	4,6±0,5
p	p=0,5		p=0,15	
ПГТТ2	6,5±0,6	6,5±0,6	6,2±0,7	5,6±0,9
p	p=0,91		p=0,01*	
НОМО	5,4±7,0	5,2±3,7	3,3±1,9	2,5±0,7
p	p=0,91		p=0,11	
Инсулин	20,7±14,9	19,8±12,6	15,4±8,1	11,9±3,4
p	p=0,82		p=0,11	
Лептин	55,9±27,8	56,8±26,7	39,0±18,6	32,7±14,9
p	p=0,91		p=0,22	
С-пептид	63,0±23,5	54,6±32,3	63,2±30,2	56,2±23,7
p	p=0,27		p=0,41	

Примечание: n – число обследованных; \* – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Результаты сравнительного анализа показателей углеводного и жирового обменов у девочек изучаемых выборок - носителей разных генотипов полиморфизма *rs1421085FTO* показал наличие статистически значимых различий ХС-ЛПОНП у девочек с андроидным типом ожирения за счет более высокого уровня ХС-ЛПОНП у носителей С-аллеля. У девочек – носителей С-аллеля с гиноидным типом ожирения при проведении орального глюкозотолерантного теста уровень глюкозы крови через 2 часа выше, чем у носителей Т-аллеля (p=0,01).

Противоречивость полученных результатов не позволяет однозначно оценить роль представленного полиморфного локуса в регуляции мобилизации жировых депо и метаболизме углеводного и жирового обменов.

На следующем этапе проведено сравнение антропометрических и метаболических показателей у девочек с андроидным и гиноидным типами ожирения - носителей разных генотипов полиморфного локуса *rs8050136 FTO* (таблица 29 и 30).

**Таблица 29** -Антропометрические показатели у девочек с ожирением андроидного и гиноидного фенотипов - носителей разных генотипов полиморфного локуса *FTO rs8050136*

Параметры	Андроидный тип			Гиноидный тип		
	AA(1) N=13	AC (2) N=13	CC (3) N=33	AA (1) N=22	AC (2) N=34	CC (3) N=36
Вес, кг	85,8±11,6	90,0±16,9	83,5±15,1	69,6±7,6	68,1±6,7	69,1±6,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,45; p <sup>1-3</sup> =0,62; p <sup>2-3</sup> =0,16			p <sup>1-2</sup> =0,45; p <sup>1-3</sup> =0,82; p <sup>2-3</sup> =0,52		
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	31,9±3,4	32,7±5,6	31,3±5,8	25,6±2,6	25,5±2,0	25,5±2,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,66; p <sup>1-3</sup> =0,73; p <sup>2-3</sup> =0,41			p <sup>1-2</sup> =0,87; p <sup>1-3</sup> =0,94; p <sup>2-3</sup> =0,93		
SdsИМТ	2,6±0,6	2,7±0,8	2,6±0,7	1,6±0,4	1,6±0,4	1,6±0,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,61; p <sup>1-3</sup> =0,87; p <sup>2-3</sup> =0,43			p <sup>1-2</sup> =0,76; p <sup>1-3</sup> =0,97; p <sup>2-3</sup> =0,77		
ОТ, см	91,7±5,2	93,0±8,5	92,8±8,6	75,8±5,1	76,4±4,6	77,4±4,1
p	p <sup>1-2</sup> =0,61; p <sup>1-3</sup> =0,66; p <sup>2-3</sup> =0,92			p <sup>1-2</sup> =0,67; p <sup>1-3</sup> =0,20; p <sup>2-3</sup> =0,33		
ОБ, см	111,7±7,2	112,5±11,1	111,4±10,9	99,9±5,0	99,2±5,2	100,4±5,3
p	p <sup>1-2</sup> =0,81; p <sup>1-3</sup> =0,95; p <sup>2-3</sup> =0,73			p <sup>1-2</sup> =0,61; p <sup>1-3</sup> =0,76; p <sup>2-3</sup> =0,36		
ОТ/ОБ	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,1	0,8±0,01	0,8±0,1
p	p <sup>1-2</sup> =0,18; p <sup>1-3</sup> =0,16; p <sup>2-3</sup> =0,91			p <sup>1-2</sup> =0,27; p <sup>1-3</sup> =0,89; p <sup>2-3</sup> =0,31		
% жира	45,0±7,6	41,2±10,0	45,6±6,1	34,5±10,2	32,8±8,5	35,8±8,7
p	p <sup>1-2</sup> =0,25; p <sup>1-3</sup> =0,78; p <sup>2-3</sup> =0,05			p <sup>1-2</sup> =0,50; p <sup>1-3</sup> =0,62; p <sup>2-3</sup> =0,15		
S грудь, см	1,04±0,2	0,92±0,4	0,87±0,2	0,9±0,3	0,8±0,3	0,9±0,3
p	p <sup>1-2</sup> =0,73; p <sup>1-3</sup> =0,03*; p <sup>2-3</sup> =0,17			p <sup>1-2</sup> =0,55; p <sup>1-3</sup> =0,94; p <sup>2-3</sup> =0,51		
S лопатка, см	1,7±0,4	2,1±0,9	1,8±0,5	2,0±0,9	1,7±0,5	1,7±0,6
p	p <sup>1-2</sup> =0,1; p <sup>1-3</sup> =0,68; p <sup>2-3</sup> =0,06			p <sup>1-2</sup> =0,07; p <sup>1-3</sup> =0,12; p <sup>2-3</sup> =0,77		
S трицепс, см	1,16±0,3	1,72±0,9	1,0±0,3	1,4±0,7	1,3±0,7	1,0±0,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,03*; p <sup>1-3</sup> =0,34; p <sup>2-3</sup> =0,0003*			p <sup>1-2</sup> =0,7; p <sup>1-3</sup> =0,01*; p <sup>2-3</sup> =0,04*		
S бицепс, см	1,1±0,4	1,5±0,8	1,1±0,3	1,2±0,7	1,0±0,5	1,0±0,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,2; p <sup>1-3</sup> =0,83; p <sup>2-3</sup> =0,03			p <sup>1-2</sup> =0,30; p <sup>1-3</sup> =0,15; p <sup>2-3</sup> =0,6		
S живот, см	3,5±1,6	2,4±1,0	2,2±0,9	2,6±1,0	2,6±0,9	2,4±0,9
p	p <sup>1-2</sup> =0,04*; p <sup>1-3</sup> =0,0003*; p <sup>2-3</sup> =0,41			p <sup>1-2</sup> =0,96; p <sup>1-3</sup> =0,43; p <sup>2-3</sup> =0,34		
S бедро, см	2,3±0,8	3,6±1,7	2,5±0,6	2,8±1,3	2,6±1,1	1,9±1,3
p	p <sup>1-2</sup> =0,02*; p <sup>1-3</sup> =0,51; p <sup>2-3</sup> =0,001*			p <sup>1-2</sup> =0,15; p <sup>1-3</sup> =0,03*; p <sup>2-3</sup> =0,32		

Примечание: n – число обследованных; \* – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

По результатам сравнительного анализа некоторых антропометрических параметров показано наличие статически значимых различий толщины подкожно-жировой клетчатки в группе девочек с андроидным типом ожирения в области груди и живота; у девочек с гиноидным типом ожирения – в области бедер. При



этом для обеих выборок зарегистрирована однонаправленная связь большей величины подкожно-жировой клетчатки у носителей АА-генотипа. Таким образом, А-аллель ассоциирована с депонированием жировой клетчатки у девочек с андронидным типом ожирения – в области груди и живота, а у девочек с гиноидным типом ожирения – в области бедер. Полагаем, данная закономерность позволяет нам оценивать данный локус как маркер характера мобилизации жировых депо по висцеральному или периферическому типу.

Результаты сопоставления показателей липидного и углеводного обменов у девочек разных генотипов полиморфных вариантов *rs8050136 FTO* внутри каждой исследуемой группы представлены в таблице 30.

**Таблица 30** -Показатели углеводного и жирового обменов у девочек - носителей разных генотипов полиморфизма *FTO rs8050136*

Параметр	Андронидный тип			Гиноидный тип		
	АА(1) N=13	АС (2) N=13	СС (3) N=33	АА (1) N=22	АС (2) N=34	СС (3) N=36
ОХ	4,8±0,6	4,4±0,9	4,3±0,3	4,6±0,6	4,5±0,8	4,6±0,9
p	p <sup>1-2</sup> =0,68; p <sup>1-3</sup> =0,01*; p <sup>2-3</sup> =0,11			p <sup>1-2</sup> =0,94; p <sup>1-3</sup> =0,98; p <sup>2-3</sup> =0,93		
ТГ	1,0±0,5	1,1±0,3	1,2±0,4	1,0±0,3	1,0±0,3	1,0±0,4
p	p <sup>1-2</sup> =0,79; p <sup>1-3</sup> =0,33; p <sup>2-3</sup> =0,39			p <sup>1-2</sup> =0,50; p <sup>1-3</sup> =0,77; p <sup>2-3</sup> =0,73		
ЛПВП	1,3±0,3	1,3±0,3	1,4±0,4	1,5±0,3	1,6±0,4	1,5±0,4
p	p <sup>1-2</sup> =0,9; p <sup>1-3</sup> =0,64; p <sup>2-3</sup> =0,52			p <sup>1-2</sup> =0,35; p <sup>1-3</sup> =0,94; p <sup>2-3</sup> =0,27		
ЛПНП	2,6±0,6	2,9±1,0	2,8±0,9	2,7±0,7	2,6±0,8	2,7±0,9
p	p <sup>1-2</sup> =0,39; p <sup>1-3</sup> =0,62; p <sup>2-3</sup> =0,59			p <sup>1-2</sup> =0,62; p <sup>1-3</sup> =0,9; p <sup>2-3</sup> =0,52		
ЛПОНП	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,3	0,2±0,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,88; p <sup>1-3</sup> =0,39; p <sup>2-3</sup> =0,24			p <sup>1-2</sup> =0,66; p <sup>1-3</sup> =0,7; p <sup>2-3</sup> =0,8		
КА	2,4±0,8	2,9±1,4	2,5±1,7	2,2±1,0	2,0±0,7	2,2±1,0
p	p <sup>1-2</sup> =0,24; p <sup>1-3</sup> =0,9; p <sup>2-3</sup> =0,34			p <sup>1-2</sup> =0,25; p <sup>1-3</sup> =0,78; p <sup>2-3</sup> =0,37		
Глюкоза	5,0±0,6	4,6±0,6	4,7±0,8	4,8±0,5	4,6±0,5	4,7±0,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,04*; p <sup>1-3</sup> =0,02; p <sup>2-3</sup> =0,77			p <sup>1-2</sup> =0,39; p <sup>1-3</sup> =0,9; p <sup>2-3</sup> =0,39		
Гликированный Нв	5,0±0,6	4,9±0,6	4,6±0,8	4,7±0,6	4,7±0,7	5,0±0,8
p	p <sup>1-2</sup> =0,27; p <sup>1-3</sup> =0,03*; p <sup>2-3</sup> =0,51			p <sup>1-2</sup> =0,79; p <sup>1-3</sup> =0,09; p <sup>2-3</sup> =0,1		
ПГТТ1	4,7±0,8	4,7±0,6	4,8±0,5	4,8±0,5	4,9±0,7	4,5±0,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,95; p <sup>1-3</sup> =0,74; p <sup>2-3</sup> =0,59			p <sup>1-2</sup> =0,45; p <sup>1-3</sup> =0,18; p <sup>2-3</sup> =0,04*		
ПГТТ2	6,6±0,5	6,0±0,8	6,5±0,6	6,2±1,0	6,1±0,6	6,0±0,8

p	$p^{1-2}=0,02^*$ ; $p^{1-3}=0,37$ ; $p^{2-3}=0,02^*$			$p^{1-2}=0,81$ ; $p^{1-3}=0,49$ ; $p^{2-3}=0,54$		
НОМО	3,9±1,8	7,8±9,7	4,6±3,3	3,4±2,5	2,9±1,4	3,0±1,4
p	$p^{1-2}=0,17$ ; $p^{1-3}=0,5$ ; $p^{2-3}=0,09$			$p^{1-2}=0,3$ ; $p^{1-3}=0,36$ ; $p^{2-3}=0,82$		
Инсулин	20,0±10,5	25,4±21,0	18,2±11,1	16,0±10,8	14,0±6,5	13,7±5,2
p	$p^{1-2}=0,4$ ; $p^{1-3}=0,63$ ; $p^{2-3}=0,12$			$p^{1-2}=0,39$ ; $p^{1-3}=0,28$ ; $p^{2-3}=0,81$		
Лептин	54,1±21,6	60,6±26,5	54,4±28,5	43,6±19,7	37,6±19,7	35,8±15,5
p	$p^{1-2}=0,47$ ; $p^{1-3}=0,97$ ; $p^{2-3}=0,45$			$p^{1-2}=0,27$ ; $p^{1-3}=0,1$ ; $p^{2-3}=0,68$		
С-пептид	61,1±17,1	78,0±57,4	57,6±31,8	59,3±16,4	62,6±29,2	59,6±33,3
p	$p^{1-2}=0,31$ ; $p^{1-3}=0,72$ ; $p^{2-3}=0,11$			$p^{1-2}=0,63$ ; $p^{1-3}=0,97$ ; $p^{2-3}=0,69$		

Примечание: n – число обследованных; \* – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Выявлено, что у девочек с андронидным типом ожирения – носителей АА-генотипа полиморфизма *rs8050136* статически значимо выше уровень общего холестерина, глюкозы сыворотки и гликированного гемоглобина в сравнении с носителями гетерозиготного АС и гомозиготного по минорного аллели СС-генотипа. Для девочек гиноидного типа ожирения данной закономерности не выявлено. Показано наличие статически значимых различий уровня глюкозы при проведении орального глюкозотолерантного теста через час: у носителей С-аллеля уровень глюкозы ниже, чем у носителей А-аллеля, однако показатели не превышали референсных значений (4,5-4,9 ммоль/л) и через 2 часа статически значимых различий не выявлено.

Таким образом, носительство А-аллеля полиморфизма *rs8050136* ассоциировано с типом распределения подкожно-жировой клетчатки по андронидному или гиноидному типам, а также нарушением углеводного обмена. Так, если у девочек в андронидным фенотипом носительство А-аллеля связано с накоплением подкожно-жировой клетчатки области груди и живота, а также с повышением уровня холестерина, глюкозы и гликированного гемоглобина, то у девочек с гиноидным типом ожирения носительство данного аллеля ассоциировано с накоплением подкожно-жировой клетчатки на бедрах.

Особенностью гена FTO является его повсеместная экспрессия в организме, особенно интенсивно в мышечной ткани, поджелудочной железе, надпочечниках, жировой ткани и гипоталамусе (Zabena С. et al., 2009). Механизм влияния гена

FTO на развитие ожирения активно изучается. Сегодня описано 39791 полиморфных локусов FTO (GeneCards.org, 25.09.2018), из которых более 60 локусов - однонуклеотидных замен имеют влияние на массу тела (Jacobsson J.A. et al., 2012). Известно, что некоторые локусы имеют большее влияние на массу тела, другие – меньшее. Кроме того для разных полиморфных локусов показана связь с индексом массы тела и другими ассоциированными с избыточной массой тела и ожирением нарушениями: пищевым поведением, уровнем физической нагрузки, стремлением принять пищу при отсутствии чувства голода, предпочтение энергетически богатой пищи, ассоциации с сопутствующими заболеваниями.

Единичные данные указывают на роль *FTO* в формировании фенотипа ожирения и его связи с метаболическими показателями у носителей разных генотипов значимых полиморфных локусов. Так, Gerken T (2007) на экспериментальном материале показал, что накопление жировой массы и формирование соматотипа ожирения связано с экспрессией РНК гена *FTO* в ядрах гипоталамуса. По данным Wu Q (2010), ген *FTO* влияет на регуляцию жирового обмена и на распределение жировой ткани по верхнему и нижнему типу, участвуя в адипогенезе путем деметилирования N6 –метиладенозина и белков C/EBPs (C-enhancer-binding protein). Данные клинической значимости полиморфных локусов *FTO* у пациентов с разными типами жирового отложения отсутствуют.

Выше представленные результаты взаимосвязи полиморфизмов, *rs9939609*, *rs1421085*, *rs8050136* *FTO* с антропометрическими и некоторыми метаболическими параметрами позволяют свидетельствовать о роли А-аллеля *rs9939609* в преимущественное депонирование подкожно-жировой клетчатки в области груди у девочек-подростков с андронидным типом ожирения наряду с риском нарушения толерантности к глюкозе у подростков как андронидного, так и гиноидного фенотипов. Для *rs8050136* - А-аллель ассоциирована с депонированием жировой клетчатки у девочек с андронидным типом ожирения – в области груди и живота, а у девочек с гиноидным типом ожирения – в области бедер, что позволяет нам оценивать полиморфный локус как маркер характера мобилизации жировых депо по висцеральному или периферическому типу, с

одной стороны, с другой – у девочек андроидного фенотипа, являющихся носителями А-аллеля в сравнении с носителями С-аллеля выявлены различия уровня общего холестерина, глюкозы и гликированного гемоглобина. При этом показатели соответствовали референсным значениям.

