

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОТТО Наталья Юрьевна

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПРОГНОЗ РИСКА РАЗВИТИЯ
КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Специальность 3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Джумагазиев Анвар Абдрашитович;

доктор биологических наук

Шилина Наталия Михайловна

АСТРАХАНЬ – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1. Эпидемиология ожирения: современный глобальный и российский контекст	20
1.2. Этиопатогенетические аспекты конституционально-экзогенного ожирения	22
1.3. Осложнения ожирения: системное воздействие на организм и коморбидные состояния	23
1.4. Влияние гормонов грудного молока на метаболическое программирование ребенка	27
1.5. Влияние витамина D на метаболизм жировой ткани	29
1.6. Роль адипокинов и инсулиноподобного фактора роста-1 в патогенезе ожирения	31
1.7. Генетические детерминанты ожирения: полиморфизмы генов FTO, ADIPOQ и гена VDR	34
1.8. Эффект-модифицирующее взаимодействие полиморфизмов FTO, VDR, ADIPOQ и их роль в формировании ожирения	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Характеристика групп наблюдения	41
2.2. Дизайн исследования и общая характеристика групп наблюдения	45
2.3. Объем и методы исследования групп наблюдения	47
2.3.1. Общеклинические методы	47
2.3.2. Специальные методы исследования	48
2.3.3. Статистическая обработка данных	51
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	58
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КОМОРБИДНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И	58

ОЖИРЕНИЕМ: ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МАРКЕРОВ

3.1. Роль наследственных и перинатальных факторов: отягощенная наследственность и протективные факторы	58
3.2. Социальные факторы риска формирования конституционально-экзогенного ожирения у детей	66
3.3. Анализ структуры жалоб и анамнеза заболевания: идентификация предикторов раннего дебюта и прогрессирования конституционально-экзогенного ожирения	70
3.4. Метаболические нарушения и их связь со степенью ожирения	81
3.5. Оценка гормонального статуса: гонадотропная функция и ее связь с тяжестью ожирения	84
3.6. Влияние избыточной массы тела и ожирения у детей на уровень креатинина крови и риск развития почечной дисфункции	87
3.7. Особенности углеводного статуса детей с избыточной массой тела и ожирением	89
3.8. Показатели общего холестерина и общего белка у детей с избыточной массой тела и ожирением	91
3.9. Анализ результатов инструментальных методов исследования у детей с ИзМТ и ожирением	93
3.10. Цереброваскулярные изменения и их клинические корреляты: связь с головной болью	95
3.11. Структура острых инфекционных заболеваний в анамнезе детей с ИзМТ и ожирением	102
3.12. Структура коморбидной патологии у детей основной группы	104
ГЛАВА 4. РОЛЬ ГРУДНОГО МОЛОКА В ПРОГРАММИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ: ВКЛАД ГОРМОНОВ ЛЕПТИНА, ГРЕЛИНА, АДИПОНЕКТИНА И ИПФР-1 В РАННЕЕ РАЗВИТИЕ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННОГО ОЖИРЕНИЯ	112

4.1. Траектории физического развития детей в течение 3-х лет жизни в зависимости от статуса массы тела матери (катамнестическое наблюдение)	112
4.2. Гормональный профиль грудного молока матерей с нормальной и избыточной массой тела	118
4.3. Роль материнского ожирения в развитии конституционально-экзогенного ожирения у детей 0-3 лет: вклад полиморфизма rs9939609 гена FTO и гормонов грудного молока	141
ГЛАВА 5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ	153
5.1. Обеспеченность витамином D детей с конституционально-экзогенным ожирением: возрастные и гендерные особенности	153
5.2. Вклад полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR и дефицита витамина D в развитие ожирения	162
5.3. Влияние полиморфизма rs9939609 гена FTO на SDS ИМТ, уровень витамина D и ИПФР-1 в крови детей с ожирением	170
5.4. Ассоциация полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ с ожирением у детей	180
5.5. Комбинированное влияние полиморфизмов rs9939609 и rs2228570 на уровень витамина D и ИПФР-1 в крови детей с ожирением	187
5.6. Взаимодействие генетических и метаболических факторов: формирование комплексного риска	203
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МНОГОФАКТОРНОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ	207
6.1. Обоснование и методология построения прогностической модели	207
6.2. Анализ вклада факторов риска в развитие конституционально-экзогенного ожирения у детей	225
6.3. Примеры построения некоторых прогностических моделей	231
6.4. Валидизация разработанных прогностических моделей	239

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	243
ВЫВОДЫ	273
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	276
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	278
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	281

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Формирование, сохранение и укрепление здоровья детей и подростков является общественной и государственной задачей. Как известно, ожирение является одним из наиболее распространенных в мире хронических заболеваний, глобальный характер которому придает эпидемическая скорость его распространения [19; 46; 47; 48; 50; 51; 83; 254].

С 1975 по 2016 год во всем мире число взрослых людей с ожирением выросло более чем втрое [47]. К 2018 году лиц с избыточной массой тела (ИЗМТ) и ожирением составила 2,1 миллиарда. В России среди трудоспособного населения 25% имеют ИЗМТ и 30% ожирение. Распространенность данной патологии у детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет с 1975 по 2016 год выросла в 4,5 раза (с 4% до 18%). В 1975 г. ожирением страдало менее 1% детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет, а в 2016 г. их число достигло 124 миллионов (6% девочек и 8% мальчиков). Детей в возрасте до 5 лет с ИЗМТ и ожирением в 2020 году насчитывалось 39 миллионов [48; 50; 51]. Ожирение у детей характеризуется высокой частотой формирования коморбидной, в том числе, сочетанной патологии [29; 30; 31; 32; 33; 57; 66; 139; 140; 141; 174; 182].

Детское ожирение повышает вероятность ожирения у взрослых, приводит к их преждевременной смерти и инвалидности [50; 53]. Дети, страдающие ожирением, подвержены повышенному риску переломов, склонны к гипертонии, раннему проявлению признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсулинорезистентности (ИР), стеатозу печени и поджелудочной железы [12; 17; 29; 30; 31; 32; 76].

На развитие ожирения влияют не только внешние факторы (физическая активность, стереотип питания в семье), но и внутренние (генетическая предрасположенность). Истоки ожирения могут закладываться еще до рождения, когда плод вынашивается женщиной с ожирением или с определенным генетическим полиморфизмом [27; 259; 260; 261; 262; 520; 521]. Быстрый темп физического развития во время младенчества и раннее введение прикорма повышает риск ожирения в будущем [25; 58; 77].

Ожирение сопровождается снижением биодоступности витамина D, и по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) у пациентов наблюдается снижение сывороточной концентрации 25(ОН)D. Подчеркивается, что в группу риска по формированию дефицита витамина D входят дети с ожирением и, вместе с тем, дефицит витамина D может рассматриваться как предиктор формирования тяжелых форм ожирения и его осложнений [10; 24; 85; 101].

Значение витамина D по современным воззрениям трудно переоценить. Взаимодействие со специфическим рецептором этого витамина оказывает влияние на функции многих систем организма. Установлена экспрессия гена рецептора витамина D (VDR) практически во всех тканях организма человека [175]. Подтверждено существенное воздействие активированного VDR на экспрессию более чем 200 генов человека [237]. Вместе с тем, ген VDR имеет высокую вариабельность однонуклеотидных полиморфных последовательностей, из которых более изучены ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236), Cdx2 (rs11568820) [45; 308; 581].

Изучение влияния молекулярно-генетических факторов на патологию человека является основой современной персонифицированной медицины, поскольку дает возможность прогнозировать развитие ряда заболеваний, характер их течения и риск возможных осложнений. Дальнейшие исследования в этом направлении, в том числе и у детей, следует считать чрезвычайно перспективными [22; 28; 37; 38]. Поэтому представляется интересным изучение обеспеченности витамином D детей

с ожирением в зависимости от полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR. С практических позиций эти данные необходимо учитывать при диспансерном ведении детей с ожирением и решении вопроса о введении в протокол лечения лекарственного препарата витамина D.

Проводником биологического эффекта гормона роста в организме служит пептид, имеющий инсулиноподобный эффект – инсулиноподобный фактор роста – 1 (ИПФР-1), дефицит которого ассоциируется с дислипидемией и ИР [265, 306, 515]. Принято считать, что прогноз у пациентов с метаболическим синдромом и низкой концентрацией ИПФР-1 менее благоприятный, чем при оптимальных или высоких уровнях ИПФР-1, а масса висцеральной жировой ткани имеет обратную корреляцию с уровнем свободного ИПФР-1 [275]. У детей 1 года жизни, рожденных от матерей с ожирением, показатели ИПФР-1, наряду с соматотропным гормоном (СТГ), были выше, чем в контрольной группе детей, рожденных от матерей с нормальным ИМТ. Подчеркивается, что изменения в оси СТГ – ИПФР-1 у детей, рожденных от матерей с ожирением, могут лежать в основе формирования в будущем метаболического синдрома [183]. С этих позиций представляет интерес исследование влияния ИПФР-1 на развитие ожирения у детей, которое изучено недостаточно, а имеющиеся данные носят разноречивый характер.