Полученные результаты позволяют рассматривать носительство А-аллеля *rs9939609* как маркер риска ранней реализации нарушений толерантности к глюкозе у девочек подросткового возраста с андроидным и гиноидным типами ожирения, а носительство А-аллеля *rs8050136* – у девочек с андроидным фенотипом как маркер риска ранней реализации нарушений углеводного и липидного обменов. Для *rs1421085* данной закономерности не выявлено ни для андроидного, ни для гиноидного фенотипов. Результаты ранее проведенных исследований позволили рассматривать полиморфные локусы *rs9939609* и *rs8050136* являются рисковыми по отношению к развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета второго типа в европеоидных популяциях (Shahid A. et al., 2013; Yang Y. et al., 2017), при этом для полиморфизма *rs1421085* не показано такой зависимости, равно как и в собственном исследовании.

#### **4.6.3 Сравнительная характеристика распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *LEPR***

Основной причиной лишнего набора веса является несоответствие количества полученной и потраченной энергии. Ранее проведенные исследования указывают на повышенный аппетит, предпочтение калорийной, энергетически насыщенной пищи и замедление достижения чувства сытости у носителей А-аллеля *rs9939609 FTO*. Tung Y.-C.L. et al.(2010) показали возможность регуляции пищевого поведения через сигнальный белок Stat3, количество иРНК которого увеличивается при усилении экспрессии FTO в аркуатном ядре гипоталамуса. Сигнальный белок и активатор транскрипции 3 (Stat3) играет значимую роль в передаче сигнала от рецептора лептина (Н.А. Корельская, 2014). Плотность рецепторов лептина высока в нейронах гипоталамуса, при их активации синтезированным адипоцитами лептином происходит активация дальнейшей

нейронной сети, детерминирующей ослабление аппетита (Cowley M.A. et al., 2001). Количество и функциональная активность рецепторов лептина детерминирована геном рецептора лептина (*LEPR*). К настоящему времени описано более 9 тысяч полиморфных вариантов гена рецептора лептина одним из наиболее изученных является полиморфизм *rs1137100*, *rs1137101*, для которого установлена ассоциация с избыточной массой тела и ожирением (Dominguez-Reyes T, 2015; Yiannakouris N, 2001). Вместе с тем существуют работы, в которых не найдено ассоциации полиморфизма *Q223R* ни с ожирением, ни с изменениями биохимических и гормональных показателей у взрослых и подростков (Dardeno TA, 2010; Van Rossum CT, 2003). Противоречивость результатов, недостаточное понимание роли наследственности в реализации ожирения определяет актуальность поиска функциональной значимости описанного полиморфного локуса.

**Таблица 31 - Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена *LEPR* в исследуемых группах**

Полиморфизм	Андроидный тип ожирения, n=58					Гиноидный тип ожирения, n=68					Контрольная группа, n=56					P генотипы*	P аллели*	P генотипы*	P аллели**	P генотипы***	P аллели**	
	A\A	A\G	G\G	A	G	A\A	A\G	G\G	A	G	A\A	A\G	G\G	A	G							
<i>LEPR</i> <i>rs1137101</i>	17	26	15	60	56	23	28	17	74	62	19	23	14	61	51	0,589 0,685 0,898	0,823	0,566 0,667 0,902	0,831	0,906 1,0 1,0	1,0	
%	29,3	44,8	25,9	51,7	48,3	33,8	41,2	25	54,4	45,6	33,9	41,1	25	54,5	45,5							
	Андроидный тип ожирения, n=41					Гиноидный тип ожирения, n=47					Контрольная группа, n=41											
	A\A	A\G	G\G	A	G	A\A	A\G	G\G	A	G	A\A	A\G	G\G	A	G							
<i>LEPR</i> <i>rs1137100</i>	15	18	8	48	34	20	19	8	59	35	18	19	4	55	27	0,568 0,705 0,718	0,633	0,520 0,856 0,208	0,402	0,925 0,571 0,344	0,696	
%	36,6	43,9	19,5	58,5	41,5	42,6	40,4	17	62,8	37,2	43,9	46,3	9,8	67,1	32,9							

\* - сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между группой андроидного и гиноидного типа ожирения

\*\* - сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между андроидным типом ожирения и группой контроля

\*\*\* - сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между гиноидным типом ожирения и группой контроля

При попарном сравнении частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфных локусов гена *LEPR* не выявлено статистически значимых различий между тремя изучаемыми выборками. Полагаем, что многофакторность и полигенность изучаемой патологии определяют полученный результат - отсутствия статически значимых различий частот генотипов и аллелей в выборках группы контроля, пациенток с андронидным типом ожирения и с гиноидным типом.

Далее проведен сравнительный анализ распространенности минорных аллелей обеих изучаемых полиморфных локусов, результаты которого представлены в таблице 32

**Таблица 32** Сравнительный анализ распределения частот минорных аллелей полиморфных маркеров гена *LEPR* в исследуемых группах с аналогичными данными в других популяциях мира [GeneCads.org, 25.09.2018].

Выборка	N	Частота G-аллеля <i>rs1137100</i> , %	p	Частота аллелей <i>rs1137101</i> , %	p
Собственные результаты	41 56	32,9	-	45,5	-
Европа	503	27,2	0,41	46,9	0,89
Финляндия	99	40,4	0,38	66,7	0,06
Британия и Шотландия	91	24,7	0,34	39,0	0,4
Испания (иберы)	107	22,0	0,17	36,9	0,27
Италия (тосканцы)	107	17,8	0,06	43,9	0,81
Восточная Азия	504	80,5	0,001*	50,3	0,58
Африка	661	15,3	0,002*	59,2	0,05*
Южная Америка	347	23,8	0,21	43,7	0,78
Ближний Восток	489	15,7	0,006*	86,9	0,001*

Примечание: \* - значимость отличий по сравнению с изученной выборкой ( $p < 0,05$ )

Как видно из представленной таблицы отсутствует статически значимые различия частот встречаемости минорных аллелей обеих представленных полиморфных локусов в сравнении с данными обще европейской выборки. При этом статически значимые различия выявлены при сравнении частоты аллелей *rs1137100* в европейской выборке девочек – подростков Восточной Сибири

(собственные результаты) с популяциями Восточной Азии за счет больше частоты встречаемости минорной G-аллели среди последних, а также популяциями Африки и Ближнего Востока за счет меньшей распространенности минорной аллели в данных популяциях.

По результатам сравнительного анализа частот аллелей *rs1137101* в разных популяциях мира показано статистически значимое различие частоты встречаемости минорной G-аллели в изучаемой выборке в сравнении с популяциями Ближнего Востока.

#### **4.6.4 Сравнительный анализ клинко - метаболических параметров и основных показателей питания у девочек, изучаемых выборок - носителей разных генотипов полиморфных локусов гена *LEPR***

Опираясь на мнение Н.П. Бочкова (2004) о правомерности генетической теории лишь при объяснении данной теорией клиническими феноменами, считаем целесообразным провести дальнейший поиск взаимосвязи изучаемых полиморфизмов гена *LEPR* с клинко-биохимическими показателями, исходя из взаимоотношения ген → биохимический фенотип → клинический признак.

На первом этапе проведено сравнение антропометрических параметров у девочек – носителей разных генотипов полиморфизма *rs1137100* *LEPR*. Ранее коллективом сотрудников ряда университетов США под руководством Qi Sun доказана связь 132 SNP, в том числе двух несинонимичных SNP - *rs1137100* и *rs1137101*, с уровнем растворимых рецепторов лептина у 1504 женщин европейского происхождения (Qi Sun, 2010). Существует мнение, что именно нарушение переноса лептина растворимыми рецепторами лептина определяет формирование лептиновой резистентности (Дедов И.И., 2006; Коваренко М.А., 2006.) и как следствие – нарушение энергетического обмена последующим развитием ожирения. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 33.



**Таблица 33** - Сравнение антропометрических показателей у девочек - носителей разных генотипов полиморфизма *rs1137100 LEPR*

Параметры	Андроидный тип			Гиноидный тип		
	AA(1) N=15	AG(2) N=18	GG (3) N=8	AA(1) N=20	AG(2) N=19	GG (3) N=8
Вес, кг	92,4±12,7	78,6±7,3	81,2±22,8	68,5±5,3	68,8±6,2	67,5±4,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,0005; p <sup>1-3</sup> =0,14; p <sup>2-3</sup> =0,66			p <sup>1-2</sup> =0,87; p <sup>1-3</sup> =0,63; p <sup>2-3</sup> =0,59		
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	33,9±4,2	29,3±3,4	31,8±8,9	25,5±2,3	26,1±2,0	24,7±0,9
p	p <sup>1-2</sup> =0,001; p <sup>1-3</sup> =0,44; p <sup>2-3</sup> =0,31			p <sup>1-2</sup> =0,22; p <sup>1-3</sup> =0,61; p <sup>2-3</sup> =0,09		
SdsИМТ	2,9±0,5	2,3±0,5	2,4±1,0	2,1±0,4	2,2±0,4	2,3±0,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,002; p <sup>1-3</sup> =0,11; p <sup>2-3</sup> =0,71			p <sup>1-2</sup> =0,15; p <sup>1-3</sup> =0,52; p <sup>2-3</sup> =0,07		
ОТ, см	96,5±5,4	92,1±6,1	95,1±11,7	86,3±4,1	87,2±4,3	87,7±3,6
p	p <sup>1-2</sup> =0,01; p <sup>1-3</sup> =0,87; p <sup>2-3</sup> =0,09			p <sup>1-2</sup> =0,48; p <sup>1-3</sup> =0,39; p <sup>2-3</sup> =0,78		
ОБ, см	115,0±8,4	106,8±5,2	115,7±16,7	99,2±4,6	102,2±5,5	99,3±3,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,001; p <sup>1-3</sup> =0,89; p <sup>2-3</sup> =0,04			p <sup>1-2</sup> =0,07; p <sup>1-3</sup> =0,92; p <sup>2-3</sup> =0,19		
ОТ/ОБ	0,8±0,04	0,8±0,05	0,8±0,06	0,7±0,05	0,7±0,04	0,7±0,03
p	p <sup>1-2</sup> =0,27; p <sup>1-3</sup> =0,73; p <sup>2-3</sup> =0,27			p <sup>1-2</sup> =0,15; p <sup>1-3</sup> =0,17; p <sup>2-3</sup> =0,01		
% жира	47,9±3,6	43,7±9,2	43,7±9,3	36,1±11,2	36,2±9,4	36,1±9,7
p	p <sup>1-2</sup> =0,11; p <sup>1-3</sup> =0,13; p <sup>2-3</sup> =0,99			p <sup>1-2</sup> =0,98; p <sup>1-3</sup> =0,99; p <sup>2-3</sup> =0,98		
S грудь, см	1,12±0,2	0,94±0,2	0,93±0,23	0,8±0,1	0,6±0,2	0,7±0,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,04; p <sup>1-3</sup> =0,07; p <sup>2-3</sup> =0,95			p <sup>1-2</sup> =0,009; p <sup>1-3</sup> =0,11; p <sup>2-3</sup> =0,63		
S лопатка, см	1,7±0,3	1,8±0,7	1,6±0,28	1,6±0,7	1,5±0,2	1,7±0,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,71; p <sup>1-3</sup> =0,18; p <sup>2-3</sup> =0,36			p <sup>1-2</sup> =0,7; p <sup>1-3</sup> =0,78; p <sup>2-3</sup> =0,29		
S трицепс, см	1,1±0,2	1,2±0,4	1,1±0,28	0,9±0,2	0,9±0,2	1,1±0,6
p	p <sup>1-2</sup> =0,47; p <sup>1-3</sup> =0,91; p <sup>2-3</sup> =0,63			p <sup>1-2</sup> =0,4; p <sup>1-3</sup> =0,19; p <sup>2-3</sup> =0,38		
S бицепс, см	1,1±0,2	1,1±0,4	1,2±0,3	0,7±0,1	0,8±0,2	0,9±0,3
p	p <sup>1-2</sup> =0,92; p <sup>1-3</sup> =0,49; p <sup>2-3</sup> =0,63			p <sup>1-2</sup> =0,45; p <sup>1-3</sup> =0,11; p <sup>2-3</sup> =0,43		
S живот, см	2,5±0,9	2,5±1,4	1,9±0,7	1,2±0,9	1,7±0,9	1,5±0,7
p	p <sup>1-2</sup> =0,82; p <sup>1-3</sup> =0,15; p <sup>2-3</sup> =0,24			p <sup>1-2</sup> =0,11; p <sup>1-3</sup> =0,41; p <sup>2-3</sup> =0,66		
S бедро, см	2,8±0,8	2,4±1,0	2,5±0,6	2,0±0,2	2,1±0,3	2,5±0,8
p	p <sup>1-2</sup> =0,25; p <sup>1-3</sup> =0,46; p <sup>2-3</sup> =0,73			p <sup>1-2</sup> =0,28; p <sup>1-3</sup> =0,03; p <sup>2-3</sup> =0,11		

Примечание: n – число обследованных; \* – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

У девочек – подростков с андроидным типом ожирения – носителей двух AA-аллелей толщина подкожно-жировой клетчатки в области груди больше, чем у носителей GG-генотипа. У девочек – подростков с гиноидным типом ожирения получены несколько иные закономерности: носители двух AA-аллелей имели меньшую толщину подкожно-жировой клетчатки в области бедер, чем у носителей GG-генотипа.

Проведен сравнительный анализ компонентов питания у девочек-носителей разных генотипов (таблица 34)

**Таблица 34** - Сравнение макронутриентов у девочек - носителей разных генотипов полиморфизма *rs1137100 LEPR*

Параметры	Андроидный тип			Гиноидный тип		
	AA(1) N=15	AG(2) N=18	GG (3) N=8	AA(1) N=20	AG(2) N=19	GG (3) N=8
Белки	196,1±52,8	195,5±80,9	198,8±92,3	166,6±57,1	161,7±57,1	138,5±24,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,98; p <sup>1-3</sup> =0,92; p <sup>2-3</sup> =0,92			p <sup>1-2</sup> =0,79; p <sup>1-3</sup> =0,98; p <sup>2-3</sup> =0,28		
Жиры	200,4±57,6	169,4±45,2	232,1±28,4	163,4±51,3	153,7±62,3	134,5±25,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,09; p <sup>1-3</sup> =0,16; p <sup>2-3</sup> =0,001			p <sup>1-2</sup> =0,59; p <sup>1-3</sup> =0,14; p <sup>2-3</sup> =0,41		
Углеводы	1167,3±297, 1	981,6±225, 1	1199,8±219 ,2	739,5±241, 2	742,4±254, 0	698,5±285, 1
p	p <sup>1-2</sup> =0,04; p <sup>1-3</sup> =0,78; p <sup>2-3</sup> =0,03			p <sup>1-2</sup> =0,97; p <sup>1-3</sup> =0,70; p <sup>2-3</sup> =0,69		
Калорийность	5067,1±1810 ,7	4541,7±151 7,9	5117,4±163 7,4	4355,8±110 7,7	3616,9±99 8,3	3386,7±102 1,8
p	p <sup>1-2</sup> =0,37; p <sup>1-3</sup> =0,94; p <sup>2-3</sup> =0,39			p <sup>1-2</sup> =0,03; p <sup>1-3</sup> =0,04; p <sup>2-3</sup> =0,59		

Примечание: n – число обследованных; \* – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

У девочек с андроидным типом ожирения суточная калорийность высока вне зависимости от носительства генотипа полиморфизма *rs1137100 LEPR* в отличие от девочек с гиноидным типом ожирения, для которых калорийность продуктов питания у носителей минорного G-аллеля ниже, чем у носителей AA-генотипа.