Проводимые исследования, связанные с проблемой ожирения у людей, привели к открытию генов, отвечающих за предрасположенность человека к ИзМТ. Поиски геномных ассоциаций (GWAS – genome-wide association studies) завершились определением локусов, связанных с ожирением. В частности, были идентифицированы 97 локусов, сопряженных с индексом массы тела, среди которых выделяется ген FTO (fat mass and obesity associated), который ассоциирован с ИзМТ и ожирением. Было установлено, что лица гомозиготные по аллели А полиморфизма rs9939609 гена FTO связаны с риском развития ожирения [27; 170; 207; 260; 271; 283; 432; 446; 501; 506; 548; 563; 566; 567].

Представляет интерес исследование полиморфных вариантов гена ADIPOQ, отвечающего за синтез белка (гормона) адипонектина, который коррелирует с восприимчивостью к ожирению [191]. Более высокие показатели массы тела (МТ) и развитие сахарного диабета 2 типа (СД2) у взрослых связывают с полиморфизмом rs266729 гена ADIPOQ [78; 151; 289; 338]. Вместе с тем, в доступных литературных источниках нет сведений о исследовании гена ADIPOQ у детей.

Изучение ожирения у детей с учетом, как клинических данных, включая коморбидные состояния и осложнения, так и лабораторно – инструментальных, в том числе, генетических составляющих, представляет особый интерес. Особенно актуальным в педиатрии является прогнозирование возникновения и течения заболевания и степени риска развития осложнений при ожирении у детей.

Степень разработанности темы исследования

Проблема конституционально-экзогенного ожирения (КЭО) у детей, а также модифицируемые факторы риска его развития, осложнения и сопутствующая патология освещены в трудах отечественных и зарубежных исследователей. В ряде исследований в качестве генетических факторов риска развития КЭО указываются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), такие как rs9939609 гена FTO [27; 37; 207; 244; 259; 260; 262; 283], rs266729 гена ADIPOQ [289; 482; 507; 553], rs2228570 (FokI) гена VDR [45; 231], а также уровни 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D) [9; 10; 85; 122; 164; 276; 297; 392; 433; 452], и ИПФР-1 [260; 398; 400; 402; 431; 539]. Однако в литературе отсутствуют работы, предусматривающие комплексную оценку поведенческих, внешних (средовых), гормонально-метаболических и генетических факторов риска развития КЭО у детей с их детальной характеристикой и последующей разработкой прогностических моделей для персонализированного прогнозирования.

Цель исследования

Совершенствование концепции персонализированного прогноза раннего формирования конституционально-экзогенного ожирения у детей на основе комплексного анализа эндогенных, средовых и генетических факторов риска (rs9939609 гена FTO, rs266729 гена ADIPOQ, rs2228570 (FokI) гена VDR, гормонов грудного молока, уровня витамина D и ИПФР-1).

Задачи исследования

1. Идентифицировать контролируемые и наследственные факторы риска развития избыточной массы тела и ожирения у детей с определением групп высокого риска КЭО.
2. Оценить влияние гормонов грудного молока (лептин, грелин, адипонектин, ИПФР-1) на физическое развитие и риск развития КЭО у детей раннего возраста.
3. Изучить влияние материнского ожирения и генотипа полиморфизма rs9939609 гена FTO на развитие избыточной массы тела у детей раннего возраста.
4. Исследовать уровень витамина D у детей с КЭО и оценить прогностическую роль дефицита витамина D и полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR в развитии КЭО.
5. Изучить ассоциацию полиморфизмов rs9939609 гена FTO, rs266729 гена ADIPOQ и уровня ИПФР-1 с развитием КЭО у детей.
6. Исследовать влияние комбинации полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs2228570 (FokI) гена VDR на уровень витамина D у детей с КЭО и разработать генотип-специфические рекомендации по коррекции его дефицита.
7. Разработать персонализированную прогностическую модель, интегрирующую вклад отдельных факторов риска и их комбинированное влияние на развитие ожирения.

Научная новизна результатов исследования

Впервые проведен комплексный анализ клинико-анамнестических, биохимических, инструментальных, гормональных и генетических данных детей и матерей с избыточной массой тела и ожирением в диаде «мать-ребенок», результаты которого позволили установить и систематизировать ключевые факторы риска КЭО и разработать алгоритмы индивидуального прогноза риска.

Установлено сочетанное влияние материнского ожирения, носительства матерью полиморфизма rs9939609 гена FTO и гормонального состава грудного молока – снижение ИПФР-1 и грелина ($AUC=0,81-0,72$), повышение лептина ($AUC=0,79$; $p<0,01$) и адипонектина – на развитие у ребенка избыточной массы тела в раннем возрасте, более выраженное в группе матерей мальчиков ($p<0,05$).

У мальчиков выявлены: связь ожирения с генотипом ТТ rs9939609 гена FTO в возрасте старше 12 лет; более частое носительство аллеля А rs2228570 гена VDR; более выраженные метаболические нарушения (гиперурикемия, дефицит витамина D); более частая регистрация высокого АД и задержка полового развития, снижение уровня половых гонадотропинов, особенно ФСГ.

Описана ассоциация носительства полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ с уровнем ИПФР-1 в крови у детей с КЭО, показано, что гетерозиготный генотип CG rs266729 является наиболее сильным предиктором ожирения и снижения уровня ИПФР-1 по сравнению с гомозиготными носителями. Более того, влияние данного локуса на ожирение и ИПФР-1 не опосредовано уровнем витамина D.

Доказано комбинированное влияние полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs2228570 гена VDR на уровень витамина D и ИПФР-1 в крови у детей с КЭО.

Выявлено статистически значимое трехфакторное взаимодействие «rs9939609 × rs2228570 × Группа». Характер эпистатического взаимодействия между данными полиморфизмами двух генов неодинаков в группе детей с КЭО и в контрольной группе. Комбинация генотипов rs9939609 и rs2228570 по-разному влияет на уровень витамина D в зависимости от наличия ожирения, тогда как в

контрольной группе данное сочетание либо не оказывает значимого эффекта, либо демонстрирует иной эффект.

Установлено, что у детей с КЭО дефицит витамина D наиболее выражен при сочетании генотипов TT полиморфизма rs9939609 гена FTO и AA/AG rs2228570 гена VDR.

Впервые предложены персонализированные генотип-специфичные стратегии мониторинга, профилактики и коррекции дефицита витамина D у детей с КЭО. Разработаны интегральная система балльной оценки риска КЭО, учитывающая три ключевых полиморфизма: rs9939609 гена FTO, rs2228570 гена VDR, rs266729 гена ADIPOQ, а также уровень витамина D и ИПФР-1 в крови, возрастные модели прогнозирования риска КЭО (от 0 до 3 лет; от 3 до 11 лет; от 11 до 18 лет) и единая интегральная модель риска КЭО, включающая эндогенные, средовые и генетические факторы риска.

Теоретическая и практическая значимость работы

В настоящем исследовании впервые проведен комплексный анализ факторов риска КЭО у детей, что позволило систематизировать ключевые детерминанты заболевания и разработать научно обоснованные алгоритмы индивидуального прогноза развития ожирения.

Обнаружены новые паттерны, связывающие риск ожирения с социальными факторами, что открывает возможности развернутого скрининга детей из неполных семей и семей с высоким профессиональным статусом родителей при наличии наследственной предрасположенности к ожирению. Клинико-метаболические маркеры позволяют прогнозировать риск развития ожирения и его тяжесть.

Мониторинг ИМТ матери, исследование гормонов грудного молока и носительство полиморфизма rs9939609 гена FTO открывают новые пути персонализированной профилактики ожирения у потомства. Эти данные вошли в модель прогноза КЭО для детей раннего возраста.

Установлен вклад дефицита витамина D и полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR в развитие КЭО. Определены группы высокого риска дефицита витамина D, требующие его ранней коррекции, с учетом возраста, пола, физического развития и генотипов изученных полиморфизмов, к каковым относятся: дети с КЭО, генотипом AG полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR и ускоренными темпами роста в период пубертата. Для мальчиков и подростков в возрасте 12–17 лет с КЭО мониторинг витамина D рекомендуется каждые 3–6 месяцев. Предложены генотип-зависимые дозы витамина D: для генотипа AG полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR, ассоциированного с дефицитом витамина D, – 2000–4000 МЕ/сут, для генотипа GG (защитный эффект) данного полиморфизма – 1000–2000 МЕ/сут.

Установлена роль сочетанного влияния носительства аллеля A полиморфизма rs9939609 гена FTO, дефицита витамина D и сниженного уровня ИПФР-1 в крови в развитии КЭО у детей, а также роль полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ в регуляции уровня ИПФР-1.

Анализ комбинаций полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs2228570 (FokI) гена VDR с возрастом, полом, уровнем витамина D и ИПФР-1 позволил установить: у детей с генотипом AA rs9939609 до 12 лет отмечался самый низкий показатель ИПФР-1, что требует контроля роста; нелинейную зависимость (U-образная связь) витамина D и SDS ИМТ, при которой защита от ожирения для носителей генотипа AA rs9939609 наступает при уровне витамина D 20–25 нг/мл, для генотипа TT rs9939609 – при 15–20 нг/мл. Исходя из сочетаний генотипов изучаемых полиморфизмов, были рекомендованы сроки мониторинга уровня витамина D: каждые 3 месяца – для носителей сочетания генотипов TT rs9939609+AA/AG rs2228570; 6–12 месяцев – для носителей генотипа GG rs2228570 (FokI) гена VDR или нормального ИМТ.

Разработана интегральная система оценки генетического риска КЭО у детей на основе комбинации трех полиморфизмов (rs9939609 гена FTO, rs2228570 (FokI) гена VDR, rs266729 гена ADIPOQ) и уровня витамина D, ИПФР-1 в крови, с прогностической ценностью AUC > 0,75. Создана комплексная система оценки риска

КЭО, объединяющая социальные, анамнестические, клинические, гормональные, генетические факторы, с возраст-специфичными моделями и точностью прогноза, превышающего 0,85 по AUC.

Разработанные модели внедрены в клиническую практику для раннего выявления детей из групп риска и персонализированной профилактики КЭО (витамин D, генетический скрининг), оптимизации лечебных мероприятий и внедрения стандартов динамического наблюдения.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов, в которых всесторонне рассмотрены клинико-патогенетические аспекты КЭО у детей, коморбидная патология и осложнения, влияние витамина D на метаболизм жировой ткани, а также роль гормонов (лептина, грелина, адипонектина, ИПФР-1) и генетических факторов в развитии ожирения, включая связь ожирения с однонуклеотидными полиморфизмами генов FTO, ADIPOQ и гена рецептора витамина D.

В соответствии с поставленными целью и задачами был разработан дизайн исследования и сформированы репрезентативные группы наблюдения. При изложении материала был применен системный общенаучный подход и методы научного познания: анализ, сравнение, обобщение. Обследования проводились с применением клинико-анамнестических, общеклинических, биохимических, генетических, гормональных и инструментальных методов диагностики. Обработка полученных результатов осуществлялись современными методами математической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. К факторам риска КЭО относят: отягощенную наследственность по ожирению, сахарному диабету 2 типа; социальные факторы (высокая профессиональная занятость родителей, неполная семья), ускоренное физическое развитие в раннем возрасте и цереброваскулярные нарушения с цефалгией. Пик манифестации КЭО – 8 лет.

2. Весомое значение в развитие избыточной массы тела у детей раннего возраста вносит сочетание избытка МТ матери ($ИМТ \geq 26$), носительства матерью аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO и гормонального состава грудного молока: снижение ИПФР-1 и грелина, повышение лептина и адипонектина.

3. Значительный вклад в развитие КЭО у детей вносят: дефицит витамина D, аллель А полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR, а также факторы риска дефицита витамина D: скорость роста (>8 см/год), высокорослость (>95 -го перцентиля), мужской пол. В пубертатном периоде риск дефицита витамина D возрастает в 3,7 раза.

4. Существенную роль в развитии КЭО у детей играет дефицит витамина D и сниженный уровень ИПФР-1 в крови в сочетании с носительством аллеля А и генотипа АА полиморфизма rs9939609 гена FTO; носительство CG-генотипа полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ, ассоциированного с более низким уровнем ИПФР-1, а также комбинации полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs2228570 (FokI) гена VDR с возрастом, полом, уровнем витамина D и ИПФР-1.

5. На основании ключевых факторов риска развития КЭО – средовых, эндогенных и генетических – разработаны модели персонализированного прогноза риска раннего развития КЭО у детей и алгоритм индивидуальной профилактики дефицита витамина D у детей с КЭО.

Достоверность выводов и рекомендаций

Достоверность работы подтверждается достаточной выборкой больных, обширным первичным материалом, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов статистической обработки информации.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках комплексной научно-исследовательской работы кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии «Индивидуализированная программа выявления риска развития и профилактики ожирения у детей в современных условиях» (РК 387.01).

Внедрение результатов исследований в практику

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, а также кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, что подтверждено соответствующими актами внедрения. Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, интегрированы в учебно-методические материалы, используемые при обучении студентов, ординаторов и врачей, проходящих циклы повышения квалификации. Результаты работы применяются в практической деятельности ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 1» и ООО «Жизненное начало», что документально подтверждено актами внедрения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы включают оптимизацию практических принципов ведения детей с хроническими болезнями, нарушениями обмена веществ с использованием искусственного интеллекта и нейросетей, что соответствует пунктам 3, 5, 7 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на: VI Всероссийском научном форуме «РеаСпоМед 2006» (Москва, 2006 г.), научно-практической конференции «Медицина», «Физиотерапия, бальнеология и реабилитация», (Москва, 2008 г.), Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2010 г.), XXIV Конгрессе педиатров России (Москва, 2022 г.), XXIV Конгрессе Союза педиатров России с международным участием (Москва, 2023 г.), научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2023 г.), Международном конгрессе «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка» (Москва, 2023 г.), XVIII Всероссийском форуме «Здоровое питание и нутриционная поддержка: медицина, образование, инновационные технологии» (Санкт-Петербург, 2023 г.), Втором Всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения (Москва, 2023 г.), XXV Конгрессе педиатров России с международным участием (Москва, 2024 г.), XVII Всероссийской научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2024» (Санкт-Петербург, 2024 г.), межрегиональной научно-практической конференции «X Апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель» (Архангельск, 2024 г.), XXIII Межрегиональная научно-практическая конференция «Лекарство и здоровье чело-

века» (Астрахань, 2024), IX Всероссийском форуме «Современная педиатрия – белые ночи – 2024». (С-Петербург, 2024 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, приуроченной к 80-летию юбилею и памяти российского ученого-генетика Иванова Владимира Петровича (Курск, 2024 г.), конференции «Вычислительная биология и интеллект для персонализированной медицины - 2024» (Москва, 2024), XIX Всероссийском форуме с международным участием «Здоровое питание и нутриционная поддержка: медицина, образование, инновационные технологии» (Санкт-Петербург, 2024 г.), межрегиональной научно-практической конференции «X Апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель» (Архангельск, 2025 г.), XVII Всероссийском Форуме «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (С-Петербург, 2025 г.), XXVII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Москва, 2026 г.) и обсуждены на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад в исследование

Личный вклад диссертанта в представленном исследовании: непосредственное участие в создании дизайна исследования; анализе литературы по изучаемой теме; отборе детей и матерей с формированием групп для исследования на основании критериев включения/исключения; клиническом обследовании пациентов в областной детской больнице, перинатальном центре, детских поликлиниках; организации и проведении комплексных исследований детей с ожирением и избыточной массой тела; выкопировке данных медицинской документации; статистической обработке полученных данных с оформлением результатов диссертационного исследования, формулированием основных научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Результаты исследования опубликованы автором в научных журналах и внедрены в клиническую практику детских лечебных учреждений города Астрахани, в учебный процесс при обучении ординаторов и врачей, проходящих циклы повышения квалификации в Астраханском государственном медицинском университете.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 55 научных работ, в том числе 16 работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней, и один патент на изобретение № 2850111 (заявка № 2025101643, дата государственной регистрации в Госреестре изобретений РФ от 05 ноября 2025 г).

Объем и структура диссертации

Текст диссертационного исследования изложен на 354 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 61 рисунком, 129 таблицами и 8 клиническими примерами. Работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, материалов и методов исследования, шести глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы представлен 595 источниками, из которых 270 – российских и 325 – иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология ожирения: современный глобальный и российский контекст

Ожирение является глобальной медико-социальной проблемой, приобретшей масштабы пандемии [477]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за период 1975-2016 гг. распространенность ожирения среди взрослого населения увеличилась в 138 раз, а общее число лиц с ИзМТ и ожирением достигло 2,1 миллиарда человек к 2018 году [46; 48; 575]. За тот же временной период, с 1990 по 2022 год, показатель ожирения среди взрослого населения вырос более чем вдвое, а среди детей 5-19 лет – в четыре раза [47; 51].

Согласно последним данным, ожирение диагностировано у более чем 1 миллиарда человек в мире, при этом избыточную массу тела имеют 43% взрослого населения. Отмечается тревожная тенденция: число лиц с ожирением уже превышает количество людей с пониженной массой тела. В период с 2016 по 2020 годы 39-41 миллион детей в возрасте до 5 лет имели избыточную МТ или ожирение, а в возрастной группе 5-19 лет этот показатель достигал 340 миллионов [53; 142; 143].

Географическими особенностями эпидемиологии ожирения является то, что треть всех случаев ожирения у детей и подростков приходится на пять стран: США, Китай, Бразилия, Индия и Россия. Среди экономически развитых стран лидирующее положение занимают США [476]. Высокая распространенность ожирения отмечается среди детей мигрантов в странах Северной Европы (Дания, Швеция, Норвегия) [339]. В период 2018-2022 гг. среди европейских подростков из семей с низким доходом распространенность ожирения увеличилась с 21% до 23%. Установлены гендерные различия: ИзМТ и ожирение преобладают у мальчиков – 27% (девочки – 17%) [49]. Значительный рост детского ожирения отмечается в странах с низким и средним уровнем дохода, например, в Китае [587]. В странах Восточной

Европы, Российской Федерации и Турции гендерная распространенность следующая: мальчики: 14,4-19,2%, девочки: 11,8-17,6% [303]. Пандемия COVID-19 усугубила ситуацию: по данным ВОЗ, она способствовала росту ИзМТ и ожирения в Европе, где в настоящее время ожирением страдают 59% взрослого населения, с преобладанием среди мужчин [318; 480; 500].