**Таблица 35** - Сравнение метаболических показателей у девочек - носителей разных генотипов полиморфизма *rs1137100 LEPR*

Параметры	Андроидный тип			Гиноидный тип		
	AA(1) N=15	AG(2) N=18	GG (3) N=8	AA(1) N=20	AG(2) N=19	GG (3) N=8
ОХ	4,5±0,7	4,7±0,8	4,3±0,7	4,4±0,7	4,5±1,1	4,5±0,4
p	p <sup>1-2</sup> =0,32; p <sup>1-3</sup> =0,5; p <sup>2-3</sup> =0,20			p <sup>1-2</sup> =0,64; p <sup>1-3</sup> =0,7; p <sup>2-3</sup> =0,95		
ТГ	1,2±0,3	1,2±0,4	1,2±0,3	1,0±0,3	1,0±0,4	1,0±0,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,9; p <sup>1-3</sup> =0,6; p <sup>2-3</sup> =0,75			p <sup>1-2</sup> =0,97; p <sup>1-3</sup> =0,83; p <sup>2-3</sup> =0,88		
ЛПВП	1,3±0,3	1,3±0,3	1,2±0,2	1,4±0,2	1,6±0,3	1,5±0,4
p	p <sup>1-2</sup> =0,86; p <sup>1-3</sup> =0,23; p <sup>2-3</sup> =0,31			p <sup>1-2</sup> =0,05; p <sup>1-3</sup> =0,64; p <sup>2-3</sup> =0,38		
ЛПНП	2,7±0,9	2,9±0,7	2,7±0,9	2,6±0,7	2,5±0,9	2,7±0,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,51; p <sup>1-3</sup> =0,97; p <sup>2-3</sup> =0,61			p <sup>1-2</sup> =0,69; p <sup>1-3</sup> =0,62; p <sup>2-3</sup> =0,48		
ЛПОНП	0,2±0,1	0,2±0,08	0,2±0,08	0,1±0,09	0,3±0,4	0,1±0,04
p	p <sup>1-2</sup> =0,4; p <sup>1-3</sup> =0,34; p <sup>2-3</sup> =0,49			p <sup>1-2</sup> =0,18; p <sup>1-3</sup> =0,46; p <sup>2-3</sup> =0,32		
КА	2,8±1,3	2,7±2,0	2,6±1,5	2,2±0,9	1,7±0,5	2,2±1,1
p	p <sup>1-2</sup> =0,81; p <sup>1-3</sup> =0,74; p <sup>2-3</sup> =0,94			p <sup>1-2</sup> =0,05; p <sup>1-3</sup> =0,94; p <sup>2-3</sup> =0,10		
Глюкоза	4,9±0,7	4,9±0,5	5,4±0,6	4,8±0,5	4,7±0,4	4,8±0,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,99; p <sup>1-3</sup> =0,14; p <sup>2-3</sup> =0,05			p <sup>1-2</sup> =0,84; p <sup>1-3</sup> =0,96; p <sup>2-3</sup> =0,83		
Гликиро- ванный Нв	5,0±0,5	4,7±0,5	5,3±0,3	4,9±0,6	5,0±0,8	5,0±0,8
p	p <sup>1-2</sup> =0,14; p <sup>1-3</sup> =0,19; p <sup>2-3</sup> =0,009			p <sup>1-2</sup> =0,81; p <sup>1-3</sup> =0,71; p <sup>2-3</sup> =0,86		
ШТТ1	4,7±0,6	4,8±0,4	4,7±0,4	4,6±0,5	4,7±0,5	4,6±0,4

p	$p^{1-2}=0,58; p^{1-3}=0,87; p^{2-3}=0,73$			$p^{1-2}=0,47; p^{1-3}=0,72; p^{2-3}=0,82$		
ПГТТ2	6,5±0,6	6,4±0,7	6,4±0,4	6,1±0,8	6,2±0,8	6,3±0,7
p	$p^{1-2}=0,65; p^{1-3}=0,47; p^{2-3}=0,75$			$p^{1-2}=0,67; p^{1-3}=0,63; p^{2-3}=0,88$		
НОМО-IR	6,1±3,6	3,4±2,0	4,4±3,3	3,0±1,6	2,6±1,4	4,5±3,2
p	$p^{1-2}=0,01; p^{1-3}=0,31; p^{2-3}=0,33$			$p^{1-2}=0,4; p^{1-3}=0,11; p^{2-3}=0,04$		
Инсулин	25,2±13,6	15,5±8,3	18,1±11,4	13,4±5,1	11,8±6,3	21,0±14,2
p	$p^{1-2}=0,01; p^{1-3}=0,22; p^{2-3}=0,50$			$p^{1-2}=0,3; p^{1-3}=0,04; p^{2-3}=0,02$		
Лептин	67,1±25,1	54,0±26,6	50,8±26,5	34,5±15,7	32,2±16,3	55,8±19,7
p	$p^{1-2}=0,16; p^{1-3}=0,16; p^{2-3}=0,77$			$p^{1-2}=0,64; p^{1-3}=0,005; p^{2-3}=0,003$		
C-пептид	59,1±17,0	62,3±28,1	51,9±12,2	67,7±40,9	52,2±19,0	67,5±24,6
p	$p^{1-2}=0,7; p^{1-3}=0,30; p^{2-3}=0,32$			$p^{1-2}=0,14; p^{1-3}=0,98; p^{2-3}=0,09$		

Примечание: n – число обследованных; \* – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Как продемонстрировано в таблице 35 в обеих изучаемых выборках имеет место статически значимые различия уровня лептина у носителей разных генотипов, при этом, если у девочек андроидного морфотипа, имеющих более высокие показатели уровня лептина в сравнении с девочками гиноидного морфотипа, - носителей AA-генотипа уровень лептина выше в сравнении с носителями GG-генотипа, а носители гетерозиготного генотипа имели промежуточные показатели. У девочек с гиноидным типом ожирения выявлены противоположные закономерности. Напротив, носители GG-генотипа имели выше уровень лептина, чем носители AA-генотипа: 55,8±19,7 нг/мл, против 34,5±15,7 нг/мл ( $p=0,005$ ).

Аналогичная закономерность выявлена при анализе уровня инсулина: у девочек гиноидного морфотипа - носителей AA- и AG-генотипов показатели составили соответственно 13,4±5,1 мкЕд/мл и 11,8±6,3 мкЕд/мл и были статистически значимо ниже, чем у носителей GG-генотипа (21,0±14,2 мкЕд/мл). Для девочек андроидного морфотипа, наоборот, носители AA-генотипа имели статистически значимо выше показатели инсулина в сравнении с носителями GG-генотипа.

Индекс НОМО-IR у девочек андроидного морфотипа-носителей A-аллеля выше, чем у носителей G-аллеля: 6,1±3,6 у.е. против 4,4±3,3 у.е. при наличии противоположной тенденции у девочек гиноидного морфотипа, у которых носители GG-генотипа имели показатели выше, чем носители AA и AC-генотипов.

Суммируя результаты анализа антропометрических, биохимических показателей и данных макронутриентов в суточном пищевом рационе девочек – подростков, являющихся носителями разных генотипов полиморфного локуса *rs1137100 LEPR*, следует указать на различие указанных параметров у девочек-подростков андроидного и гиноидного морфотипов. Совокупность полученных данных позволяет у девочек андроидного морфотипа оценивать А-аллель как маркер риска избыточного жирового отложения в области грудной клетки и риска ранней реализации нарушений углеводного (уровень инсулина, инсулинорезистентности) и энергетического обменов (уровень лептина). Для девочек с гиноидным морфотипом рискованным аллелем следует считать G-аллель, ассоциированный с избыточным жировым отложением в области бедер, а также с вышеуказанными показателями углеводного и энергетического обменов.

На следующем этапе представленного исследования проведен анализ антропометрических, метаболических показателей и макронутриентов у девочек – носителей разных генотипов полиморфизма *rs1137101* гена рецептора лептина *LEPR*, результаты которого представлены в таблице 36.

**Таблица 36** – Сравнительный анализ клинико-метаболических параметров и основных компонентов питания у девочек - носителей разных генотипов полиморфизма *rs1137101 LEPR*

Параметры	Андроидный тип			Гиноидный тип		
	<i>LEPR rs1137101</i>					
	AA(1) N=17	AG(2) N=26	GG (3) N=15	AA(1) N=23	AG(2) N=28	GG (3) N=17
Вес, кг	86,0±14,4	81,3±13,1	91,5±16,7	67,4±4,8	68,3±5,0	69,7±7,8
p	p <sup>1-2</sup> =0,27; p <sup>1-3</sup> =0,32; p <sup>2-3</sup> =0,03			p <sup>1-2</sup> =0,51; p <sup>1-3</sup> =0,25; p <sup>2-3</sup> =0,46		
SdsИМТ	2,6±0,7	2,4±0,7	2,9±0,6	2,1±0,4	2,2±0,3	2,3±0,4
p	p <sup>1-2</sup> =0,47; p <sup>1-3</sup> =0,17; p <sup>2-3</sup> =0,03			p <sup>1-2</sup> =0,52; p <sup>1-3</sup> =0,73; p <sup>2-3</sup> =0,30		
ОТ, см	92,7±6,8	91,3±5,7	94,4±10,4	85,9±4,8	85,8±5,0	88,2±4,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,46; p <sup>1-3</sup> =0,58; p <sup>2-3</sup> =0,22			p <sup>1-2</sup> =0,91; p <sup>1-3</sup> =0,13; p <sup>2-3</sup> =0,10		
ОБ, см	110,7±9,2	109,8±8,9	115,9±12,4	100,1±5,7	99,6±4,9	100,2±5,1
p	p <sup>1-2</sup> =0,76; p <sup>1-3</sup> =0,18; p <sup>2-3</sup> =0,07			p <sup>1-2</sup> =0,74; p <sup>1-3</sup> =0,94; p <sup>2-3</sup> =0,68		
ОТ/ОБ	0,82±0,04	0,83±0,05	0,82±0,04	0,75±0,05	0,75±0,05	0,77±0,04
p	p <sup>1-2</sup> =0,38; p <sup>1-3</sup> =0,52; p <sup>2-3</sup> =0,8			p <sup>1-2</sup> =0,84; p <sup>1-3</sup> =0,24; p <sup>2-3</sup> =0,13		
% жира	44,2±6,1	44,5±8,0	48,6±5,7	35,8±10,1	35,9±8,6	37,3±9,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,91; p <sup>1-3</sup> =0,04; p <sup>2-3</sup> =0,08			p <sup>1-2</sup> =0,96; p <sup>1-3</sup> =0,62; p <sup>2-3</sup> =0,59		
S грудь, см	1,0±0,3	0,9±0,2	1,1±0,2	0,8±0,2	0,7±0,1	0,8±0,1
p	p <sup>1-2</sup> =0,7; p <sup>1-3</sup> =0,38; p <sup>2-3</sup> =0,12			p <sup>1-2</sup> =0,35; p <sup>1-3</sup> =0,61; p <sup>2-3</sup> =0,04		

S лопатка, см	1,7±0,2	1,7±0,5	1,8±0,3	1,6±0,5	1,4±0,2	1,6±0,8
p	p <sup>1-2</sup> =0,94; p <sup>1-3</sup> =0,21; p <sup>2-3</sup> =0,40			p <sup>1-2</sup> =0,14; p <sup>1-3</sup> =0,9; p <sup>2-3</sup> =0,27		
S трицепс, см	1,2±0,4	1,1±0,3	1,1±0,2	1,0±0,4	0,9±0,1	0,8±0,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,35; p <sup>1-3</sup> =0,95; p <sup>2-3</sup> =0,33			p <sup>1-2</sup> =0,24; p <sup>1-3</sup> =0,27; p <sup>2-3</sup> =0,63		
S бицепс, см	1,2±0,4	1,0±0,2	1,2±0,2	0,9±0,3	0,8±0,1	0,7±0,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,04; p <sup>1-3</sup> =0,75; p <sup>2-3</sup> =0,001			p <sup>1-2</sup> =0,19; p <sup>1-3</sup> =0,16; p <sup>2-3</sup> =0,49		
S живот, см	2,4±0,9	2,3±1,1	2,5±0,6	1,6±1,0	1,3±0,6	1,4±1,1
p	p <sup>1-2</sup> =0,61; p <sup>1-3</sup> =0,6; p <sup>2-3</sup> =0,35			p <sup>1-2</sup> =0,26; p <sup>1-3</sup> =0,72; p <sup>2-3</sup> =0,58		
S бедро, см	2,8±0,8	2,3±0,6	2,7±0,8	2,1±0,6	2,2±0,2	2,1±0,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,02; p <sup>1-3</sup> =0,65; p <sup>2-3</sup> =0,08			p <sup>1-2</sup> =0,73; p <sup>1-3</sup> =0,68; p <sup>2-3</sup> =0,80		
ОХ	4,5±0,6	4,5±0,9	4,4±0,6	4,5±1,0	4,4±0,7	4,5±0,6
p	p <sup>1-2</sup> =0,7; p <sup>1-3</sup> =0,96; p <sup>2-3</sup> =0,68			p <sup>1-2</sup> =0,7; p <sup>1-3</sup> =0,96; p <sup>2-3</sup> =0,70		
ТГ	1,1±0,3	1,1±0,4	1,1±0,4	0,9±0,3	1,0±0,3	1,1±0,4
p	p <sup>1-2</sup> =0,97; p <sup>1-3</sup> =0,99; p <sup>2-3</sup> =0,97			p <sup>1-2</sup> =0,32; p <sup>1-3</sup> =0,5; p <sup>2-3</sup> =0,81		
ЛПВП	1,3±0,3	1,4±0,3	1,2±0,1	1,5±0,3	1,5±0,3	1,6±0,4
p	p <sup>1-2</sup> =0,4; p <sup>1-3</sup> =0,91; p <sup>2-3</sup> =0,30			p <sup>1-2</sup> =0,97; p <sup>1-3</sup> =0,4; p <sup>2-3</sup> =0,32		
ЛПНП	2,7±0,8	2,8±0,9	2,6±0,6	2,5±0,8	2,5±0,7	2,4±0,4
p	p <sup>1-2</sup> =0,72; p <sup>1-3</sup> =0,74; p <sup>2-3</sup> =0,51			p <sup>1-2</sup> =0,81; p <sup>1-3</sup> =0,64; p <sup>2-3</sup> =0,77		
ЛПОНП	0,2±0,1	0,2±0,2	0,2±0,1	0,2±0,2	0,1±0,08	0,2±0,4
p	p <sup>1-2</sup> =0,43; p <sup>1-3</sup> =0,56; p <sup>2-3</sup> =0,72			p <sup>1-2</sup> =0,57; p <sup>1-3</sup> =0,51; p <sup>2-3</sup> =0,27		
КА	2,8±2,0	2,3±1,3	2,7±1,0	2,0±0,8	1,9±1,0	1,7±0,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,33; p <sup>1-3</sup> =0,89; p <sup>2-3</sup> =0,29			p <sup>1-2</sup> =0,83; p <sup>1-3</sup> =0,29; p <sup>2-3</sup> =0,48		
Глюкоза	5,1±0,5	4,9±0,7	4,9±0,7	4,8±0,5	4,7±0,4	4,9±0,6
p	p <sup>1-2</sup> =0,74; p <sup>1-3</sup> =0,83; p <sup>2-3</sup> =0,94			p <sup>1-2</sup> =0,58; p <sup>1-3</sup> =0,52; p <sup>2-3</sup> =0,23		
Гликированный Нв	5,1±0,8	4,9±0,6	4,9±0,6	5,0±0,8	5,1±0,6	4,9±0,6
p	p <sup>1-2</sup> =0,27; p <sup>1-3</sup> =0,5; p <sup>2-3</sup> =0,73			p <sup>1-2</sup> =0,4; p <sup>1-3</sup> =0,76; p <sup>2-3</sup> =0,20		
ПГТТ1	4,9±0,8	4,7±0,5	4,7±0,5	4,7±0,6	4,7±0,5	4,8±0,7
p	p <sup>1-2</sup> =0,27; p <sup>1-3</sup> =0,6; p <sup>2-3</sup> =0,61			p <sup>1-2</sup> =0,73; p <sup>1-3</sup> =0,74; p <sup>2-3</sup> =0,52		
ПГТТ2	6,6±0,6	6,5±0,6	6,3±0,6	6,2±0,8	6,3±0,7	6,3±0,8
p	p <sup>1-2</sup> =0,92; p <sup>1-3</sup> =0,3; p <sup>2-3</sup> =0,37			p <sup>1-2</sup> =0,67; p <sup>1-3</sup> =0,49; p <sup>2-3</sup> =0,70		
НОМО	5,5±4,3	5,6±8,2	4,4±1,9	3,1±1,6	3,4±2,0	3,3±1,9
p	p <sup>1-2</sup> =0,98; p <sup>1-3</sup> =0,36; p <sup>2-3</sup> =0,59			p <sup>1-2</sup> =0,59; p <sup>1-3</sup> =0,64; p <sup>2-3</sup> =0,97		
Инсулин	25,7±19,7	16,1±9,4	21,4±10,9	14,6±7,2	16,5±9,4	13,3±6,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,03; p <sup>1-3</sup> =0,45; p <sup>2-3</sup> =0,12			p <sup>1-2</sup> =0,44; p <sup>1-3</sup> =0,55; p <sup>2-3</sup> =0,23		
Лептин	55,8±30,4	47,9±26,9	69,9±17,0	32,2±14,4	36,0±17,3	45,7±22,9
p	p <sup>1-2</sup> =0,38; p <sup>1-3</sup> =0,12; p <sup>2-3</sup> =0,007			p <sup>1-2</sup> =0,41; p <sup>1-3</sup> =0,02; p <sup>2-3</sup> =0,11		
С-пептид	69,2±31,5	52,4±26,4	62,9±16,1	59,0±21,4	60,1±29,3	76,0±43,4
p	p <sup>1-2</sup> =0,06; p <sup>1-3</sup> =0,48; p <sup>2-3</sup> =0,17			p <sup>1-2</sup> =0,89; p <sup>1-3</sup> =0,11; p <sup>2-3</sup> =0,14		
Белки	184,2±70,9	190,5±67,7	189,3±75,0	164,3±52,3	154,7±44,6	161,7±59,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,77; p <sup>1-3</sup> =0,84; p <sup>2-3</sup> =0,95			p <sup>1-2</sup> =0,48; p <sup>1-3</sup> =0,88; p <sup>2-3</sup> =0,65		
Жиры	191,3±64,1	180,9±47,3	205,6±60,8	146,7±47,5	151,2±42,4	155,9±65,5
p	p <sup>1-2</sup> =0,54; p <sup>1-3</sup> =0,52; p <sup>2-3</sup> =0,15			p <sup>1-2</sup> =0,71; p <sup>1-3</sup> =0,60; p <sup>2-3</sup> =0,77		
Углеводы	986,3±347,4	1067,7±237,8	1210,8±200,9	699,8±221,8	775,9±209,1	691,4±268,2
p	p <sup>1-2</sup> =0,36; p <sup>1-3</sup> =0,03; p <sup>2-3</sup> =0,06			p <sup>1-2</sup> =0,21; p <sup>1-3</sup> =0,91; p <sup>2-3</sup> =0,24		
Калорийность	4639,9±1875,1	4618,4±135,5,1	5242,9±159,0,7	4189,8±959,0	3868,2±1139,5	3783,3±107,0,7

p	$p^{1-2}=0,96; p^{1-3}=0,33; p^{2-3}=0,19$	$p^{1-2}=0,28; p^{1-3}=0,22; p^{2-3}=0,80$
---	--	--

Примечание: n – число обследованных; \* – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).

Как видно на представленной таблице однонаправленные тенденции изменения уровня лептина выявлены у девочек обеих изучаемых групп. Как для выборки девочек с андроидным морфотипом, так и для девочек с гиноидным генотипом высокие значения уровня лептина регистрируются у носителей GG-генотипа. При этом у девочек-носителей GG-генотипа с андроидным типом ожирения значения лептина выше, чем у носителей GG-генотипа с гиноидным типом ожирения.

Подводя итог блоку диссертации, посвященному генетическим аспектам ожирения, следует отметить, что наиболее часто используемым измерением для оценки состояния веса является индекс массы тела, окружность талии, соотношение окружности талии и соотношение талии / бедра (WHR). Показатель окружности талии позволяет классифицировать ожирение на 2 основных морфотипа: андроидное и гиноидное. Описаны генетические маркеры, ассоциированные с фенотипами, отражающие распределение жировой ткани (абдоминального и глутео - феморального жира, окружность талии, соотношение окружности талии к окружности бедра) в частности гены *ADRB2*, *APM1*, *APOA1*, *AR*, *CYP19A1*, *DF*, *ESR1*, *HSD11B1*, *IL6*, *IRS2*, *LIPC*, *MACS2*, *PPARG*, *TGFB1* и *UCP1* (Yang W, 2007; Rankinen T, 2006). Однако на сегодняшний день исследования в области генома охватывают лишь небольшой процент генетических локусов, связанных с ожирением или индексом массы тела и основаны на поиске взаимосвязи генетических полиморфизмов кандидатного гена или анализе взаимосвязи биологических путей полиморфного локуса гена с интересующим биохимическим/метаболическим/клиническим фенотипом. По мнению Daly АК (2001), последний подход в настоящее время считается эффективной стратегией для выявления генетических вариантов с небольшими или умеренными эффектами, которые лежат в основе восприимчивости к распространенным заболеваниям, включая ожирение. Анализ генов-кандидатов

должен проводиться с учетом патогенеза интересующего заболевания и оценки функционального эффекта определенного полиморфизма (Daly AK, 2001)

Данный подход был применен в представленном исследовании, посвященном прежде всего поиску маркеров риска метаболических нарушений у девочек подросткового возраста с учетом морфотипа ожирения. Нами рассмотрен вклад 3 полиморфных локусов генов FTO и 2 полиморфных локусов гена рецептора лептина.

Известно, что лептин представляет собой пептид группы цитокинов, вырабатываемый в жировой ткани. Основное действие данный пептид оказывает в ядрах гипоталамуса посредством связывания со своими рецепторами, расположенными в нейронах аркуатного, паравентрикулярных ядер, а также вентромедиальной зоне гипоталамуса (Донцов А.В. 2010). Рецептор лептина – единственный рецептор, передающий сигнал от лептина к гипоталамусу, приводя к активации нескольких путей передачи сигнала (Чумакова Г.А. 2015). Описано несколько механизмов развития лептинорезистентности. Так, лептин, связываясь в крови с короткими изоформами своего рецептора, способен проходить через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает поддержание его концентрации в тканях мозга и спинномозговой жидкости. При этом повышение концентрации лептина в сыворотке крови более 25–30 нг/мл не сопровождается параллельным увеличением его концентрации в тканях нервной системы. Согласно данным последних исследований, существует несколько механизмов развития лептинорезистентности. Резистентность к лептину может возникать как на уровне гематоэнцефалического барьера (Liberty V, 2001), так и может быть обусловлена наличием мутации и/или полиморфной вариативности в гене его рецептора. Одним из наиболее изученных и клинически значимых полиморфных вариантов гена рецептора лептина (*LEPR*) является синонимичных однонуклеотидные полиморфизмы гена *LEPR*, детерминирующие снижению чувствительности рецептора к лептину. После открытия механизма действия лептина было предпринято немало попыток установить связь между ожирением,

инсулинорезистентностью и полиморфными локусами генов лептина и его рецептора, в том числе полиморфизма *Q223R* гена *LEPR* (rs 1137101).

Существует ряд работ, отвергающих ассоциацию полиморфизма *Q223R* с уровнем лептина у лиц подросткового возраста (Ragin C.C., 2009; Şahin S., 2013г)..

Вместе с тем некоторые исследователи доказали наличие связи носительства данного полиморфного локуса с повышением уровня сывороточного лептина, в том числе у детей и подростков (Heo M, 2002; Pyrzak B, 2009; Yiannakouris N, 2001), что соотносится с результатами собственного исследования - носительство минорной аллели имели выше концентрацию лептина как в группе девочек с гиноидным ожирением, так и в группе девочек андроидным ожирением.

Неоднозначными оказались результаты исследований по поиску взаимосвязи изучаемого полиморфного локуса *rs1137100 LEPR* с избыточной массой тела/ожирением у девочек с андроидным и гиноидным типами ожирения. По совокупности анализируемых данных следует оценивать «дикий» А-аллель как маркер риска избыточного жирового отложения в области грудной клетки и риска ранней реализации нарушений углеводного (уровень инсулина, инсулинорезистентности) и энергетического обменов (уровень лептина) у девочек андроидного морфотипа, а у девочек с гиноидным морфотипом рискованным аллелем следует считать минорный G-аллель, ассоциированный с избыточным жировым отложением в области бедер, а также с вышеуказанными показателями углеводного и энергетического обменов.



## ГЛАВА 5

### Предикторы формирования андроидного и гиноидного типа ожирения у девочек подросткового возраста

Для выявления механизмов, лежащих в основе развития андроидного и гиноидного типа ожирения у девочек подросткового возраста, был применен множественный линейный регрессионный анализ.

По результатам анализа выявлены факторы, влияющие на формирование фенотипа ожирения. Исходно рассматривался набор из 59 признаков, из них 21 клиническо – анамнестических, 22 лабораторных (биохимические, гормональные, молекулярно-генетические), 4 признака, полученные в результате ведения дневника питания и 12 признаков, в результате психологического тестирования.

Наиболее информативными показателями в развитии андроидного типа ожирения, впоследствии использованными для построения модели, явились: sdsИМТ (95%ДИ: 2,5-2,8;  $p=0,008$ ), ИМТ (95%ДИ: 30,5-33,2;  $p<0,0001$ ), гипертимность (95%ДИ: 1,7-2,2;  $p=0,004$ ), наличие ожирения у отца (95%ДИ: 0,1-0,3;  $p=0,003$ ), уровень глюкозы через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста (95%ДИ: 6,2-6,6;  $p=0,01$ ), С – пептид (95%ДИ: 54,5-74,1;  $p=0,01$ ). С использованием установленных маркеров получено уравнение множественной линейной регрессии:

$$СП = 29,9 - 5,3 \times X_1 + 2,1 \times X_2 + 1,3 \times X_3 - 3,4 \times X_4 + 1,8 \times X_5 - 0,04 \times X_6.$$

Окончательная модель имела  $R^2$  равное 0,86, при  $p < 0,001$ .

СП – суммарный показатель риска развития андроидного ожирения;

29,9 – математическая константа (свободный член);

$X_1$  – sdsИМТ;

$X_2$  – ИМТ;

$X_3$  – гипертимность;

$X_4$  – наличие ожирения у отца;

$X_5$  – уровень глюкозы через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста;

$X_6$  – С – пептид.

Далее по результатам пошагового множественного регрессионного анализа выявлены наиболее информативные признаки в развитии гиноидного типа ожирения: ИМТ (95%ДИ: 30,5-33,2;  $p < 0,0001$ ), наличие ожирения у отца (95%ДИ: 0,1-0,3;  $p = 0,002$ ), пролактин (95%ДИ: 498,9-660;  $p = 0,02$ ), носительство AA - генотипа rs8050136 гена FTO (95%ДИ: 2,1-2,5;  $p = 0,02$ ), гипертимность (95%ДИ: 1,7-2,2;  $p = 0,03$ ), тревожность (95%ДИ: 1,9-2,6;  $p = 0,03$ ). С использованием установленных маркеров получено уравнение множественной линейной регрессии:

$$\text{СП} = 41,6 + 1,2 \times X_1 - 3,6 \times X_2 + 0,003 \times X_3 + 1,1 \times X_4 + 0,9 \times X_5 - 0,8 \times X_6.$$

Окончательная модель имела  $R^2$  равное 0,49, при  $p < 0,001$ .

СП – суммарный показатель риска развития гиноидного типа ожирения;

41,6 – математическая константа (свободный член);

$X_1$  – ИМТ;

$X_2$  – наличие ожирения у отца;

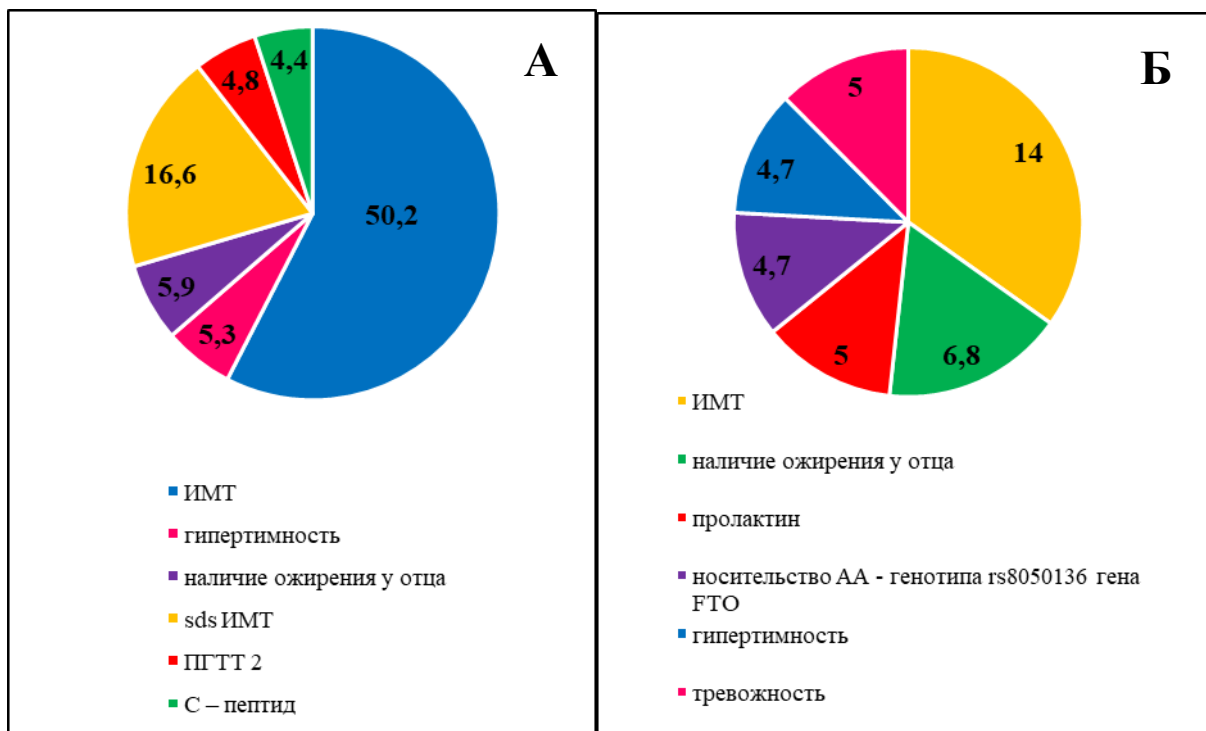
$X_3$  – пролактин;

$X_4$  – носительство AA - генотипа rs8050136 гена FTO;

$X_5$  – гипертимность;

$X_6$  – тревожность.

На следующем этапе был произведен расчет информативности каждого полученного признака в процентном соотношении для исследуемых групп с целью отображения их вкладов в развитие андройдного и гиноидного типа ожирения (рисунок 17).



**Рисунок 17** - Вклад наиболее информативных показателей у девочек с андроидным и гиноидным типом ожирения (А – андроидный тип; Б – гиноидный тип), (%).

Как видно из диаграммы у девочек в исследуемых группах наибольший вклад вносит индекс массы тела: в группе с андроидным типом ожирения – 50,2%, а у девочек с гиноидным типом ожирения – 14%.

Влияние таких показателей, как наследственность (наличие ожирение у отца) и гипертизмность вносит одинаковый вклад вне зависимости от типа ожирения.

В группе девочек с андроидным типом ожирения вклад вносят показатели углеводного обмена: C – пептид (4,4%) и ПГТТ 2 (4,8%). Увеличение абдоминальных жировых депо у девочек с андроидным типом ожирения ассоциировано с изменениями показателей углеводного обмена, что проявляется в развитии инсулинорезистентности, тем самым усиливая высвобождение инсулина и проинсулина из  $\beta$ -клеток.

В отличие от андроидного ожирения в группе девочек с гиноидным типом выявлен вклад пролактина (5%), участвующего не только в регуляции репродуктивной функции, но и ассоциирован с регуляцией аппетита. Продукция пролактина осуществляется не только в гипофизе, но и в адипоцитах. При этом выявлено, что адипоциты подкожного депо вырабатывают пролактин больше, чем

в висцеральном (Ben-Jonathan N., 2008). Аналогичный вклад внес уровень тревожности (5%) у девочек с гиноидным типом ожирения. Вклад носительства AA - генотипа rs8050136 гена FTO составил 4,7%. В проведенном нами ранее исследовании, выявлен вклад минорного локуса данного полиморфизма в увеличении показателя подкожно – жировой складки в области бедер, что подтверждает ассоциацию с формированием гиноидного типа ожирения.

Таким образом, у девочек подросткового возраста отмечаются наиболее информативные критерии развития ожирения вне зависимости от типа жировоголожения: индекс массы тела, наличие ожирения у отца, гипертимность. Дополнительными критериями дифференциальной диагностики андроидного типа ожирения являются, уровень глюкозы через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста и уровень C – пептида; для гиноидного типа – уровень тревожности, пролактин и носительство AA – генотипа rs8050136 гена FTO.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение – это хроническое, рецидивирующее, многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию ее на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья (American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Updates to the 2014-2015).

Рост распространенности ожирения неуклонно растет с каждым годом не только во взрослом населении, но и у детей и подростков. Ранний дебют ожирения, ухудшает не только развитие детей и подростков, но и сохраняет возможность перехода во взрослую жизнь. Особое внимание уделяется изучению подросткового ожирения именно у представительниц женского пола, так как это не только эстетический дискомфорт, но и проблема репродуктивной системы в дальнейшем периоде жизни.

Экзогенно – конституциональное ожирение составляет наибольшую частоту встречаемости среди всех типов ожирения, особенно в подростковом периоде. Основным звеном патогенеза является энергетический дисбаланс, который возникает под действием различных эндогенных и экзогенных факторов. Учитывая, мультифакториальность ожирения, важно проводить исследование в синергизме с каждым фактором.

В нашем исследовании на первом этапе изучены две группы девочек, подросткового возраста, с ожирением и с нормальным весом (группа контроля). Исследуемым было проведено комплексное обследование, включающее не только клиническую – анамнестическую часть, но и определение показателей метаболического обмена, оценку рациона питания и психологического статуса, а также проведение молекулярно – генетического исследования.

При проведении анализа антенатального, интранатального и постнатального периодов, выявлена значимо высокая масса тела при рождении у девочек, страдающих ожирением, что является одним из предикторов развития ожирения.

При исследовании лабораторных показателей, выявлено статистически значимое повышение уровня атерогенных фракций липидов (ЛПНП и ЛПОНП), триглицеридов, индекса НОМО, ПГТТ и гликированного Нв у девочек – подростков с ожирением. Полученные результаты указывают на ранние изменения в углеводно - жировом обмене.

В результате анализа выявлено значимое повышение гормонов, регулирующих энергетический обмен: инсулина в 1,5 раза, лептина в 2,2 раза и С-пептида в 1,4 раза в отличии от контрольной группы. Синергичность гиперинсулинемии и гиперлептинемии объясняется скорее всего тем, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и бетта – клетками поджелудочной железы и тем самым стимулирует секрецию инсулина. Также, стоит учитывать, что возникновение гиперлептинемии может возникать как сигнальный маркер полового созревания.