Такая же неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации, где ожирение среди взрослых составляет 55,5% [3; 254]; у детей: мальчики – 30%, девочки – 26% [254]. В 2020 году численность детей с ожирением составила 1318 случаев на 100 тыс. населения, подростков – 3075 случаев на 100 тыс. населения; среднегодовой темп прироста заболеваемости у детей 9%, подростков – 7,6% [130; 131; 137]. За период 2010-2022 гг. заболеваемость выросла у детей до 14 лет в 1,5 раза (с 69,2 до 108,9 тыс. случаев), среди подростков 15-17 лет – в 2 раза (с 21,4 до 40,2 тыс. случаев) [94]. В Московской области (2022 г. в сравнении с 2012 г.) заболеваемость увеличилась в среднем на 4,0% [33].

Социально-экономическими детерминантами роста ИзМТ и ожирения являются урбанизация и экономические факторы. В странах с низким и средним уровнем дохода, особенно в городах, отмечается наибольший рост ожирения [142; 143; 471]. Ключевые факторы риска: ограниченная доступность здорового питания, недостаточная физическая активность, низкий уровень образования населения, преобладание дешевых продуктов с высоким содержанием жиров, сахаров и соли, высокой энергетической плотностью, низкой пищевой ценностью, дефицитом микронутриентов и гиподинамия [74; 75; 317]. Имеет большое значение уровень образования и профессиональная занятость родителей. Современное исследование демонстрирует преобладание ожирения у детей из семей с низким уровнем образования родителей [50]. Росту ожирения среди детского населения способствует увеличение доли работающих женщин [422; 455; 594; 495], так как в данном случае играет роль такой фактор, как снижение родительского контроля за питанием и физической активностью детей [332], замена домашней еды на использование в питании у детей полуфабрикатов и фастфуда [328]. Важную роль в развитии ожирения у детей

играют психологические факторы, особенности внутрисемейных отношений: доминирование матери в семье [89, 103], нарушение эмоционального общения [114; 130], использование пищи как инструмента поощрения [152].

1.2. Этиопатогенетические аспекты конституционально-экзогенного ожирения

Первичным патогенетическим фактором КЭО является положительный энергетический баланс, характеризующийся превышением калорийности рациона над энергетическими потребностями организма [72; 116; 202; 210; 246]. Кроме того, современные исследования подчеркивают значимость генетической предрасположенности в развитии простого ожирения, что подтверждается многочисленными геномными исследованиями последних лет [261; 361; 521].

Особого внимания заслуживают перинатальные факторы риска, например, влияние материнского метаболического статуса на развитие ожирения у потомства. Как показывают ранее проведенные исследования, ИзМТ матери во время беременности оказывает долгосрочное влияние на метаболическое здоровье ребенка [105; 238]. Установлено, что ожирение I степени у беременных ассоциировано с 2,5-кратным повышением риска макросомии плода [220], а чрезмерная прибавка МТ во время беременности (>7 кг к 20 неделе гестации) увеличивает вероятность развития ИзМТ у ребенка к 16 годам [407; 425]. Выявлен ряд корреляций высокого ИМТ матери: с повышенным ИМТ потомства [253; 314], увеличением окружности талии, артериальной гипертензией [359], а также дислипидемией в возрасте 32 лет [389].

Международный консенсус от 2023 года подчеркивает необходимость пересмотра диагностики ожирения у детей с акцентом на возраст-специфичные метаболические маркеры, динамику роста и ранние признаки коморбидностей, предлагая отказаться от исключительной роли ИМТ-центиля в пользу комплексной оценки дисфункции жировой ткани, сделав ключевые акценты на возрастных особенно-

стях диагностики, критики ИМТ-центилей как изолированного критерия, приоритете метаболических и динамических показателей, ранней профилактики осложнений [513].

1.3. Осложнения ожирения: системное воздействие на организм и коморбидные состояния

Ожирение вызывает системные патологические изменения, затрагивающие практически все органы. Как продемонстрировали многочисленные исследования [57; 68; 93], ИзМТ провоцирует развитие тяжелых хронических заболеваний уже в детском возрасте [174; 208; 214]. Согласно современным данным, ожирение ассоциировано с более чем 200 коморбидными состояниями [213; 31; 186]. Особую тревогу вызывает прогрессивный характер этих изменений, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения патогенеза КЭО.

К поражениям со стороны сердечно-сосудистой системы можно отнести дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ) [481], ишемическую болезнь сердца [11; 162; 287], микроциркуляторные нарушения [429; 448; 469; 479]. Парадоксально, что холестерин, являясь важным компонентом клеточных мембран и предшественником стероидных гормонов [162], при избыточной концентрации становится фактором риска атеросклероза [219; 232]. Гиперурикемия – четвертый по значимости метаболический маркер после гипертензии, гипергликемии, дислипидемии [423; 438], который ассоциирован с уролитиазом [127], кардиоваскулярным риском [82; 217] и повышенной смертностью (при уровне $>5,6$ мг/дл) [83; 168; 561]. Патогенетические механизмы гиперурикемии – это нарушение функции эндотелия – активация тромбоцитов [245] и окислительный стресс [250; 256].

Ожирение находится в тесной патогенетической связи с метаболическим синдромом (МС), который представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий абдоминальный тип ожирения, который зачастую является

первоначальным диагностическим признаком МС [90; 310; 562], инсулинорезистентность [413; 439; 456], нарушения в системе гемостаза и признаки хронического субклинического воспаления. Тем не менее, продолжается изучение клинических и лабораторных маркеров с учетом возрастных и гендерных различий с целью раннего прогнозирования МС [30; 321; 369].

МС у подростков может протекать как с формированием артериальной гипертензии, так и с развитием СД2 [87; 102; 139]. В педиатрии наиболее значимые маркеры МС – окружность талии, липидный профиль, гликемические показатели [371; 505; 526]. Эпидемиологические данные последних лет свидетельствуют о том, что у 20% детей с ожирением устанавливаются нарушения углеводного обмена [176], предиабетические состояния [44]. Надо отметить, что ожирение увеличивает риск развития не только СД2, но и сахарного диабета 1 типа (СД1) [285; 456; 552]. По данным отечественного исследования, аутоиммунные маркеры поражения β -клеток поджелудочной железы выявляются у 46,6-55% детей с ожирением [214].

Осложнения ожирения могут протекать с вовлечением дыхательной системы и включают хроническую обструктивную болезнь легких, обструктивное апноэ сна и бронхиальную астму [110; 222; 239].

К патологическим изменениям со стороны пищеварительной системы при КЭО относят неалкогольную жировую болезнь печени - НАЖБП (новое название метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – МАЖБП [12]) – 88,3% случаев при ожирении [20; 377; 328], стеатоз поджелудочной железы – 43,3-88,3% [32; 64; 76; 531]. Развитие МАЖБП у подростков имеет стадийный характер с вовлечением генетических факторов [88; 119; 172; 173; 284]. Ранние факторы риска: гипертриглицеридемия, дислипидемия, поздние – инсулинорезистентность [340]. Патогенетические механизмы МАЖБП – это окислительный стресс, микроальбуминурия [409; 569], композиционные изменения [17]. Изучены генетические аспекты МАЖБП и доказана связь с генотипом С/Т полиморфизма rs8192678 гена PPARGC1A, установлен возраст дебюта, который в среднем составил $9,2 \pm 2,1$ лет

[18]. При ожирении также повышен риск острого панкреатита с осложнениями [200; 336] и рака поджелудочной железы [364; 365; 503].

Ожирение тесно связано с таким понятием, как репродуктивное здоровье. Для молодых мужчин с ожирением характерен андрогенный дефицит [73], гиперэстрогения и гинекомастия [166; 171]. КЭО ассоциируется с задержкой пубертата в 9 раз чаще у мальчиков [159; 194; 462] и преждевременным половым созреванием у девочек [522; 577; 578]. Универсально для всех детей с ожирением – нарушение пубертатного развития [70; 307; 444; 492; 525].

Для ожирения характерен комплекс изменений функции щитовидной железы вследствие гиперэстрогении, инсулинорезистентности, лептино-тиреоидной дисрегуляции [32; 149].

При ожирении высока вероятность развития «гломерулопатии, ассоциированной с ожирением» [35; 54] – это патологическое состояние относительной олигонефронии и внутриклубочковой гипертензии [240] с исходом в хроническую болезнь почек, протеинурию [35; 54].

Клиническими проявлениями нейрокогнитивных нарушений при ожирении являются головные боли, включая мигрень [345; 418; 440; 499; 533], инструментальными – идиопатическая внутричерепная гипертензия [41; 80; 95; 282] и изменения церебральной гемодинамики [126; 282]. Исследования подтверждают нарушения биоэлектрической активности мозга у детей с КЭО [5; 63; 234; 376]. Особенно повышена распространенность неврологических нарушений среди женщин с ожирением и МС [42].

Интерес ученых представляют иммунологические аспекты ожирения. Жировая ткань как эндокринный орган участвует в продукции адипокинов, секретирует провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL-6), фактора некроза опухоли – альфа (TNF- α), С-реактивного белка, ингибитора активатора профибринолизина (PAI-1), которые могут приводить к нарушению иммунного ответа [193; 293], повреждению эндотелия сосудов [560] и смещению равновесия между антикоагулянтами и прокоагулянтами в сторону последних [318], повышению восприимчивости

к инфекциям [225; 538], изменению микробиоты кишечника [98; 333; 496]: снижению Bacteroidetes и увеличению Firmicutes [465; 512].

Исследование Михалевой О. Г. и Боковой Т.А. (2024) демонстрирует у абсолютного большинства детей с ожирением клинические и лабораторные признаки дефицита железа, при этом, стандартный общеклинический анализ крови не всегда может показать наличие этого дефицита [146].

При ожирении нарушаются белковый обмен [243; 286; 356], мышечный метаболизм [362; 524] с развитием саркопенического ожирения [174; 322] и повышением вязкости крови (фибриногенемия) [97; 212; 249].

Хотя большинство метаболических осложнений манифестируют в подростковом возрасте, у части детей отмечаются ранние проявления (3-8 лет): нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, артериальная гипертензия, начальные признаки атеросклероза, а также, характерные для тяжелого ожирения, синдром обструктивного апноэ сна и ортопедическая патология (болезнь Бланта, вальгусная деформация коленных суставов, плоскостопие) [1; 49].

Ожирение формирует комплекс патологических циклов, например, кардио-метаболический – взаимоусиление ожирения и артериальной гипертензии [140; 171]; развитие НАЖБП (МАЗБП), которая сама становится фактором прогрессирования ожирения [67; 173; 252; 461; 595]; эндокринно-репродуктивный: гиперандрогения приводит к синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) [34; 272], а СПКЯ – к усугублению кардиометаболических нарушений [96; 128; 272]. Болевые циклы: ожирение влечет хронический болевой синдром (преимущественно опорно-двигательный аппарат и головная боль) [348], за ним следуют снижение физической активности и прогрессирование ожирения [427; 496].

Гипоталамическая дисфункция [230; 236; 298; 304] при ожирении требует дифференциальной диагностики с истинными гипоталамическими поражениями [351; 551]. По данным некоторых авторов, ожирение с розовыми стриями в период пубертата может встречаться у 46–80% [59; 268; 478], преимущественно у девочек [304] и, был период, когда патогенетические концепции отводили ключевую роль

патологии надпочечников [417; 484]. Гипоталамический синдром во взаимосвязи с КЭО [192; 257] отсутствует в современных классификациях детского ожирения [71; 181; 557; 558]. Истинная гипоталамическая дисфункция встречается редко и связана с опухолями ЦНС [493], лучевой терапией, травмами, РОХХАД-синдромом [523; 591];

Таким образом, КЭО представляет собой мультифакторное заболевание с комплексными патофизиологическими взаимосвязями, требующее междисциплинарного подхода к диагностике и лечению.

1.4. Влияние гормонов грудного молока на метаболическое программирование ребенка

Грудное молоко содержит комплекс биологически активных веществ, оказывающих долгосрочное влияние на метаболическое здоровье ребенка [305; 356; 482; 516; 533; 574]. Среди них особое значение имеет лептин – пептидный гормон, синтезируемый адипоцитами матери и транспортируемый в молоко [129; 585]. Концентрация в грудном молоке составляет 0,5-80 нг/мл, с пиком в первые 2 недели лактации. Основные функции лептина: регуляция центральных механизмов насыщения через гипоталамические рецепторы Ob-Rb (Leptin Receptor isoform b – рецептор лептина, изоформа b); ингибирование ключевой орексигенной NPY/AgRP-системы (NPY – Neuropeptide Y – стимулятор пищевого поведения, AgRP – Agouti-related Protein – антагонист меланокортиновых рецепторов (MC3R/MC4R) – усиливает чувство голода); активация POMC-нейронов (POMC – Proopiomelanocortin – проопиомеланокортин) дугообразного ядра [7; 166].

Грелин – 28-аминокислотный пептид, присутствующий в молоке в концентрации 50-150 пг/мл. Особенности его действия: стимуляция GH-секреции (Growth Hormone – гормон роста) через гипоталамические GHS-R1a (Ghrelin/Growth Hormone Secretagogue Receptor type 1a – рецептор грелина 1-го типа, вариант a),

активация мезолимбического дофаминового пути, модуляция кишечной микробиоты [129; 242; 288].

Адипонектин (АН) – 30 кДа белок, структурный гомолог коллагена VIII и X (1-3 мкг/мл в молоке). Эффекты АН – это активация AMPK-киназного каскада (AMP-activated protein kinase – АМФ-активируемая протеинкиназа), повышение чувствительности к инсулину, ингибирование печеночного глюконеогенеза [129; 137; 264; 572].

ИПФР-1 (7,6 кДа), концентрация в молоке варьирует от 0,5 до 30 нг/мл. ИПФР-1 участвует в активации PI3K/Akt (фосфоинозитид-3-киназа / Akt-киназа)-сигнального пути, регуляции дифференцировки адипоцитов, стимуляции пролиферации β -клеток [129, 201].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали влияние гормонов грудного молока на МТ детей раннего возраста [129; 427; 430; 494; 537; 574]. Так, дети, получавшие молоко с высоким лептином, имели меньший риск ожирения [487; 488].

Эксперимент на лабораторных мышах, получавших лептин-обогащенное молоко, показал снижение экспрессии NPY в гипоталамусе на 40%, повышение РОМС-мРНК в 2,3 раза, уменьшение прироста массы на 15-22% [487].

В основе влияния гормонов грудного молока на организм ребенка лежат молекулярные механизмы программирования метаболизма. Например, лептин участвует в эпигенетической регуляции, индуцируя метилирование промотора гена PPAR γ (регулирует экспрессию генов, отвечающих за поглощение глюкозы, накопление липидов и противовоспалительные пути), а АН снижает ацетилирование гистонов H3K9 в локусе FTO [137; 166; 264].

Установлены микробиомные взаимодействия гормонов грудного молока: грелин повышает относительное содержание Bacteroidetes, лептин снижает соотношение Firmicutes/Bacteroidetes на 21% [4].

На уровень гормонов грудного молока может влиять материнское ожирение, связанное с носительством определенного генотипа полиморфизма rs9939609 гена

FTO. Установлено, что матери – носители генотипа ТТ имели более высокую прибавку массы тела на этапе беременности. Грудное молоко этих матерей содержало более высокий уровень лептина и более низкий уровень ИПФР-1, что повлияло на более низкие показатели МТ потомства в период младенчества [260].

В последние годы предложены новые терапевтические подходы, такие как: обогащение смесей рекомбинантным адипонектином и микробиомная модуляция пробиотиками [25; 91; 235; 436]. Разрабатываются новые направления исследований – это персонализированные протоколы вскармливания и долгосрочное катамнестическое наблюдение [81; 223].

Гормоны грудного молока образуют интегрированную систему метаболического программирования, нарушения которой могут способствовать развитию ожирения. Понимание этих механизмов открывает новые возможности для профилактики.

1.5. Влияние витамина D на метаболизм жировой ткани

Витамин D представляет группу секостероидных соединений, обладающих гормоноподобной активностью [21, 22; 164, 231]. В организме человека основными формами являются: холекальциферол (D_3) - синтезируется в коже под действием УФ-излучения (290-315 нм) и поступает с животной пищей; эргокальциферол (D_2) – поступает исключительно с растительными продуктами [69; 101; 358]. Обе формы подвергаются последовательному гидроксилированию в печени с образованием 25(OH)D (кальцидиол) [112; 112; 299; 587] и в почках, где происходит преобразование в активный 1,25(OH) $_2$ D (кальцитриол) [175].

Витамин D осуществляет свои биологические эффекты посредством взаимодействия с ядерными VDR [390; 518]. Это приводит к активации транскрипции гена инсулиновых рецепторов с увеличением их количества без изменения аффинности [309; 349; 396], повышению чувствительности периферических рецепторов к инсулину через активацию рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором

дельта (PPAR- δ), а также регуляции внутриклеточного кальциевого гомеостаза, играющего ключевую роль в механизмах секреции и действия инсулина [451; 459; 517]. Эти молекулярные механизмы лежат в основе патогенеза таких заболеваний как СД2, ССЗ, НАЖБП (новый термин МАЖБП) [101; 119].

К негеномным путям метаболизма витамина D относят взаимодействие с мембранными рецепторами [187; 189; 193] и регуляцию кальциевых каналов [24; 188; 300]. Особое значение имеет его влияние на β -клетки поджелудочной железы (синтез инсулина) [106; 122; 266], адипоциты (липидный обмен), иммунные клетки (цитокиновая регуляция) [363; 504].

Установлены ключевые патогенетические механизмы взаимосвязи дефицита витамина D с ожирением [15; 21; 370]: провоспалительное состояние - индукция M1-фенотипа макрофагов [293; 415; 570], дисбаланс цитокинов (преобладание IL-6, TNF α) [273], развитие инсулинорезистентности [386; 387; 491]. К метаболическим нарушениям при дефиците витамина D относят снижение уровня адипонектина, гиперлептинемию и нарушение гомеостаза глюкозы [413; 414; 416].

Как показывают современное исследование, дефицит витамина D установлен у 95% детей школьного возраста [107]. Выявлена прямая корреляция дефицита с ИМТ [172], а максимальный риск гиповитаминоза D отмечается у подростков с SDS ИМТ $>+3$ [135; 158].