Вклад в прогрессирование данного заболевания вносит нерациональное питание. В группе девочек с ожирением выявлено статистически значимое повышение основных компонентов питания, с несбалансированностью по углеводам (1:1:4,8). При анализе корреляционных взаимосвязей макронутриентов с антропометрическими данными выявлена значимая положительная корреляция, усиливающаяся в отношении углеводов. Также выявлена взаимосвязь гиперлептинемии и гиперинсулинемии с основными компонентами питания.

Исходя из анализа эмоционально – личностного портрета, выявлена гипертимность, как статистически наиболее значимая черта, ассоциированная с ожирением. При корреляционном анализе подтверждается положительная взаимосвязь гипертимности с ИМТ и % жировой ткани. У девочек с ожирением выявлен умеренный уровень ситуационной (63,7%) и личностной (50,3%) тревожности, что составляет большую часть исследуемых. При проведении корреляционного анализа выявлена положительная значимая связь как ситуационной, так и личностной тревожности с калорийностью пищи.

Принципиальное значение имеет не только факт наличия ожирения, но и характер распределения жировой ткани. Оценка эктопических жировых

отложений является прогностическим критерием, ассоциированным с кардиометаболическими заболеваниями. В нашем исследовании девочки основной группы, с учетом показателя ОТ в процентилях, были разделены на 2 группы: андройдный и гиноидный тип ожирения. Так, 58,6% составили девочки с гиноидным типом ожирения и 41,4% с андройдным типом распределения жировой ткани.

При анализе антенатального, интранатального и постнатального периодов статистически значимых различий не выявлено. Однако, при объективном осмотре у девочек с андройдным типом ожирения выявлены значимые трофические изменения кожных покровов: стрии и *acantosis nigricans*, что является клиническим симптомом инсулинорезистентности.

Выраженность нарушений углеводно - жирового обмена зависит не только от количества жировой ткани, но и от топографии жиротложения, обусловленной различной метаболической активностью жировых депо. Так, андройдный тип ожирения ассоциирован с нарушениями углеводного (гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности), липидного (повышение проатерогенной фракции липидов) и энергетического (гиперлептинемия) обменов. У девочек же с гиноидным фенотипом можно предположить, что глютее – феморальное депо, выполняя роль «ловушки для жира», защищает кровяное русло от липидов и тем самым предохраняет от развития метаболических нарушений. Выявленные изменения в энергетическом обмене, а именно гиперлептинемия у девочек с андройдным типом ожирения, положительно коррелирует с объемом талии, % жировой ткани и с *sds*ИМТ. Данная взаимосвязь соотносима с работами других авторов, где увеличение массы тела на 10% приводит к увеличению содержания лептина в 3 раза.

У девочек – подростков с андройдным типом ожирения выявлена несбалансированность питания со значимо высоким уровнем углеводов (1:0,9:5,4), в отличие от гиноидного типа ожирения. Лептин, как регулятор процесса питания, в нашем исследовании ассоциирован с потребляемыми макронутриентами. При корреляционном анализе взаимосвязь

антропометрических показателей с углеводами снижается, потреблением жиров увеличивается у девочек с андронидным типом ожирения.

При проведении анализа эмоционально личностных особенностей у девочек с андронидным и гиноидным типом ожирения статистически значимых различий выявлено не было. Однако сохраняется акцентуация по гипертимности вне зависимости от фенотипа ожирения.

Наследственность играет важную роль в развитии ожирения. В нашем исследовании наследственность в 40% случаях отягощена по первой линии родства (мать, отец), тем самым усугубляя течение андронидного ожирения в отличии от гиноидного. Так, девочки с андронидным типом, где оба родителя страдают ожирением, потребляют более калорийную пищу с превалированием углеводного компонента (1:0,9:5,5), а также замечены изменения в метаболическом обмене в виде гиперинсулинемии и гиперлептинемии. Исходя из полученных данных нельзя утверждать, что наследственность обусловлена только генетическими факторами.

Проведение молекулярно-генетического тестирования на носительство рискованных аллелей полиморфизмов изучаемых генов и анализ полученных данных показал: полиморфизм rs8050136 гена FTO ассоциирован с формированием андронидного фенотипа путем установления значимой ассоциации с подкожно – жировой складки в области груди и живота, и с формированием гиноидного фенотипа в результате значимой ассоциации с показателем подкожно – жировой складки в области бедер. У девочек с андронидным типом ожирения выявлен вклад минорного локуса полиморфизма rs8050136 в углеводно – жировой обмен, путем повышение уровня общего холестерина, сывороточной глюкозы и гликированного Нв. Девочки с обоими фенотипами ожирения, являющиеся носителями AA-генотипа полиморфного локуса rs9939609 гена FTO имели значимо более высокие значения ПГТТ2 в группе девочек с андронидным типом ожирения и с гиноидным типом. Совокупность полученных данных полиморфизма rs1137100 LEPR позволяет у девочек андронидного морфотипа оценивать А-аллель как маркер риска избыточного жираотложения в области



грудной клетки и риска ранней реализации нарушений углеводного (уровень инсулина, инсулинорезистентности) и энергетического обменов (уровень лептина). Для девочек с гиноидным морфотипом рискованным аллелем следует считать G-аллель, ассоциированный с избыточным жиротложением в области бедер, а также с вышеуказанными показателями углеводного и энергетического обменов. Что касается, полиморфизма *rs1137101 LEPR*, то как для выборки девочек с андронидным морфотипом, так и для девочек с гиноидным генотипом высокие значения уровня лептина регистрируются у носителей GG-генотипа. При этом у девочек-носителей GG-генотипа с андронидным типом ожирения значения лептина выше, чем у носителей GG-генотипа с гиноидным типом ожирения.

На следующем этапе с целью выявления изменения мотивов лечение в ходе психологического консультирования девочки с андронидным типом, с отягощенным семейным анамнезом по ожирению первой линии родства (мать и отец) были разделены на 2 группы: I группа – 23 девочки, первично госпитализированы и II группа – 20 девочек, повторно госпитализированы. По результатам психологического тестирования и консультирования выявлено, что у девочек I группы наблюдаются более выраженные позитивные изменения мотивов лечения, ассоциированных со стремлением заводить дружеские и приятельские отношения; выявлено осмысление личных качеств и устранение недостатков.

Для систематизации информации о критериях развития андронидного и гиноидного типа ожирения у девочек (всего более 59 признаков), нами был произведен множественный линейный регрессионный анализ. У девочек подросткового возраста отмечаются наиболее информативные критерии развития ожирения вне зависимости от типа жиротложения: индекс массы тела, наличие ожирения у отца и гипертимность. Дополнительными критериями дифференциальной диагностики андронидного типа ожирения являются, уровень глюкозы через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста и уровень C – пептида; для гиноидного типа – уровень тревожности, пролактин и носительство AA – генотипа *rs8050136* гена FTO.

Подводя итоги, необходимо сказать, что проведенное исследование выявило основные факторы риска, оказывающие неблагоприятное воздействие на развитие ожирения в целом, так и в зависимости от его типа. Нами определены клиничко – метаболические, пищевые, психологические и молекулярно-генетические особенности течения ожирения у девочек. Все вышеизложенное обосновывает важность данной проблемы и необходимость ранней диагностики.

## ВЫВОДЫ

1. При сравнении компонентов метаболического статуса у девочек с разными типами ожирения показана большая выраженность гиперлептинемии, гиперинсулинемии, высокий индекс инсулинорезистентности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности у девочек с андронидным типом ожирения.
2. У девочек – подростков с андронидным типом ожирения выявлена несбалансированность питания с превалированием углеводов в рационе (1:0,9:5,4), в отличие от гиноидного типа ожирения (1:0,9:4,2). При этом отмечается положительная корреляционная зависимость количества потребляемых жиров, углеводов и калорийности суточного пищевого рациона с окружностью талии (доля объясняемой дисперсии 25%,  $p=0,002$ ; доля объясняемой дисперсии 16%,  $p=0,02$ ; доля объясняемой дисперсии 36%,  $p=0,002$ , соответственно) и с уровнем лептина (доля объясняемой дисперсии 9%,  $p=0,003$ ; доля объясняемой дисперсии 16%,  $p=0,003$ ; доля объясняемой дисперсии 16%,  $p=0,001$ ).
3. Выявлена гипертимность, как наиболее значимая психологическая черта, ассоциированная с экзогенно – конституциональным ожирением. У девочек с андронидным типом и отягощенной наследственностью по I степени родства наблюдается более выраженная гипертимность в отличии от гиноидного типа ( $p=0,04$ ).
4. «Дикий» А – аллель 9939609 FTO, минорный G – аллель 1137101 LEPR детерминируют накопление жировой массы у девочек – европеоидов подросткового возраста с андронидным морфотипом; «дикий» А – аллель 8050136 FTO ассоциирован с характером мобилизации жировых депо при разных типах ожирения.
5. Нарушение углеводного обмена (уровень глюкозы, гликированного гемоглобина) у девочек – европеоидов подросткового возраста с андронидным морфотипом ассоциирован с носительством А – аллеля 8050136 FTO; в кагорте девочек с гиноидным типом ожирения данной закономерности не выявлено.

6. Синонимичные замены в гене LEPR rs1137100, rs1137101 определяют подверженность к формированию дислипидемии вне зависимости от морфотипа ожирения у девочек – европеоидов подросткового возраста. Минорный G – аллель 1137101 ассоциирован с повышением уровня лептина вне зависимости от морфотипа и может быть оценен как универсальный. Вклад rs1137100 LEPR дифференцирован – «дикий» A – аллель имеет взаимосвязь с повышением уровня лептина и нарушения толерантности к глюкозе у девочек с андронидным морфотипом, минорный G – аллель с аналогичными показателями у девочек с гиноидным морфотипом ожирения.

7. Наряду с такими универсальными прогностическими маркерами, как ожирение у отца и гипертензия, определены дифференцированные критерии: нарушения углеводного обмена в виде уровня глюкозы через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста и уровня C – пептида у девочек с андронидным типом ожирения и носительство AA – генотипа rs8050136 гена FTO с гиноидным типом жировоголожения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оптимизации динамического наблюдения пациентов с экзогенно – конституциональным типом ожирения, внедрить персонализированный подход к идентификации групп риска по развитию ранних метаболических нарушений у девочек с ожирением, выделив когорту девочек с андроидным типом, имеющих наследственную отягощенность по ожирению I степени родства.
2. При разработке алгоритмов питания необходимо оптимизировать соотношение макронутриентов белков: жиров: углеводов, за счет снижения содержания углеводов у девочек с андроидным типом ожирения.
3. С целью повышения приверженности пациентов с ожирением к лечению используется междисциплинарный подход, в том числе проведение психологического консультирования с учетом длительности заболевания.
4. У девочек с недифференцированным типом ожирения необходимо проведение молекулярно – генетического тестирования на носительство полиморфизма rs8050136 гена FTO для верификации носительства рискованного аллеля, позволяющего прогнозировать формирование типа ожирения и ассоциированного с ним метаболических нарушений.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ИМТ – индекс массы тела;

МТ – метаболический синдром;

SDS ИМТ – стандартное отклонение индекса массы тела;

*FTO*– ген, ассоциированный с жировой массой;

*LEPR* – ген, рецептора лептина;

ОБ – окружность бедер;

ОТ – окружность талии;

ОНП – олигонуклеотидные полиморфизмы;

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста – 1;

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СЖК – свободные жирные кислоты

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест;

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности;

S – площадь подкожно – жировой складки;

ЛТ – личностная тревожность;

СТ – ситуационная или реактивная тревожность

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Алешина, Е.И. Питание и пищевое поведение детей с ожирением II–III степени и сопутствующим хроническим гастродуоденитом / Алешина Е.И., Новикова В.П., Гурьева В.А. [и др] // Профилактическая и клиническая медицина. СПб. – 2012 - №1 - С. 7-10.
2. Аметов, А.С. Проблема висцерального ожирения в диабетологии / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина // Эндокринология. – 2012. - №1. – С.1-8.
3. Андреева, А.Д. Диагностика эмоционального отношения к учению в среднем и старшем школьном возрасте / А.Д. Андреева. // Научно-методические основы использования в школьной психологической службе конкретных психодиагностических методик - 1988. – С 230
4. Аникина, Н.В., Динамика гормонов крови при снижении массы тела на фоне применения сибутрамина / Н.В. Аникина, Е.Н Смирнова // Врач – Аспирант. – 2015 - №3.2(70). – С. 276-280.
5. Артымук, Н.В. Репродуктивное здоровье женщин с гипоталамическим синдромом. Система профилактики и реабилитации его нарушений: автореф. дис. ... докт. мед.наук : 14.01.01 / Артымук Наталья Владимировна. – М., 2003. – 37 с.
6. Астраханцева, Э. Л. Эндокринно- метаболические параметры у женщин с ожирением в зависимости от типа распределения подкожного жира / Астраханцева Э. Л., Селятицкая В. Г., Мельников В. Н. [и др] // Бюл. СО РАМН – 2004 - № 1 - С. 63–69.
7. Бабичев, В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы / В.Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 1. – С. 62-69
8. Баглушкина, С.Ю. Гигиеническая оценка фактора риска артериальной гипертензии у взрослого населения: автореф.дис.... к-та мед. Наук: 14.01.04, 14.02.01 / Баглушкина Светлана Юрьевна - Иркутск, 2014 – С 64
9. Бардымова, Т.П. Современный взгляд на проблему ожирения / Т.П. Бардымова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. - № 5 (81). – С. 203-206.

- 10.Беляева, Л.М. Биохимические маркеры метаболического синдрома у детей / Л.М. Беляева, С.А. Сукало, С.М. Король [и др] // «Репродуктивное здоровье в Беларуси» – 2009. – № 6 (06). – С.59–68.
- 11.Бердышева, О.И. Клинико–метаболическая характеристика и оптимизация лечения детей с ожирением пре– и пубертатного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.01.08 / Бердышева Оксана Ивановна. - 2012– 26с.
- 12.Бобровский, А. В. Некоторые клинические аспекты изучения методов психологической защиты у пациенток с избыточной массой тела / Бобровский А. В., Гаврилов М. А. // СПб. - 1998.
- 13.Божович, Л.И. Личность и её формирование в детском возрасте/ Л.И. Божович // СПб. - 2008
- 14.Божович, Л.И. Проблемы формирования личности / Под ред. Д. И. Фельдштейна. - М.: «Институт практической психологии». - 1995. – 345 с.
- 15.Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / Бутрова С.А. // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С.21.
- 16.Васюкова, О.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков, Москва, 2013г
- 17.Витебская, А.В. «Влияние перинатальных факторов на развитие ожирения во взрослом возрасте» / Витебская А.В. // Журнал Ожирение и метаболизм – 2010 - №1.
- 18.Гирш, Я.В. Роль и место нарушений пищевого поведения в развитии детского ожирения / Я.В. Гирш, Т.А. Юдицкая // Вестник СурГУ. Медицина.—2013.—№ 3.—С.14—21
- 19.Гусова, З.Р. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом / Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А. [и др] // Фундаментальные исследования. – 2014 - № 10-6 – С. 1227-1233.