Несмотря на теоретическую предпосылку о прямой зависимости между массой тела и уровнем витамина D, наблюдаются обратные взаимоотношения. У пациентов с ожирением отмечается снижение уровня 25(OH)D [69; 297]. Основными причинами дефицита витамина D являются нарушение печеночного гидроксилирования при МАЖБП [19; 58; 299], депонирование в жировой ткани (снижение на 1,15% на единицу ИМТ) [386; 387; 491], дисрегуляция синтеза под действием лептина и IL-6 [547; 377]. Метаболическими последствиями дефицита витамина D становятся снижение уровня адипонектина и повышение провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8).

При тяжелых формах ожирения у детей выявлены наиболее низкие уровни витамина D [172]. Установлена прямая связь низких уровней D с нарушениями углеводного обмена [266] и инсулинорезистентностью [273; 379]. Дефицит витамина D ассоциирован с кардиометаболическими нарушениями [9; 160; 325], снижением минеральной плотности костей [10; 24; 85] и прогрессированием абдоминального ожирения [111; 122].

Таким образом, витамин D представляет собой ключевой регулятор метаболических процессов в жировой ткани [106; 160], что подтверждает его значение в патогенезе ожирения и связанных с ним осложнений [21; 101; 334].

1.6. Роль адипокинов и инсулиноподобного фактора роста-1 в патогенезе ожирения

Адипонектин: структура и функции. АН представляет собой полипептидный гормон (224 аминокислотных остатка), циркулирующий в крови в виде олигомерных комплексов (18 мономеров) [177; 209; 264]. Биологическая активность реализуется через два типа рецепторов: Adipo-R1 (преимущественно печеночная локализация). Adipo-R2 (мышечная ткань) [435]. Основные физиологические эффекты – активация АМР(аденозинмонофосфат)-зависимой протеинкиназы, приводящая к усилению инсулиновой чувствительности [435; 472; 473], регуляция метаболизма жирных кислот [547], стимуляция утилизации глюкозы периферическими тканями [233; 302], подавление печеночного глюконеогенеза [458] и ингибирование липолиза в адипоцитах [571]. Экспериментальные данные подтверждают ключевую роль АН в предотвращении жирового гепатоза, гестационного сахарного диабета [464; 565; 467].

Особенности регуляции при участии АН заключаются в том, что его концентрация обратно коррелирует с массой жировой ткани ($r = -0,62$, $p < 0,001$) [169; 541; 542]. Снижение продукции АН при ожирении представляет собой компенсаторный механизм, направленный на ограничение дальнейшего роста жировой ткани [397;

398; 436]. Установлены гендерные различия – уровень АН у женщин на 15-20% выше [233; 571]. Данный гормон играет особую роль в период беременности [105; 185], демонстрируя отрицательную корреляцию с массой материнского жира ($r=-0,42$, $p<0,01$), показателями инсулинорезистентности, уровнем гликемии и скоростью роста плода [536; 545; 571].

Для детского возраста характерны более высокие базальные уровни АН по сравнению с взрослыми, а в пубертатный период, напротив, существенное его снижение (на 35-40%). Изучена квантиль-зависимая экспрессивность на парах потомство-родитель: при низком уровне адипонектина ген ADIPOQ может влиять на него сильнее, а при высоком – почти не оказывать на него влияния или действовать иначе [576].

Установлены клинически значимые ассоциации между уровнем АН и патологическими состояниями или заболеваниями. При низком уровне АН возможны гинекологические нарушения - гиперандрогения у девочек ($\beta = -0,41$, $p = 0,003$) [343], преждевременное адренархе ($\beta=0,38$), овариальная дисфункция (OR 2,3; 95% ДИ 1,5-3,5), развитие СПКЯ и эндометриоза [199; 590]. С низким уровнем АН связывают метаболические осложнения ожирения и коморбидные заболевания: МС [39], СД2 [2; 102; 565], артериальную гипертензию (OR 1,8; 95% CI 1,2-2,7) [204], прогрессирование диабетической нефропатии (AUC 0,81) [78; 124]. Так, после экзогенного введения АН в эксперименте происходило восстановление почечной функции [373; 374; 404].

Лептин – гормон регулятор энергетического гомеостаза, его экспрессия происходит преимущественно в адипоцитах [350; 510; 531; 536]. Основные рецепторы: Ob-Rb (гипоталамус) [510; 531]. Физиологические функции лептина – это центральная регуляция пищевого поведения – подавление NPY/AgRP нейронов, регулирующих энергетический обмен и пищевое поведение, активация POMC-системы [302; 454]. Лептин участвует в репродуктивной функции: контроле пубертатного развития, регуляции фертильности [534; 545]. Лептин участвует в защите β -клеток от апоптоза [454; 302]. Периферические эффекты лептина – это иммуномодуляция

– влияние на дифференцировку Т-клеток, регуляция цитокинового профиля [211]. Лептин участвует в регуляции тиреоидной функции, в стресс-реакциях [96, 149]. Его клинические взаимосвязи основаны на прямой корреляции с МТ ($r=0,72$). Для ожирения характерна гиперлептинемия [43; 102; 258]. Исследование лептина имеет прогностическую ценность в неонатологии (AUC 0,84). С его уровнем связан прогноз осложнений и исходов у новорожденных детей при недоношенности, ЗВУР, гипотрофии, макросомии, бронхолегочной дисплазии и раннем неонатальном сепсисе [281; 337].

70% ИПФР-1 продуцируется в печени. Его синтез стимулируется СТГ, инсулином, эстрогенами и ингибируется кортикостероидами [360; 555]. К положительным метаболическим эффектам относят – усиление утилизации свободных жирных кислот, повышение чувствительности к инсулину [275], а к отрицательным – риск микрососудистых осложнений (OR 1,4) [323; 324; 388], стимуляция ангиогенеза [301; 490; 514; 543], связь с инсулинорезистентностью ($r=-0,51$) и сердечно-сосудистым риском (OR 1,8) [56; 88; 125]. Низкая концентрация ИПФР-1 ассоциируется с тяжелым прогнозом МС [290; 291; 420]. ИПФР-2 (соматомедин А) играет доминирующую роль в антенатальном периоде – влияет на имплантацию эмбриона, стимулирует рост [56; 113; 279] и увеличение массы плода в течение третьего триместра беременности [380; 546; 549]. Существуют разногласия относительно взаимосвязи между ИПФР-1 и ожирением у детей [398; 402; 431].

Выявлены клинические взаимосвязи между АН и лептином: гиперлептинемия приводит к снижению АН ($\beta=-0,33$) и влияет на АН в контексте когнитивных функций ($r=0,41$) [534; 540; 545; 547]. Лабораторные данные показывают тормозящее воздействие витамина D на лептин [416]. Также прослеживается обратная связь между ИМТ матери и уровнем ИПФР-1 плода ($r=-0,38$) [184; 183; 539]. При этом ожирение во время беременности повышает риск ЗВУР: снижение ИПФР-1 критично (OR 2,1) для роста плода [65].

Таким образом, дисбаланс адипокинов и факторов роста играет ключевую роль в патогенезе ожирения и его осложнений, что подтверждает необходимость их исследования в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

1.7. Генетические детерминанты ожирения: полиморфизмы генов FTO, ADIPOQ и гена VDR

Человеческий геном представляет собой последовательность из 3,1 миллиарда нуклеотидных пар (А, Т, G, С), вариации в которых – однонуклеотидные полиморфизмы – могут влиять на функцию генов [442; 501; 527]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что вклад генетических факторов в развитие большинства форм ожирения составляет 10-15% [179]. В настоящее время идентифицировано более 600 геномных локусов, ассоциированных с энергетическим метаболизмом, включая 50 генов-кандидатов и редкие моногенные варианты с выраженным фенотипическим эффектом [443, 446], среди которых особый интерес представляют: ген FTO (fat mass and obesity associated), ген ADIPOQ (кодирующий адипонектин) [366; 367; 411; 445].

Молекулярные характеристики полиморфизма rs9939609 гена FTO – место локализации гена на хромосоме 16q12.2, функция: α -кетоглутарат-зависимая диоксигеназа, наиболее исследованный SNP - rs9939609 (аллель Т заменен на аллель А) [13; 170; 190]. Механизмы действия данного полиморфизма – это гипоталамическая регуляция (центры голода/насыщения), усиление пищевого поведения (+15-20% калорийности рациона), снижение липолиза и энергозатрат [27; 259]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что риск ожирения при генотипе АА составляет ОР 2,4 (95% ДИ 1,9-3,1), генотипе АТ – ОР 1,67 (95% ДИ 1,3-2,1) [259; 262; 443]. Носители одного аллеля А демонстрируют прирост МТ в среднем на 1,2 кг, носители АА – на 3,0 кг больше по сравнению с генотипом ТТ [154; 361; 342; 445]. Указанный фенотипический эффект объясняется модификацией передачи

грелиновых сигналов, реорганизацией церебральных функций, участвующих в регуляции пищевого поведения [432]. Эти данные подтверждают необходимость учета генетической составляющей, например, при профилактике рецидивов ожирения [315; 405].

Многочисленные зарубежные исследования подтвердили ассоциацию полиморфизмов гена FTO с ожирением и метаболическими нарушениями в различных этнических группах. Данная зависимость была продемонстрирована в азиатской популяции, включая исследования среди китайских детей, подростков и взрослых [566; 580; 586; 587; 588], а также у взрослых корейцев [411; 486; 489]; в латиноамериканских группах: у мексиканских детей [447], чилийских детей, подростков и взрослых [313; 355; 474; 554], у бразильских школьников [506], коренного населения майя [563]; в ближневосточных и южноазиатских популяциях: у индийских детей [331], населения Израиля [319], в иракской популяции [582], у иранских детей, подростков и взрослых [347; 406; 511; 519]; в группах с эндокринно-метаболическими нарушениями, включая детей с СД1 [463; 579] и взрослых с СД2 [283; 567].

Частота регистрации аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO в европейской популяции составляет 46-51%, у азиатов – 16% [262; 274], в РФ частота встречаемости генотипов составляет в %: АА – 17,5, АТ – 46,4, ТТ – 36,1 [13; 61; 170; 248]. Выявлены клинические проявления ожирения при носительстве полиморфизма rs9939609 гена FTO с учетом этноса: накопление висцерального жира у представителей турецкой популяции [274], центральное ожирение - у граждан Ирана [457], половой дисморфизм – у португальских девочек [453]. Полиморфизм rs9939609 гена FTO клинически ассоциируется с МС: абдоминальным ожирением ($\beta=+2,1$ кг/м²), гипергликемией (ОР 1,8), СД2 (ОР 1,45) [105; 154; 271] и дислипидемией [248; 295]. Для данного полиморфизма характерны нейробиологические изменения: увеличение объема прилежащего ядра на МРТ [548], нарушение дофаминергической передачи и сопровождение дефицитом витамина D ($r=-0.23$) [443; 446; 520], а также онкологические риски, особенно, рак молочной железы – ОР 1,3 [344; 353; 368; 403; 442].

Место локализации гена ADIPOQ – на 3q27 хромосоме; основные полиморфизмы: rs266729 (C/G), rs2241766 (T/G), rs1501299 [235; 343; 354]. Функциональные последствия rs266729 (G/G) – это повышенная МТ (+3,2 кг) и нарушенная гликемия натощак (+0,8 ммоль/л), снижение чувствительность к инсулину [151; 338], эффект от rs266729 (C/G) – снижение уровня АН на 15-20% [502], риск МС (ОР 1,8) [341; 553], патологии органов пищеварения [209], ассоциация с гестационным сахарным диабетом [289; 466]; rs2241766 – риск СД2 (ОР 1,5) [393; 589], связь с СПКЯ [278]; rs1501299 – предиктор диабетической нефропатии [426].

Выявлены этнические особенности полиморфизмов этого гена. Так, аллель G (rs266729) регистрируется у 33-41% населения в европейских популяциях, а кардиометаболические риски характерны для азиатской популяции [366; 553].

В международных исследованиях при участии многих стран были установлены клинические корреляции данного полиморфизма с кардиометаболическими рисками [296] – прогрессирующим ожирением [372; 382, 466; 482; 507], МС (AUC 0,72) [38; 191; 221], СД2 [247; 381; 395], ишемической болезнью сердца (ИБС) [11], диабетической нефропатией [26; 441], а также с онкологическими рисками – колоректальным раком (ОР 1,8) [79] и раком молочной железы [276].

Известно, что рецепторы витамина D кодируются одноименным геном VDR. Установлена экспрессия гена VDR практически во всех тканях организма человека [175; 237; 308; 334]. Молекулярные эффекты полиморфизма FokI (rs2228570) гена VDR проявляются ассоциацией генотипа GG с защитой от остеопороза и повышенным риском ССЗ [312; 378; 392], генотипа AA – с дефицитом витамина D ($p < 0,01$) и аутоиммунными заболеваниями [28; 550]. Установлены взаимодействия разных генотипов гена VDR с витамином D ($r = 0,42$) [28; 412; 419] и их влияние на эффективность терапии витамином D [291; 349; 390]. Так, при генотипе GG наблюдается лучший статус витамина D и защита от остеопороза, при генотипе AA – менее эффективная утилизация витамина D и выше риск ожирения у детей ($p = 0,03$) [277].

Многочисленные исследования подтвердили значимую связь полиморфизма FokI (rs2228570) гена VDR с широким спектром патологических состояний. К метаболическим и костным нарушениям можно отнести остеопороз (OR 1,8; 95% ДИ 1,4-2,3) [132; 134; 401], уролитиаз [308], почечную остеодистрофию [133]. Установлена связь с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями: псориазом ($\beta=0,35$), системной красной волчанкой (AUC 0,72) [449], ревматоидным артритом [408], воспалительными заболеваниями кишечника [133]; неврологическими расстройствами: рассеянным склерозом (OR 1,6) [468], расстройствами аутистического спектра ($\beta=0,41$) [326, 375], болезнью Паркинсона [133]; гематологическими заболеваниями: тромбоцитопенической пурпурой [40], тромбофилией [133]; онкологическим риском: раком молочной железы [460]; кардиометаболическими рисками: СД1 (RR 1,9) [498], артериальной гипертензией ($\beta=0,33$) [530], морбидным ожирением (OR 2,4) [485] и другими состояниями: витилиго ($p<0,01$) [584], бронхиальной астмой у детей (OR 1,7) [196], височно-нижнечелюстными дисфункциями [581].

Установлены этнические особенности влияния rs2228570 гена VDR – вариабельность ассоциаций в разных популяциях: у европейцев – это защита от остеопороза, но риск ССЗ, у азиатов – выраженный риск СД2, у африканцев – меньшее влияние на костную систему и отсутствие связи с ССЗ [14; 308].

Полиморфизм FokI гена VDR представляет собой важный генетический маркер многофакторных заболеваний, требующий учета в персонализированных подходах к диагностике и профилактике.

1.8. Эффект-модифицирующее взаимодействие полиморфизмов FTO, VDR, ADIPOQ и их роль в формировании ожирения

В настоящее время представляет интерес изучение эффект-модифицирующего влияния генетического фона. Связь между определенным генетическим вариантом и конкретным признаком или заболеванием может меняться в зависимости

от других генетических особенностей индивида или популяции [329; 568]. Анализ только одного полиморфизма без учета других генов может дать неполную картину.

Существуют немногочисленные работы, посвященные изучению взаимодействия между полиморфизмами генов FTO, VDR, ADIPOQ, уровнем витамина D в контексте метаболизма, ожирения и дефицита витамина D. Есть данные, что аллель А полиморфизма rs9939609 гена FTO ассоциирован с ожирением, нарушением психического здоровья и пищевого поведения, но эффект зависит от уровня витамина D. Выше риск ожирения у носителей AA-генотипа данного полиморфизма при дефиците витамина D [457].

Установлено, что полиморфизмы гена VDR влияют на эффекты от приёма витамина D: вариантный аллель (Tt+tt) полиморфизма TaqI (rs731236) и генотип FF полиморфизма FokI (rs10735810) были связаны с лучшим ответом на приём витамина D [556]. Статистически значимое повышение риска недостаточности витамина D отмечено у детей с сочетанием генотипа TC полиморфизма TaqI (rs731236) + генотипа TT полиморфизма FokI (rs10735810) гена VDR [45].

Изучено взаимодействие полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs2228570 (FokI) гена VDR у жителей Крайнего Севера России. Была выявлена статистически значимая связь аллеля С rs2228570 и генотипа AA rs9939609 с дефицитом витамина D [190].

Установлено, что генетический риск метаболического синдрома значимо связан с комбинацией аллельных вариантов трех полиморфизмов: rs1799883 гена FABP2 (Fat Acid-Binding Protein 2), кодирующего белок, который участвует в связывании и транспорте жирных кислот в кишечнике; rs1501299 гена ADIPOQ; rs5065 гена ANP (Atrial Natriuretic Peptide, или предсердный натрийуретический пептид) [426].

Анализ взаимосвязи полиморфизмов генов рецептора брадикинина (BDKRB2 ins/del(9b)), химазы (CMA1/B 1903A>G) и rs9939609 (ген FTO) в детской

и подростковой популяции выявил шестнадцать сочетанных генотипов, связанных с повышенным риском ожирения [37].

Клинические перспективы исследования полиморфизмов – это диагностика генетического риск-скоринга (FTO+ADIPOQ+VDR) и создание персонализированных предиктивных моделей, нутригенетические подходы к терапии и таргетные вмешательства. Комбинация полиморфизмов FTO, ADIPOQ и VDR формирует генетическую предрасположенность к ожирению, требующую дальнейшего изучения в рамках прецизионной медицины (precision medicine).

Представленные данные подчеркивают необходимость комплексного анализа генетических и эпигенетических факторов риска конституционально-экзогенного ожирения, особенно в контексте раннего метаболического программирования. Недостаточная изученность взаимодействий между генетическими вариантами и факторами окружающей среды определяет актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Организация и базы исследования. Исследование проводили на базах следующих учреждений: кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени Н. Н. Силищевой» (ОДКБ); Областного перинатального центра ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» (ОПЦ АМОКБ); ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 1» (ДГП № 1) г. Астрахани; ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Дизайн исследования. Настоящая работа представляет собой наблюдательное (обсервационное) комбинированное исследование, включающее три подхода: когортное ретроспективное, когортное проспективное и кросс-секционное (поперечное). В исследовании приняли участие 602 ребенка в возрасте от 0 до 18 лет и 100 матерей, проживающих на территории Астраханской области. Исследование состоит из трех разделов, каждый из которых имеет свои задачи и группы участников.