20. Давенлу, Х. Интенсивная краткосрочная динамическая психотерапия. Широкомасштабное прямое обращение к бессознательному/ Х. Давенлу- Журнал практической психологии и психоанализа–2009 - №4 – С.89.
21. Дедов, И.И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления / Дедов И.И., Балаболкин М.И. // Врач. – 2006. – № 11. – С.2023.
22. Демидова, Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность / Демидова Т.Ю. //Трудный пациент. – 2006. – № 7. – С.34.
23. Демидова, Т.Ю. Нейрогуморальные аспекты регуляции энергетического обмена / Т.Ю. Демидова // Терапевтический архив. - 2004. - №2. - С. 83-89.
24. Донцов, А.В. Лептин и ишемическая болезнь сердца / Донцов А.В. // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 2 – С. 115-117.
25. Завьялова, Л.Г. Ассоциации полиморфизмов генов FTO и TCF7L2 с кардиометаболическими параметрами у подростков // Завьялова Л.Г., Денисова Д.В., Симонова Г.И, Орлов П.С., Воевода М.И. // Бюллетень СО РАМН – 2011 - Том 31, № 5 – С 5-13
26. Захарова, И.Н. Что нужно знать педиатру о метаболическом синдроме. Часть 1. / Захарова И.Н., Звенигородская Л.А., Малявская С.И. [и др] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013 - № 3 – С. 25-31.
27. Исаев, Д.Н. Эмоциональный стресс Психосоматические и соматические расстройства у детей / Д. Н. Исаев. // СПб: Речь - 2005. - 400 с.
28. Карвасарский, Б.Д. Клиническая психология / Карвасарский Б.Д. // учебник - 2004 - С68
29. Кобец, Т.В. Влияние перинатальных, постнатальных и наследственных факторов на возникновение избыточной массы тела и развития ожирения у детей и подростков / Кобец Т.В., Яковенко В.В. // Здоровье ребенка – 2012 - 8 (43) – С 23-27

- 30.Ковалева, Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций / Ковалева Ю.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 2. – С. 43–51
- 31.Коваренко, М.А. Размышления на тему дебюта метаболического синдрома у детей, страдающих ожирением с розовыми стриями / Коваренко М.А., Руюткина Л.А. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2006 - № 1 (47) – С 22-26
- 32.Колесникова, Л.И. Проблемы психосоматической патологии детского возраста / Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М. [и др] // Монография. Новосибирское отделение издательства «Наука» - 2005г – С154
- 33.Корельская, Н.А. Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, и его роль в формировании компонентов метаболического синдрома/ Корельская Н.А. , А.В. Березина, Е.А. Баженова др. // Вестник Российской академии естественных наук – 2014 - 18(2) - С109-118
- 34.Красноперова, О.И. Факторы, способствующие формированию ожирения у детей и подростков / Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Чистоусова Г.В. [и др] // Ожирение и метаболизм – 2013 - № 1 – С 18-21.
- 35.Литвинова, Л.С. Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения / Литвинова Л.С., Василенко М.А., Затолокин П.А. [и др] // Сахарный диабет. – 2014. – №3. – С.51-59
- 36.Лопаткина, Т.Н. Неалкогольный стеатогепатит: диагностика и лечение, основанные на факторах риска / Т.Н. Лопаткина // Фарматека. - 2011. - №2. – С. 50-56.
- 37.Лупанов, В.П. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф / Лупанов В.П. // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 6. – С.19
- 38.Лутов, Ю.В. Частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у пациентов терапевтической клиники, постоянно проживающих в разных регионах Сибири / Ю.В. Лутов, М.А. Когай, Б.Б. Пинхасов [и др]// Сибирский консилиум. — 2006. — № 3(50). — С. 63-68.

- 39.Мартirosов, Э.Г Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартirosов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М.:Наука, 2006. — 248 с.
- 40.Махрова, И.А. Наследственная предрасположенность к метаболическому синдрому у детей: Автореф. дис. ...к-та мед. наук. Санкт-Петербург, 2011 – С 23.
- 41.Миняйлова, Н.Н. Социально-генетические аспекты ожирения / Н.Н. Миняйлова // Педиатрия - 2001. - № 2. - С83-87.
- 42.Миняйлова, Н.Н. Взаимосвязь низкой массы тела при рождении с маркерами МС у подростков с ожирением / Н.Н. Миняйлова // Педиатрия. – 2010. – Т.89. №5. – С.24–32.
- 43.Недогода, С.В. Использование комплексной терапии введении метаболического синдрома / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк // Альманах клинической медицины. - 2015. - №S1.- С.51-59.
- 44.Нетребенко, О.К. Младенческие истоки ожирения / О.К. Нетребенко // Лечение и профилактика. – 2011. – № 1. – С.42–49.
- 45.Оганов, Р.Г. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. / Оганов Р.Г., Мамедов Н.М. // Пособие для врачей. – Москва: «МИГ «Медицинская книга» - 2007 – С 64
- 46.Панкратов, В.Н. Саморегуляция психического здоровья / Панкратов В. Н. // Практическое руководство. М. : изд-во Ин-та психотерапии - 2001. — 352 с.
- 47.Пастухова, В.А. Ожирение как фактор развития метаболических нарушений у мальчиков в пубертатный период (в связи с назначением средств физической реабилитации) / В.А. Пастухова // Слобожанский научно–спортивный весник– 2012.– № 4 (32).– С. 115–118.
- 48.Пинхасов, Б.Б. Метаболический синдром у женщин с разными типами ожирения / Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая, И.В. Обухов // Вестник НГУ. — 2011. — Т. 9, № 2. —С. 36-43.
- 49.Порядина, Г. И. Проблема ожирения и метаболического синдрома у детей и подростков (результаты амбулаторного исследования в Москве) / Г.И.

- Порядина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология . –2010. – №7.– С.123–130.
- 50.Пшенникова, М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патол. физиол. эксперим. терапия. — 2001.-№3.-С. 28-32.
- 51.Розаль, М. Арт-терапия с подростками, страдающими избыточным весом: расовые, культуральные и психотерапевтические проблемы / Розаль М., Турнер-Шиклер Л., Юрт Д. // Арт-терапия – новые горизонты под ред. А.И. Копытина. – М.: Когито-Центр - 2006. – С. 125–141.
- 52.Романцева, Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. / Романцева Т. И. // Ожирение и метаболизм – 2011 – Т 8 (1) – С 5–19.
- 53.Савельева, Е.В. Характеристика сывороточного лептина и гемодинамических показателей почек у детей с сахарным диабетом 1 типа. / Е.В. Савельева // Вестник ОГУ. - 2013. - №9. – С. 119-122.
- 54.Самойлова, Ю. Г. Психопатологические особенности детей, подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 1 (52). – С. 77–79.
- 55.Смирнова, Е.Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. / Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 1 — С.30-34.
- 56.Сокольская, Т.И. Модификация способов оценки относительной жировой массы тела в детском и раннем подростковом возрасте / Т.И. Сокольская, А.В. Гулин, В.Б. Максименко // Вестник ТГУ. – 2011. – Т.16., Вып.1. – С.368–370.
- 57.Солодилова, Е.А. Клинико–гормональный статус мальчиков–подростков с ожирением/ Е.А. Солодилова, Е.Б. Кравец // Мать и дитя в Кузбассе.– 2011.–№2.–С.32–36.

58. Стародубова, А.В. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска неалкогольной жировой болезни печени / А.В. Стародубова // Архив внутренней медицины. - 2014. - №5(19) – С.10-20
59. Суплотова, Л.А. Распространенность ожирения, патологической прибавки веса и метаболического синдрома у женщин Крайнего Севера в период гестации / Л.А. Суплотова, С.А. Сметанина, Н.А. Новаковская // Ожирение и метаболизм. – 2011. - №4. – С. 31-36.
60. Сыч, Ю.П. Механизм повторного набора веса после его снижения / Ю.П. Сыч // Клинические обзоры в эндокринологии. – 2014. - №1. – С.64-68.
61. Тарасова, Т.В./ Физический образ «Я» у подростков, страдающих ожирением / Тарасова Т.В., Гвоздева Н.В. // Вестник Мордовского государственного университета. – 2011. – № 2. – С. 241–243.
62. Тепаева, А.И. Ожирение – глобальная проблема современного общества / А.И. Тепаева, Т.И. Родионова // Научный журнал «Фундаментальные исследования» – 2012. – №12. – С.132–136;
63. Тутельян, В.А. Диагностика алиментарно-зависимых заболеваний. / Тутельян В.А., Погожева А.В., Егоренкова Н.П. [и др] // Якутский медицинский журнал. - 2015. - Т. 3 №51. – С. 74.
64. Уварова, Е.В. Гипоталамическая дисфункция: этиопатогенез и клиника (обзор литературы) / Е.В. Уварова, Е.П. Хащенко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2010. – № 1. – С. 65-76.
65. Ушакова, С.А. Наследственная отягощенность и особенности преморбидного фона у подростков с артериальной гипертензией и ожирением / Ушакова С. А., Халидуллина О. Ю., Петрушина А. Д. [и др] // Медицинская наука и образование Урала – 2010 - №1.
66. Чумакова, Г.А. Патогенетические механизмы лептинорезистентности / Чумакова Г.А. // Российский кардиологический журнал - 2015. - №4. – С. 107-110
67. Шарафетдинов, Х.Х. Стратегия диетологической помощи. / Шарафетдинов Х.Х. // Практическая диетология – 2016 - № 1(17) - С. 14-19

- 68.Шварц, В. Воспаление жировой ткани: враг или друг? // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 1-2 – С. 13-21
- 69.Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение - новое инфекционное заболевание? (обзор литературы) / Шварц В.Я. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, № 5 – С. 63-71.
- 70.Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани: враг или друг? / Шварц В. // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 1-2 – С. 13-21.
- 71.Эйдемиллер, Э.Г. Семейный диагноз и семейная психотерапия / Эйдемиллер Э.Г., Добряков И.В., Никольская И.М. // СПб.: Речь - 2003. – С336.
- 72.Abdulmoein, E. Correlation between obesity and emotional, social, and behavioral problems associated with physical limitation among children and adolescents in Western Saudi Arabia /Abdulmoein E., Rahma A., Al-Ghamdi [et al.] // Saudi Med J - 2016 - V37(2) - P161–165.
- 73.Aeberli, I. Dietary intake and physical activity of normal weight and overweight 6 to 14 year old Swiss children / Aeberli I, Kaspar M, Zimmermann MB // Swiss Med Wkly – 2007-V137- P424–430.
- 74.Agras, WS. Risk factors for childhood overweight: a prospective study from birth to 9.5 years / Agras WS, Hammer LD, McNicholas F [et al.] // J Pediatr – 2004 - V13 – P 20–25.
- 75.Albuquerque, D. Association of FTO polymorphisms with obesity and obesity-related outcomes in Portuguese children / Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L // PLoSOne-2013-V 8(1)
- 76.Anzman, S.L. Low inhibitory control and restrictive feeding practices predict weight outcomes / S.L. Anzman, L.L. Birch // J Pediatr. – 2009. – V.155. – P.651–656.
- 77.Arslan, N. Hormones and cytokines in childhood obesity / Arslan N., Erdur B., Aydin A // Indian Pediatr. – 2010. – Vol. 47, № 10 – P. 829-839.

78. Ben-Jonathan, N. What can we learn from rodents about prolactin in humans? / Ben-Jonathan N., LaPensee C.R., LaPensee E.W. // *Endocr Rev* – 2008 - V29 - P1–41.
79. Barnes, J.M. The Molecular Genetics of Executive Function: Role of Monoamine System Genes / Barnes, J.M. A.J. Dean, L.S. Nandam [et al.] // *Biological Psychiatry* – 2011 - Vol. 69 - P. 127-143.
80. Bell, S. Duration of breastfeeding, but not timing of solid food, reduces the risk of overweight and obesity in children aged 24 to 36 months: findings from an Australian cohort study / Bell S, Yew SY, Devenish G [et al.] // *Int J Environ Res Public Health* – 2018 – V 26 - 15(4).
81. Bernardi, J.R. Cesarean delivery and metabolic risk factors in young adults: a Brazilian birth cohort study / J.R. Bernardi, T.V. Pinheiro, N.T. Mueller [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2015. – V.102(2). – P.295–301.
82. Bhargava, S K. Relation of serial changes in childhood body mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood / Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH [et al.] // *N Engl J Med* 2004 - V350 (9) – P 865-875
83. Binns, C. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding / C. Binns, M. Lee, W.Y. Low // *Asia Pac J Public Health.* – 2016 – V28(1) – P.7
84. Bo, X. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China / Bo X., Shen Y, Zhang M [et al.] // *BMC Med. Genet* – 2010 - 11:107.
85. Bogen, D.L. The effect of breast-feeding with and without formula use on the risk of obesity at 4 years of age / Bogen D.L., Hanusa B.H., Whitaker R.C // *Obes Res.* – 2004. – Vol.12. - №9. – P. 1527-1535.
86. Bohler, H. J. Adipose tissue and reproduction in women / H. J. Bohler, S. Mokshagundam, S.J. Winters // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 3. – P. 795-825).
87. Brambilla, P. Cross validation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in

- children / Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA [et al.] // *Int J Obes (Lond)*-2006-  
Vol. 30(1) - P 23-30.
- 88.Brannian, J.D. Obesity and fertility / Brannian J.D. // *S D Med.* – 2011. – Vol 64,  
N 7. – P. 251-254.
- 89.Bratke, H. Timing of menarche in Norwegian girls: associations with body mass  
index, waist circumference and skinfold thickness / H. Bratke, I.S. Bruserud, B.  
Brannsether // *BMC Pediatr.* – 2017. – Vol. 1, № 17. – P. 138-145
- 90.Brown, H/ Going the same “weigh”: spousal correlations in Obesity in the UK /  
Brown H, Hole AR, Roberts J // *Appl Econ* – 2013 - V46(2) – P 153–166.
- 91.Carlos, FF. Association of FTO and PPARG polymorphisms with obesity in  
Portuguese women / Carlos FF, Silva-Nunes J, Flores O [et al.] // *Diabetes Metab  
Syndr Obes* -2013 - V6 - P 241-5.
- 92.Cervero, A. The role of leptin in reproduction / Cervero A., Domínguez F.,  
Horcajadas J.A. [et al.] // *Curr Opin Obstet Gynecol* - 2006 - V 18 (3) - P.297-  
303
- 93.Cha, S W. Replication of genetic effects of FTO polymorphisms on BMI in a  
Korean population / Cha SW, Choi SM, Kim KS [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*  
–2008 - V16(9) – P 2187-9
- 94.Cheng, X. Association between levels of serum leptin and insulin resistance in  
patients with polycystic ovary syndrome / X. Cheng, J. Guo, J. Xie // *Zhonghua  
Liu Xing Bing Xue Za Zh.* – 2014. – Vol. 35, № 12. – P. 1389-1391.
- 95.Chung, P.W., Menstrual disorders in a paediatric and adolescent gynaecology  
clinic: patient presentation and longitudinal outcomes / Chung P.W. ,S.S. Chan,  
K.W.Yiu [et al.] // *Hong Kong Med.J.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 391-397.
96. Chung, W.K. Exonic and intronic sequence variation in the human leptin  
receptor gene (LEPR)/ W.K. Chung, L. Power-Kehoe, M. Chua [et al.] //  
*Diabetes.* – 1997. – V.46. –P1509–1511.
- 97.Colapinto, C.K.. Children’s preference for large portions: prevalence,  
determinants, and consequences / C.K. Colapinto, A. Fitzgerald, L.J. Taper [et  
al.] // *J Am Diet Assoc.* – 2007. – V.107. – P. 1183–1190.



98. Connor, E.L. Adolescent polycystic ovary syndrome / E.L. Connor // *Adolesc. Med. State Art. Rev.* – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 164-177.
99. Dardeno, TA. Leptin in Human Physiology and Therapeutics / Dardeno TA, Chou SH, Moon HS et al // *Front Neuroendocrinol* – 2010 - V31(3) - P377–393.
100. Daly, AK. Candidate gene case-control association studies: advantages and potential pitfalls \ Daly AK, Day CP. // *Br J Clin Pharmacol* - 2001 - V52 - P 489-99
101. Davillas, A. Concordance of health states in couples: analysis of self-reported, nurse administered and blood-based biomarker data in the UK understanding society panel / Davillas A, Pudney S // *J Health Econ* – 2017 - V56 – P 87–102.
102. De Bruijn, G.J. Adolescent soft drink consumption, television viewing and habit strength, Investigating clustering effects in the Theory of Planned Behaviour / G.J. de Bruijn, B. van den Putte // *Appetite.* – 2009. – V.53. – P.66–75.,
103. De Onis, M. Preventing childhood over weight and obesity / De Onis M // *J Pediatr (RioJ)* – 2015 - V91 – P 105–107
104. Del Curto, H. Nutrition and reproduction: link between genetics and metabolic syndrome in offspring / Del Curto H, Wu G, Satterfield MC // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* – 2013 - V16(4) – P 385-91.
105. Den Hoed, T. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence. Influence of loci identified by genome-wide association studies / M. denHoed, U. Ekelund, S. Brage et al. // *Diabetes.* – 2010. – V.59. – P.2980–2988.
106. Dominguez-Reyes, T. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects / Dominguez-Reyes T, Astudillo-Lopez CC, Salgado-Goytia L [et al.] // *Lipids in Health and Disease* – 2015 - V14 - P 106
107. Duicu, C. FTO rs 9939609 SNP Is Associated With Adiponectin and Leptin Levels and the Risk of Obesity in a Cohort of Romanian Children

- Population / Duicu C, Mărginean CO, Voidăzan S [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 2016 - V95 (20)
108. El-Haschimi, K. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity / El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM [et al.] // *Journal of Clinical Investigation* – 2000 - V105(12) – P 1827-1832.
109. Elliott, S A. Associations of body mass index and waist circumference with: energy intake and percentage energy from macronutrients, in a cohort of Australian children / Elliott SA, Truby H, Lee A [et al.] // *Nutr J* – 2011 - V10 (58).
110. Esposito, M. Anxiety and depression level sin prepubertal obese children: a case-control study / Esposito M, Gallai B, Roccella M [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat* – 2014 - V10 – P 1897–1902
111. Fabio, Lauria. Prospective Analysis of the Association of a Common Variant of FTO (rs9939609) with Adiposity in Children: Results of the IDEFICS Study / Fabio Lauria, Alfonso Siani, Bammann K [et al.] // *PLoS One* – 2012 - V7 (11).
112. Fan, S.H. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian suburban population/ S.H. Fan, Y.H. Say// *J Physiol Anthropol.* – 2014. – V.33. – P.15.
113. Farooq, S. Genetics of obesity in humans / Farooq S., O Rahilly S. // *Endocrine Reviews* – 2006 - V27 (7) - P710–718.
114. Farooqi, S.I. Genetic, molecular and physiological mechanisms involved in human obesity: Society for Endocrinology / Farooqi, S.I. // *Medal Lecture* – 2012 - V.82. – P. 23–28.
115. Fields, D.A. Body composition at 6 months of life: Comparison of air displacement plethysmography and dual-energy X-ray absorptiometry / Fields D.A., Demerath E.W., Pietrobelli A. [et al.] // *Obesity* -2012 - V20 – P 2302–2306.

116. Fields, S. A. Relationship between weight status and delay discounting in a sample of adolescent cigarette smokers. / Fields, S. A., Sabet, M., Peal, A. [et al.] // Behavioural Pharmacology – 2011 - V22 – P 266–268.
117. Frayling, TM. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN [et al.] // Science – 2007 - V316 (5826) – P 889–894.
118. Freathy, RM. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected, given its effect on BMI / Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA [et al.] // Diabetes – 2008 - V57 (5) – P 1419-1426.
119. Gao, X. The fatmass and obesity associated gene FTO functions in the brain to regulate postnatal growth in mice / Gao X. et al. // PLoSone – 2010 - V5
120. Gerken, T. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase / Gerken T, Girard CA, Tung YC [et al.] // Science – 2007 - V318 (5855) – P 1469-1472.
121. Gharib, N. Energy and macronutrient intake and dietary pattern among school children in Bahrain: a cross-sectional study / Gharib N, Rasheed P // Nutr J. - 2011 - V5 - P62
122. Gill, R. Whole-exome sequencing identifies novel LEPR mutations in individuals with severe early onset obesity/ R. Gill , Y.H. Cheung , Y. Shen [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2014. – V.22, N2. – P.576-84.
123. Giussani, DA. Effects of Altitude versus Economic Status on Birth Weight and Body Shape at Birth / Giussani DA, Phillips PS, Anstee S [et al.] // Pediatric Research – 2001 - V49(4) - P490-4
124. Gotoda, T. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population/ T. Gotoda, B.S. Manning, A.P. Goldstone [et al.] // Hum Mol Gen. – 1997. – V.6. – p.869–876.
125. Grant, JF. Parental Midlife body shape and association with multiple adult offspring obesity measures: North West Adelaide health study / Grant JF, Chittleborough CR, Taylor AW. // PLoS ONE-2015-V10.

126. Grossman, M. The super size of America : an economic estimation of body mass index and obesity in adults / Grossman M, Chou S-Y, Inas R. // East Econ J – 2006 - V32(1) – P 133–148.
127. Guedes, EP. Body composition and depressive/anxiety symptoms in overweight and obese individuals with metabolic syndrome / Guedes EP, Madeira E, Mafort TT [et al.] // Diabetol Metab Syndr – 2013 - V5: 82.
128. Guifang, J. N6-methyladenosine in nuclear rRNA is a major substrate of the obesity-associated FTO / Guifang Jia, Ye Fu, Xu Zhao [et al.] // Nat Chem Biol – 2011 - V7 (12) – P 885–887.
129. Gulati, P. The biology of FTO: from nucleic acid demethylase to amino acid sensor / Gulati P., Yeo G.S.H. // Diabetologia – 2013 - V56 № 10 – P 2113–2121.
130. Guizar-Mendoza, J.M. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents/ J.M. Guizar-Mendoza, N. Amador-Licona, S.E. Flores-Martinez// J Hum Hypertens. – 2005. –V.19. – p.341-346.
131. Gundersen, C. Linking psychosocial stress and childhood obesity / C.Gundersen, D.Mahatmya, S. Garasky [et al.] // ObesRev.–2011.–V.12.–P.54–63.
132. Harder, T. Duration of breastfeeding and risk of overweight: A meta-analysis / Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G. [et al.] // Am. J. Epidemiol – 2005 - V162 – P 397–403.
133. Hassapidou, M . Energy intake, diet composition, energy expenditure, and body fatness of adolescents in northern Greece / Hassapidou M, Fotiadou E, Maglara E [et al.] // Obesity (Silver Spring) – 2006 - V14 – P 855–862.
134. Haug, E. MHBSC obesity writing group overweight in school-aged children and its relationship with demographic and lifestyle factors: results from the WHO-collaborative health behaviour in school-aged children (HBSC) study / E. Haug, M. Rasmussen, O. Samdal // Int. J. Public Health. – 2009. – V54.–P. 167-179.

135. Helen Rose, C. Childhood and adolescent obesity: how many extra calories are responsible for excess of weight? / Helen Rose C., Pereira I; Tatiana Godoy Bobbio II [et al.] // Rev. paul. Pediatr – 2013 - V31.
136. Hennig, B. FTO gene variation and measures of body mass in an African population / Hennig B., Fulford A., Sirugo G. [et al.] // BMC Med. Genet – 2009 - V10 - P21.
137. Heo, M. A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference/ Heo M, Leibel RL, Fontaine KR [et al.] // Int J Obes – 2002 - V26 - P640-646.
138. Hertel, JK. Genetic analysis of recently identified type 2 diabetes loci in 1,638 unselected patients with type 2 diabetes and 1,858 control participants from a Norwegian population-based cohort (the HUNT study) / Hertel JK, Johansson S, Raeder H [et al.] // Diabetologia – 2008 - V1(6) – P 971-977.
139. Hirschler, V. Do mothers of overweight Argentinean preschool children perceive them as such? / V. Hirschler, C. Gonzalez, S. Talgham [et al.] // PediatrDiabetes. – 2006. – V.7. –P.201–204
140. Hivert, M.F. Greater early and mid-pregnancy gestational weight gains are associated with excess adiposity in mid-childhood / Hivert M.F., Rifas-Shiman S.L., Gillman M.W. [et al.] // Obesity – 2016 - V24 - P1546–1553
141. Hollensted, M. Common variants in LEPR, IL6, AMD1, and NAMPT do not associate with risk of juvenile and childhood obesity in Danes: a case–control study/ M. Hollensted, T. S. Ahluwalia, C. T. Have [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2015. – V.16. – P. 105
142. Holthe, J.K.. Body image: a survey of children in Caribbean Bonaire / Joana Kistvan Holthe, Laura Melchers, Tirza Blom [et al.] // BMJ Paediatr Open – 2017 - V1(1).
143. Hörnell, A. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition

- Recommendations / Hörnell A, Lagström H, Lande B [et al.] // *FoodNutrRes* – 2013 - V57
144. Horta, B.L. Long term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type two diabetes: A systematic review and meta-analysis / Horta B.L., de Mola C.L., Victoria C.G. // *Acta Paediatr* – 2015 - V104 – P 30–37
145. Hryhorczuk, C. Metabolic disturbances connecting obesity and depression / Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE // *Front Neurosci* – 2013 - V7 - P177.
146. Hu, Y. Familial correlation and aggregation of body mass index and blood pressure in Chinese Han population / Hu Y, He L, Wu Y [et al.] // *BMC Public Health* – 2013 - V13 - P 686.
147. Huaixing, Li. Variants in the Fat Mass – and Obesity - Associated (FTO) Gene are not associated with obesity in a Chinese Han population / Huaixing Li , Ying Wu, Ruth J [et al.] // *Diabetes* – 2008 - V57 (1) – P 264-268.
148. Hughes, S.O. Revisit in gene neglected construct: parenting style in a child-feeding context / S.O. Hughes, T.G. Power, J. // *Orlet Fisher et al. Appetite.* – 2005. – V.44. P.83–92.
149. Ibrahim, M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences / Ibrahim M.M. // *Obes. Rev* – 2009 – V11 - P11–18
150. Jacobsson, JA. The impact of intronic single nucleotide polymorphisms and ethnic diversity for studies on the obesity gene FTO / Jacobsson JA, Schiöth HB, Fredriksson R // *Obes Rev* – 2012 - V13(12) - p1096-109.
151. Johnson, PC. Intergenerational change and familial aggregation of body mass index / Johnson PC, Logue J, McConnachie A [et al.] // *Eur J Epidemiol* – 2012 - V27 – P 53–61.
152. Johnson, SL. Parents' and children's adiposity and eating style / Johnson SL, Birch LL // *Pediatrics* – 1994 - V94 – P 653–661.
153. Jungheim, E.S. Obesity of reproductive function / E.S. Jungheim, J.L. Travieso, K.R. Carson [et al.] // *Obstet. Gynecol. Clin. North.Am.* – 2012. – V39, № 4. – P. 479-493.

154. Kalies, H. The effect of breastfeeding on weight gain in infants: results of a birth cohort study / Kalies H., Heinrich J., Borte N. [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2005.- V10.- №1. – P. 36-42
155. Kapka-Skrzypczak, L. Dietary habits and body image perception among Polish adolescents and young adults - a population based study / Kapka-Skrzypczak L, Bergier B, Diatczyk J [et al.] // *Ann Agric Environ Med* – 2012 - V19(2) - P299-308
156. Kessler, RC. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication / Kessler RC, Berglund P, Demler O [et al.] // *Arch Gen Psychiatry* – 2005 - V62(6) - P593–602.
157. Klok, M.D. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review / Klok M.D., Jakobsdottir S., Drent M.L. // *Obes Rev.* – 2007. – V8, № 1 – P. 21-34.
158. Knudsen, VK. Maternal dietary glycaemia during pregnancy and gestational weight gain, birthweight and postpartum weight retention: a study with in the Danish National Birth Cohort.Br. / Knudsen VK; Heitmann BL; Halldorsson TI [et al.] // *J. Nutr.* – 2013 - V109(8) - P1471-8.
159. Kramer, M.S. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial / M.S. Kramer, L. Matush , I. Vanilovich [et al.] // *Am J Clin Nutr.*– 2007. – V.86(6). – P.1717–1721.
160. Krassas, GE. Determinants of body mass index in Greek children and adolescents / Krassas GE, Tzotzas T, Tsametis C [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab* – 2001-V14-P 1327–33.
161. Kuhle, S. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis / S. Kuhle, O.S. Tong, C.G. Woolcott // *Obes Rev.* –2015.– V. 16(4).–P.295–303.

162. Labayen, I. High fat diet sare associated with higher abdominal adiposity regard less of physical activity in adolescents; the HELENA study. / Labayen I, RuizJR, OrtegaFB [et al.] // Clin Nutr – 2013 - V13 – P 267-7.
163. Landsberg, L. Clinical and experimental hypertension / Landsberg L. // 1996.-V. 18, N3-4.-P.337-346.
164. Landsberg, L. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension / L. Landsberg, L.J. Aronne, L.J. Beilin // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2013. —V15, № 1. — P. 14–33.
165. Lauria, F. Prospective analysis of the association of a common variant of FTO (rs9939609) with adiposity in children: results of the IDEFICS study / Lauria F, Siani A, Bammann K [et al.] // PLoSOne –2012 - V7(11)
166. Lee, Y. Diet quality, nutrient intake, weight status, and feeding environments of girls meeting or exceeding the American Academy of Pediatrics recommendations for total dietary fat / Lee Y, Birch LL // Minerva Pediatr.- 2002.- V54.- №3.- P.179-186
167. Legler, J. The OBELIX project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity / Legler J, Hamers T, Schoeters G [et al.] // Am J Clin Nutr – 2011 - 94(6)
168. Levian, C. The Pathogenesis of Obesity from a Genomic and Systems Biology Perspective / C. Levian, E. Ruiz, X. Yang // Yale J Biol Med.– 2014. – V.87, №2. – P.113–126
169. Li, H. Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians / Li H. // Diabetologia – 2012 - V55.№ 4 - P. 981–995.
170. Li, H. Variant sin the fatmass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesityina Chinese Hanpopulation / LiH, WuY, LoosRJ [et al.] // Diabetes – 2008 - V57(1) – P 264-8



171. Li, H.T. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis / Li H.T., Zhou Y.B., Liu J.M. // *Int. J. Obes* – 2013 - V37 – P 893–899
172. Li, Z. Familial clustering of overweight and obesity among schoolchildren in northern China / Li Z, Luo B, Du L [et al.] // *Int J Clin Exp Med* – 2014 - V7 – P 5778–5783
173. Liang, T. Nutrition and body weights of Canadian children watching television and eating while watching television / T. Liang, S. Kuhle, P.J. Veugelers // *Public Health Nutr.* – 2009. – V.12(12). – P. 2457–2463.
174. Liberty, V. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans / Liberty V, Wong ML, Veldhuis J [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab* – 2001 - V86-P3284-3291
175. Logue, J. Childhood obesity a ticking time bomb for cardiovascular disease / Logue J., Sattan N. // *Clin Pharmacol Ther* – 2011 - V90 (1) - P174-8
176. Luppino, FS. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF [et al.] // *ArchGenPsychiatry* – 2010 - V67(3) – P 220-229.
177. Ma, M. Kinetic analysis of FTO (fat mass and obesity-associated) reveals that it is unlikely to function as a sensor for 2-oxoglutarate / Ma M. // *The Biochemical journal* – 2012 - V444 - № 2 – P 183–187.
178. Macia, L. Genes involved in obesity: Adipocytes, brain and microflora / Macia L., Viltart O., Verwaerde C. [et al.] // *Genes Nutr.* – 2006. – V1 № 3-4 – P. 189-212.
179. Maes, HHM. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity / Maes HHM, Neale MC, Eaves LJ. // *Behav Genet* – 1997 – V 27(4) – P 325–351.
180. Magarey, AM. Does fat intake predict adiposity in healthy children and adolescents aged 2-15. / Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ [et al.] // *Eur J Clin Nutr* – 2001 - V55(6) – P 471-81.

181. Mägi, R. Contribution of 32 GWAS-identified common variants to severe obesity in European adults referred for bariatric surgery / Mägi R, Manning S, Yousseif A [et al.] // PLoSOne – 2013 – V 8 (8)
182. Manco, M. Genetics of pediatric obesity / M. Manco, B. Dallapiccola // Pediatrics. – 2012. – V.130, №1. – P. 123–133
183. Mangge, H. Rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene and trunk obesity in adolescents / Mangge H. // Journal of obesity – 2011 - V2011 - P. 1863-68.;
184. Manios, Y. Large proportions of overweight and obese children, as well as their parents, underestimate children's weight status across Europe. The ENERGY (European Energy balance Research to prevent excessive weight Gain among Youth) project / Manios Y, Moschonis G, Karatzi K [et al.] // Public Health Nutr – 2015 - V18 – P 2183–90.
185. Manolopoulos, K.N. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health / Manolopoulos K.N., Karpe F., Frayn K.N. // Int J Obes - 2010. - V 34. - P. 949-959.
186. Marti, A. Association between leptin receptor (LEPR) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and obesity: a case–control study / Santos JL, Gratacos M, Moreno-Aliaga MJ [et al.] // Nutr Neurosci – 2009 - V12 - P183–8.
187. McCarthy, H.D. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0—16.9 years. / McCarthy H.D., Jarrett K.V., Crawley H.F. // Eur J Clin Nutr – 2001 – V 55 – P 902—907.
188. Millar, L. Relationship between raised BMI and sugar sweetened beverage and high fat food consumption among children / Millar L, Rowland B, Nichols M [et al.] // Obesity (Silver Spring) - 2013
189. Moore, CS. Dietary strategy to manipulate ad libitum macronutrient intake, and glycaemic index, across eight European countries in the Diogenes Study / Moore CS, Lindroos AK, Kreutzer M [et al.] // Obes Rev – 2010 - V11(1) – P 67-75

190. Mumby, HS. Mendelian Randomisation Study of Childhood BMI and Early Menarche. / Mumby HS, Elks CE, Li S [et al.] // *JObes* - 2011
191. Murugesan, D. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore / Murugesan D., Arunachalam T., Ramamurthy V. [et al.] // *Indian Journal of Human Genetics* – 2010 - V16(2) - P72–77
192. Myers, MG. Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. / Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. // *Annual Review of Physiology* – 2008 – V 70(1) – P 537-556.
193. Nanjappa, V. A comprehensive curated reaction map of leptin signaling pathway / V. Nanjappa, R.Raju, B.Muthusamy // *J Proteomics Bioinform.* 2011. №4. –P. 184-189.
194. Ng, V.W. BMI and waist circumference in predicting cardiovascular risk factor clustering in Chinese adolescents. / Ng V.W., Kong A.P., Choi K.C. [et al.] // *Obesity (Silver Spring)* – 2007 – V 15 – P 494—503.
195. Ohlson, LO. The Influence of Body Fat Distribution on the Incidence of Diabetes Mellitus: 13.5 Years of Follow-up of the Participants in the Study of Men Born in 1913 / Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K [et al.] // *Diabetes* – 1985 - V34(10) – P 1055-1058
196. Olza, J. Influence of FTO variants on obesity, inflammation and cardiovascular disease risk biomarkers in Spanish children: a case-control multicentre study / Olza J // *BMC medical genetics* – 2013 - V14. № 1 - P. 123.
197. Palmer, C.N. An obesity-associated FTO gene variant and increase in energy intake in children. / Palmer, C.N., Cecil, J.E., Tavendale, R. [et al.] // *N Engl. J. Med* – 2008 - V359 - P2558–2566
198. Pan, A. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies / Pan A, Keum N, Okereke OI [et al.] // *Diabetes Care* – 2012 - V35(5).

199. Park, CM. Effects of obesity and obesity-induced stress on depressive symptoms in Korean elementary school children. / Park CM, Kim MD, Hong SC [et al.] // *Int JSoc Psychiatry* – 2009 - V55 – P 322–335.
200. Pittas, A.G. Adipocytokines and insulin resistance / Pittas A.G., Joseph N.A // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P.447-452.
201. Plachta-Danielzik, S. Energy gain and energy gap in normal-weight children: longitudinal data of the KOPS / Plachta-Danielzik S, Landsberg B, Boky-Westphal A [et al.] // *Obesity (Silver Spring)* – 2008 - V16 – P 777-83.
202. Povel, C.M. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review / Povel C.M. // *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* – 2011 - V12. № 11 - P. 952–967.
203. Pyrzak, B. No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbances in children/ B. Pyrzak, A. Wisniewska, A. Kucharska [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2009. – V.14 Suppl 4. – P.201–4.
204. Quick, V. Body size perception and weight control in youth: 9-year international trends from 24 countries / Quick V, Nansel TR, Liu D [et al.] // *IntJOBes* – 2014 – V 38 – P 988–94.
205. Qi, Sun. Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels / Qi Sun, Marilyn C. Cornelis, Peter Kraft [et al.] // *Hum Mol Genet* - 2010 - V19(9)-P1846–1855.
206. Ragin, C.C. Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy population/ C.C.Ragin , C. Dallal, M. Okobia [et al.] // *Infect Agent Cancer.* – 2009. – V.4(1). – P. S13.
207. Rankinen, T. The human obesity gene map: the 2005 update / Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC. // *Obesity (Silver Spring)* – 2006 - V14 - P529-644
208. Razquin, C. Evidences on three relevant obesogenes: mC4R, FTO and PPARgamma. Approaches for personalized nutrition. / Razquin C, Marti A, Martinez JA. // *Mol Nutr Food Res* – 2011 - V55 – P 136–149

209. Richert, L. Bone mass in prepubertal boys is associated with a Gln223Arg amino acid substitution in the leptin receptor/ L. Richert, T. Chevalley, D. Manen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – V.92. – P.4380–4386.
210. Robinson, E. Overweight but unseen: a review of the underestimation of weight status and a visual normalization theory. / Robinson E. // *Obes Rev* – 2017 - V18 – P 1200–9
211. Sachin, A. Chronic reduction of insulin receptors in the ventromedial hypothalamus produces glucose intolerance and islet dysfunction in the absence of weight gain / A. Sachin // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – V 301. – P. 978-984.
212. Saker, M. Predictive factors of obesity and their relationships to dietary intake in schoolchildren in Western Algeria / Saker M, Merzouk H, Merzouk SA, [et al.] // *Maedica (Buchar)* – 2011 – V 6 – P 90–99
213. Sällman, Almén M. Determination of the obesity-associated gene variants within the entire FTO gene by ultra-deep targeted sequencing in obese and lean children. / Sällman Almén M, Rask-Andersen M, Jacobsson JA [et al.] // *IntJObes (Lond)* – 2013 – V 37(30) – P 424-31.
214. Sandholt, C.H. Combined analyses of 20 common obesity susceptibility variants / C.H. Sandholt, T. Sparso, N. Grarup et al. // *Diabetes*. –2010. –V. 59. – P.1667–1673.
215. Sarafrazi, N. Perception of weight status in U.S. children and adolescents aged 8-15 years, 2005-2012. / Sarafrazi N, Hughes JP, Borrud L [et al.] // *NCHS Data Brief* – 2014 – V 158 – P 1–7.
216. Savva, SC. Prevalence and socio-demographic associations of undernutrition and obesity among preschool children in Cyprus / Savva SC, Tornaritis M, Chadjigeorgiou C [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2005.- V59(11).- P.1259-1265
217. Savva, SC. Obesity in children and adolescents in Cyprus. Prevalence and predisposing factors. / Savva SC, Kourides Y, Tornaritis M [et al.] // *Int J Obes Relat Metab Disord* – 2002 - V26 – P 1036–45.

218. Schwandt, P. First reference curves of waist circumference for German children in comparison to international values: the PEP Family Heart Study. / Schwandt P., Kelishadi R., Haas G.M. // World J Pediatr – 2008 – V 4 – P 259—266.
219. Seif, M.W. Obesity and menstrual disorders / M.W. Seif, K. Diamond, M. Nickkho-Amiry // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.– 2015. – V 29, № 4. – P. 516-527.
220. Shahid, A. Common variant of FTO gene, rs9939609, and obesity in Pakistani females / Shahid A, Rana S, Saeed S [et al.] // Biomed Res Int – 2013 – P7
221. Shapiro, A.L.B., Maternal diet quality in pregnancy and neonatal adiposity: The Healthy Start Study. / Shapiro A.L.B., Kaar J.L., Crune T.L. [et al.] // Int. J. Obes – 2016 - V40 - P1056–1062.
222. Shimobayashi, M. Making new contacts: them TOR networkin metabolism and signaling cross talk / Shimobayashi M., Hall M.N. // Naturereviews. Molecularcell biology – 2014 - V15. № 3 - P. 155– 162.
223. Shulman, G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance / Shulman G.I. // J. Clin. Invest. – 2000. – T. 106, № 2 – P. 171-176
224. Silventoinen, K. Genetics of tracking of bodymassin dex from birth to latemidd leage: evidence from twin and family studies. / Silventoinen K, KaprioJ. // Obes Facts – 2009 - V2(3) – P 196–202.
225. Sneha, T. The role of impulsivity in pediatric obesity and weight status: A meta-analytic review. / Sneha Thamocharan, Krista Lange, Emily L. [et al.] // Clinical Psychology Review – 2013 – V33 – P 253–262
226. Sonestedt, E. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity / Sonestedt E, Roos C, Gullberg B [et al.] //// Am J Clin Nutr – 2009 – V 90(5) – P 1418-1425.
227. Song, Y. FTO polymorphisms are associated with obesity but not diabetes risk in postmenopausal women / Song Y, You NC, Hsu YH [et al.] // Obesity (Silver Spring) – 2008 - V16 (11) – P 2472-2480.

228. Sorensen, T. Childhood body mass index--genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study / Sorensen T, Holst C, Stunkard A. // *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* – 1992 - V16(9) – P 705–714
229. Souren, N.Y. Common SNPs in LEP and LEPR associated with birth weight and type 2 diabetes-related metabolic risk factors in twins / Souren NY, Paulussen AD, Steyls A [et al.] // *Int J Obes (Lond)* – 2008 - V32 - P1233–1239
230. Speakman, J.R. Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: adaptive, maladaptive, and neutral view points / J.R. Speakman // *Annu Rev Nutr.* – 2013. – V.33. – P.289–317.
231. Speakman, JR. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure / Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. // *Obesity* – 2008 - V16(8) – P 1961-5
232. St-Onge, M.P. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals/ M.P. St-Onge, M. O’Keeffe, A.L. Roberts // *Am J Clin Nutr* - 2011. - №94.- P. 410-416
233. Strauss, RS. Low maternal weight gain in the second or third trimester increases the risk for intrauterine growth retardation / Strauss RS, Dietz WH. // *J Nutr.*- 1999.- V129.- №5. – P. 988-993.
234. Stutzmann, F. Common genetic variation near MC4R is associated with eating behavior patterns in European populations / Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, Calvacanti-Proença C [et al.] // *Int J Obes (Lond)* - 2009 - V33(3) – P 373-8.
235. Sun, M. Substrate metabolism, nutrient balance and obesity development in children and adolescents: a target for intervention? / Sun M, Schutz Y, Maffeis C // *Obes Rev.*- 2004.- V5.- №4.- P.183-188
236. Talmor, A. Female obesity and infertility / A. Talmor, B. Dunphy // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 7 –p. 241-247.

237. Tamashiro, KL. Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring. / Tamashiro KL, Moran TH. // *PhysiolBehav* – 2010 - V14 – P 560-6.
238. Tangvarasittichai, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus / Tangvarasittichai S. // *WorldJDiabetes*. – 2015. – T. 6, № 3 – C. 456-480.
239. Tanofsky-Kraff, M. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating / Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K [et al.] // *Am J Clin Nutr* – 2009 – V 90(6) – P 1483-1488
240. Timpson, N.J. The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children / Timpson N.J. // *The American journal of clinical nutrition* – 2008 - V88. № 4 - P. 971–978
241. Tucker, LA. Body fat percentage of children varies according to their diet composition / Tucker LA, Seljaas GT, Hager RL. // *Jam Diet Assoc* – 1997 – V 97(9) – P 981-6.
242. Tung, Y. Hypothalamic specific manipulation of FTO, the ortholog of the human obesity gene FTO, affects food intake in rats / Tung Y.// *PloS one* – 2010 - V5. № 1 - P. e8771
243. Valente, H. Prevalence of nutritional inadequacy among Portuguese children / Valente H, Padez C, Mourão I [et al.] // *Acta Med Port* – 2010 – V 23(3) – P 365-70.
244. Van den Berg, SW. Quantification of the energy gap in young overweight children. The PIAMA birth cohort study / Van den Berg SW, Boer JM, Scholtens S [et al.] // *BMC Public Health* – 2011 - V11 – P 326.
245. Van Rossum, CT. Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young Dutch adults / Van Rossum CT, Hoebee B, van Baak MA [et al.] // *Obes Res* – 2003 - V11 - P377–386.
246. Victora, C.G. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. / Victora, C.G.; Bahl, R.; Barros, A.J.D [et al.] // *Lancet* – 2016 – V 387 – P 475–490.



247. Vimalleswaran, K.S. Interaction between FTO gene variants and lifestyle factors on metabolic traits in an Asian Indian population. / Vimalleswaran K.S., Bodhini D., Lakshmi Priya N. [et al.] // *Nutr.Metab.Lond* – 2016 – V 13 – P 39
248. Von Kries, R. Breast feeding and obesity: cross sectional study / Von Kries R., Koletzko B., Sauerwald T. [et al.] // *BMJ* – 1999 - V319 - P. 147–150.
249. Wardle, J. Appetite is a Heritable Phenotype Associated with Adiposity. / Wardle J, Carnell S // *Ann. Behav. Med.* - 2009. - V.38. - P.25-30
250. Wardle, J. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. / Wardle J. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* – 2008 - V93. № 9 – P 3640–3643.
251. Wee, B.S. Risk of metabolic syndrome among children living in metropolitan Kuala Lumpur: a case control study/ B.S. Wee, B.K. Poh, A. Bulgiba [et al.] // *BMC Public Health.* – 2011. – V.11. – P.
252. Woo Baidal, J.A. Risk factors for childhood obesity in the first 1000 days: A systematic review. / Woo Baidal J.A., Cheng E.R., Blake-Lamb T.L. [et al.] // *Am. J. Prev. Med* – 2016 – V 50 – P 761–779
253. Wu, J. Association of FTO polymorphisms with obesity and metabolic parameters in Han Chinese adolescents. / Wu J, Xu J, Zhang Z [et al.] // *P LoS One* – 2014 – V 9(6)
254. Wu, L. Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children / L. Wu, B. Xi, M. Zhang [et al.] // *Diabetes.* – 2010. – V.59. – P.3085–3089.
255. Wu, Q. The obesity-associated FTO gene is a transcriptional coactivator / Wu Q. // *Biochemical and biophysical research communications* – 2010 - V401. № 3 - P. 390–395
256. Wu, G. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. / Wu, G; Imhoff-Kunsch, B; Girard, AW // *Paediatr Perinat Epidemiol* – 2012 - V26 - P4-26.

257. Xi, B. FTO polymorphisms are associated with obesity but not with diabetes in East Asian populations: a meta-analysis / Xi B, Mi J. // *Biomed Environ Sci* – 2009 – V 22(6) – P 449-57
258. Xi, B. Study of 11 BMI-associated loci identified in GWAS for associations with central obesity in the Chinese children / Xi B, Cheng H, Shen Y [et al.] // *PLoS One* – 2013 – V 8(2).
259. Yamada-Goto, N. An approach toward CNS dysfunction associated with metabolic syndrome; implication of leptin, which is a key molecule of obesity, in depression associated with obesity / N. Yamada-Goto, G. Katsuura, Y. Ochi [et al.] // *Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi.* – 2012. – Vol. 32, № 5-6. – P. 245-50.
260. Yan, J. The association between breastfeeding and childhood obesity: A meta-analysis / Yan, J.; Liu, L.; Zhu, Y [et al.] // *BMC Public Health* – 2014 – V 14 – P 1267
261. Yang, W. Genetic Epidemiology of Obesity / Yang W, Kelly T, He J. // *Epidemiol Rev* – 2007 - V29 - P49–61
262. Ye, R. Birth weight, maternal body mass index, and early childhood growth: a prospective birth cohort study in China / R. Ye, L. Pei, A. Ren [et al.] // *J Epidemiol.*– 2010.–V.20(6).–P.421–428.
263. Yiannakouris, N. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability / Yiannakouris N., Yannakoulia M., Melistas L. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab* – 2001 - V86(9) -P4434–9
264. Yin, J. Maternal diet, breastfeeding and adolescent body composition: a 16-year prospective study. / Yin, J; Quinn, S; Dwyer, T [et al.] // *Eur J Clin Nutr* – 2012 – V 66(12) – P 1329-34
265. Yuan, C. Association between cesarean birth and risk of obesity in offspring in childhood, adolescence, and early adulthood / Yuan C., Gaskins A.J., Blaine A.I. [et al.] // *JAMA Pediatr* – 2016 – V 170

266. Zabena, C. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients / Zabena C, González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT [et al.] // *Obes Surg* – 2009 – V 19 (1) – P 87-95.
267. Zané, L. Appetite regulation genes are associated with body mass index in black South African adolescents: a genetic association study / Zané Lombard, Nigel J Crowther, van der Merwe L [et al.] // *Zane' Lombard* – 2012 – V 2 (3)
268. Zhai, L. Association of obesity with onset of puberty and sex hormone in Chinese girls. A 4-year longitudinal study / L. Zhai, J. Liu, J. Zhao [et al.] // *PLoS One* - 2015. – V10, № 8. – P. 346 – 356
269. Zhao, Y. Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis / S.F. Wang, M. Mu, J. Sheng // *Eur J Pediatr.* – 2012. – V.171(12). – P.1737–1746.
270. Zheng, M. Sugar-sweetened beverages consumption in relation to changes in body fatness over 6 and 12 years among 9-year-old children: the European Youth Heart Study. / Zheng M, Rangan A, Olsen NJ [et al.] // *Eur J Clin Nutr* – 2013 - V27
271. Zhou, SJ. Nutrient intake and status of preschool children in Adelaide, South Australia. / Zhou SJ, Gibson RA, Gibson RS [et al.] // *Med J Aust* – 2012 - V18 – P 696-700.
272. Ziegler, PJ. A comparison of three methods of determination of energy density of elite figure skaters. / Ziegler PJ, Nelson JA, Tay C [et al.] // *Int J Sport Nutr Exerc Metab* – 2005 - V15(5) - P537-49.
273. Zimmermann, E. Influences of the common FTO rs9939609 variant on inflammatory markers throughout a broad range of body mass index / Zimmermann E, Skogstrand K, Hougaard DM [et al.] // *PLoS One* – 2011 – V 6(1)
274. Zoncu, R. mTORC1 senses lysosomal amino acids through an inside-out mechanism that requires the vacuolar H<sup>(+)</sup>-ATPase / Zoncu R. // *Science (New York, N.Y.)* – 2011 - V334. №6056 - P. 678–683

## Приложение 1

### Сравнительный анализ эмоционально – личностных особенностей у девочек с различным типом ожирения (M±σ, Me, 25-75 процентиля)

Психологический показатель	Андройдный тип, n=65	Гиноидный тип, n=92
Ипохондричность	1,7±0,8 2,0 1,0-2,0	1,9±0,8 2,0 1,0-3,0
Депрессия	1,3±1,1 1,0 1,0-2,0	1,5±1,0 1,0 1,0-2,0
Эмоционально – вегетативная неустойчивость	2,0±0,8 2,0 1,0-2,0	1,7±1,0 2,0 1,0-2,0
Возбудимость	2,4±0,9 2,0 2,0-3,0	2,5±0,9 2,0 2,0-3,0
Особенности межличностного общения	3,0±0,9 3,0 2,0-4,0	3,1±0,9 3,0 3,0-4,0
Ригидность, конфликтность	2,3±1,3 2,0 1,0-3,0	2,2±1,3 2,0 1,0-3,0
Тревожность	2,2±1,4 2,0 1,0-3,0	2,1±1,2 2,0 1,0-3,0
Шизотимность	2,0±1,4 2,0 1,0-3,0	1,8±1,2 2,0 1,0-3,0
Гипертимность	3,6±1,1 4,0 3,0-4,0	3,2±1,3 4,0 2,0-4,0
Интроверсия	1,2±1,1 1,0 1,0-2,0	1,5±1,2 1,0 1,0-2,0

Примечание: n – число обследованных; p – статистически значимые различий между группами (критерий Mann – Whitney).