Первый раздел (ретроспективный) – изучение клинических и параклинических признаков КЭО у детей с учетом коморбидной патологии.

Второй раздел – изучение влияния материнского ожирения, гормонов грудного молока (лептина, грелина, адипонектина, ИПФР-1) и носительства полиморфизма rs9939609 гена FTO на физическое развитие детей раннего возраста.

Третий раздел – изучение влияния SNP rs9939609 гена FTO, rs266729 гена ADIPOQ, полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR, уровня 25(OH)D и ИПФР-1 на развитие КЭО в когорте детей школьного возраста.

Этическое одобрение: проведение исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (протокол от 22.02.2023 г., № 7). Все

участники (или их законные представители) дали информированное согласие на участие в исследовании.

2.1. Характеристика групп наблюдения

Первый раздел (ретроспективный). Формирование групп: основная группа детей, в которую были включены дети с ИзМТ (SDS ИМТ: $>+1,0 - <+2,0$) и КЭО (SDS ИМТ: $+2,0 - +4,5$), $n=186$; контрольная группа детей – здоровые дети (SDS ИМТ: $>-1,0 - <+1,0$), $n=186$. Основная группа и группа контроля были сопоставимы по возрасту (средний возраст 12,6 лет и 12,5 лет соответственно), девочек (12,7 и 12,8 лет), мальчиков (12,5 и 12,2), численность подростков составила – 30,6% и 34,9% соответственно.

Все дети и подростки, включенные в исследование, были обследованы на клинической базе ГБУЗ АО «ОДКБ имени Н.Н. Силищевой» г. Астрахани. Распределение детей основной группы по возрастным периодам представлено в таблице 1, по подгруппам сравнения в зависимости от значений SDS ИМТ – в таблице 2.

Таблица 1 – Распределение детей по возрастным группам

Возраст, годы	Основная группа ($n=186$)	Контрольная группа ($n=186$)
от 1 до 3 лет	0	1 (0,6%)
от 3 до 7 лет	7 (3,8%)	19 (10,2%)
от 7 до 11 лет	46 (24,7%)	21 (11,3%)
от 11 до 15 лет	76 (40,9%)	80 (43,0%)
от 15 до 18 лет	57 (30,6%)	65 (34,9%)
Итого	186 (100%)	186 (100%)

Внутри основной группы были выделены 5 подгрупп: дети с ИзМТ и ожирением различной степени тяжести согласно классификации и клиническим рекомендациям 2025 г. [109].

Таблица 2 – Дети с ИзМТ и ожирением различной степени тяжести

Степень ожирения*	Количество детей	Медиана SDS ИМТ
ИзМТ	37	+1,5
Ожирение I степени	57	+2,3
Ожирение II степени	49	+2,75
Ожирение III степени	31	+3,4
Морбидное ожирение	12	+4,0

Примечание: * – степени ожирения изложены в классификации КЭО [71; 72]

Первый раздел включал анализ медицинской документации: «Историй развития ребенка» (ф.112/у), «Медицинских карт стационарного больного» (ф.003/у), «Контрольных карт диспансерного наблюдения» (ф.030/у) за период 1998-2020гг.; использование региональной информационно-аналитической системы (РИАМС) «ПроМед»; внесение данных в специально разработанные карты. Критериями включения пациентов в основную группу детей с ИзМТ и КЭО являлись: возраст от 0 до 18 лет, ИМТ для ИзМТ – $\geq +1$ – $< +2$ SDS, для ожирения – $\geq +2$ SDS с учетом пола и возраста. Диагноз КЭО документально верифицировался эндокринологом согласно стандартам, критериям ВОЗ и российским клиническим рекомендациям.

Критериями невключения являлись: ожирение вследствие других эндокринных заболеваний (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипопитуитаризм и другие виды), ожирение вследствие объемных процессов в гипоталамо-гипофизарной области, моногенное ожирение – вследствие генетических синдромов (синдром Прадера–Вилли, Барде–Бидля, Альстрема, Дауна и другие), а также дети, у которых в медицинской документации есть указание на то, что они получают гормональную терапию, терапию по основному и сопутствующим заболеваниям, имеющие острые заболевания и обострение хронических заболеваний.

Второй раздел. Сформированы две когорты пар «мать-дитя»: группа исследования «И» (n=48) – матери с ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² (ИзМТ и ожирение) и их дети; группа контроля «К» (n=52) – матери с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м²) и их дети. Основные параметры матерей представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Основные параметры матерей

Группа	n	Возраст, лет	Рост, см	МТ, кг	ИМТ, кг/м ²
«И»	40	30,0 ± 0,8 *	164,3 ± 1,1	99,2 ± 2,8 *	34,0 ± 0,5 *
«К»	52	27,7 ± 0,7	164,9 ± 0,9	74,2 ± 2,0	23,1 ± 0,5

Примечание:* – статистически значимые различия по сравнению с группой без ожирения (p<0,05)

Особенности: матери родоразрешены в ОПЦ АМОКБ г. Астрахани. Пробы грудного молока собирались на 10-14 день лактации. Исследование концентраций лептина, грелина, адипонектина и ИПФР-1 в грудном молоке (использован метод иммуноферментного анализа – ИФА) и генетическое исследование SNP rs9939609 гена FTO в биологическом материале матерей (на образцах буккального эпителия) проводилось в федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»). Критерии соответствия. Критерии включения общие для группы контроля (группа «К») и исследования (группа «И»). Критерии включения в исследование кормящих женщин: матери группы «К» с ИМТ 24,9–18,5 кг/м², группа «И» – > 24,9 кг/м² до беременности и в период беременности (II–III семестр), давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании;

- одноплодная беременность;
- родоразрешение через естественные родовые пути в срок 37–42 недели;
- исключительно грудное вскармливание в течение первых 4 месяцев, затем до 1 года вскармливание с преобладанием грудного молока и введением возрастного прикорма;

- отсутствие приема лекарственных препаратов в связи с заболеванием.

Критерии невключения в исследование кормящих женщин:

- отсутствие информированного согласия;
- операции на груди матери и пирсинг;
- мастит в послеродовом периоде и другие гнойно-септические заболевания;

- тяжелое состояние и обострение хронических заболеваний;
- органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников (по данным магнитно-резонансной, компьютерной томографии).

Критерии включения в исследование детей:

- морфологически и функционально зрелые доношенные новорожденные дети (по шкале Ballard Score) [470];
- новорожденные дети по комплексной оценке состояния здоровья, входящие в 1-ю и 2-ю группу.

Критерии невключения в исследование детей: новорожденные дети с подозрениями на заболевания (инфекционные и неинфекционные);

- новорожденные дети с аномалиями и пороками развития;
- наследственная патология по данным неонатального скрининга;
- родовая травма, гемолитическая болезнь и другие заболевания периода новорожденности. В рамках второго раздела исследования проводились: ежемесячные телефонные опросы родителей по динамике развития детей; выкопировка из «Истории родов» (ф.096/у); «Истории развития новорожденного» (ф.097/у); «Обменной карты родильного дома, родильного отделения, больницы» (ф.113/у), работа в РИАМС «ПроМед». Антропометрия детей (масса тела, рост, расчет ИМТ, SDS ИМТ) проводилась ежемесячно в течение первого года жизни и ежегодно до достижения 3 лет. Для стандартизации использовались Z-score (SDS) ИМТ в соответствии со стандартами ВОЗ: у новорожденных детей использовалась шкала INTERGROWTH-21 (<https://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/>), начиная со второй недели жизни, дети оценивались по шкале Anthro [52]; ИМТ и ожирение у матерей верифицировались при ИМТ ≥ 25 кг/м².

Третий раздел. Формирование групп детей школьного возраста (13,1 [Q₁:11,6; Q₃:14,8] лет): группа КЭО (n=60): SDS ИМТ от $>+2,0$ до $+4,5$; группа сравнения (n=70): SDS ИМТ от $>-1,0$ до $<+1,0$. Данные группы детей обследованы также как в первом (ретроспективном) разделе, критерии включения и невключения анало-

гичны. Дополнительным обязательным критерием было отсутствие приема препаратов витамина D в течение не менее одного месяца до включения в исследование. Обследование пациентов в ОДКБ г. Астрахани сопровождалось внесением данных в специальные карты. Ожирение у детей верифицировалось с учетом международных критериев ВОЗ для возраста от 5 до 19 лет и пола ребенка [52; 166; 571]. Исследование (кровь): SNP rs9939609 гена FTO, rs266729 гена ADIPOQ, rs2228570 (FokI) гена VDR, уровня 25(OH)D, ИПФР-1 проводилось в лаборатории ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Соблюдение приказов и стандартов Минздрава РФ: обследование пациентов проведено в соответствии с современными Приказами и отраслевыми стандартами объема медицинской помощи больным с КЭО (ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" N 323-ФЗ от 21.11.2011 г. (последняя редакция), Приказ МЗ РФ №141н от 31.03.2017 г. «Об утверждении Порядка ведения Государственного реестра исследователей, осуществляющих клинические исследования биомедицинских клеточных продуктов», Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 677н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при ожирении» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.01.2013 N 26564), Приказ МЗ РФ № 908н от 12.11.2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология») с изменениями и дополнениями от 21 февраля 2020 г.).

2.2. Дизайн исследования и общая характеристика групп наблюдения

На рисунке 1 отражен дизайн настоящего исследования.

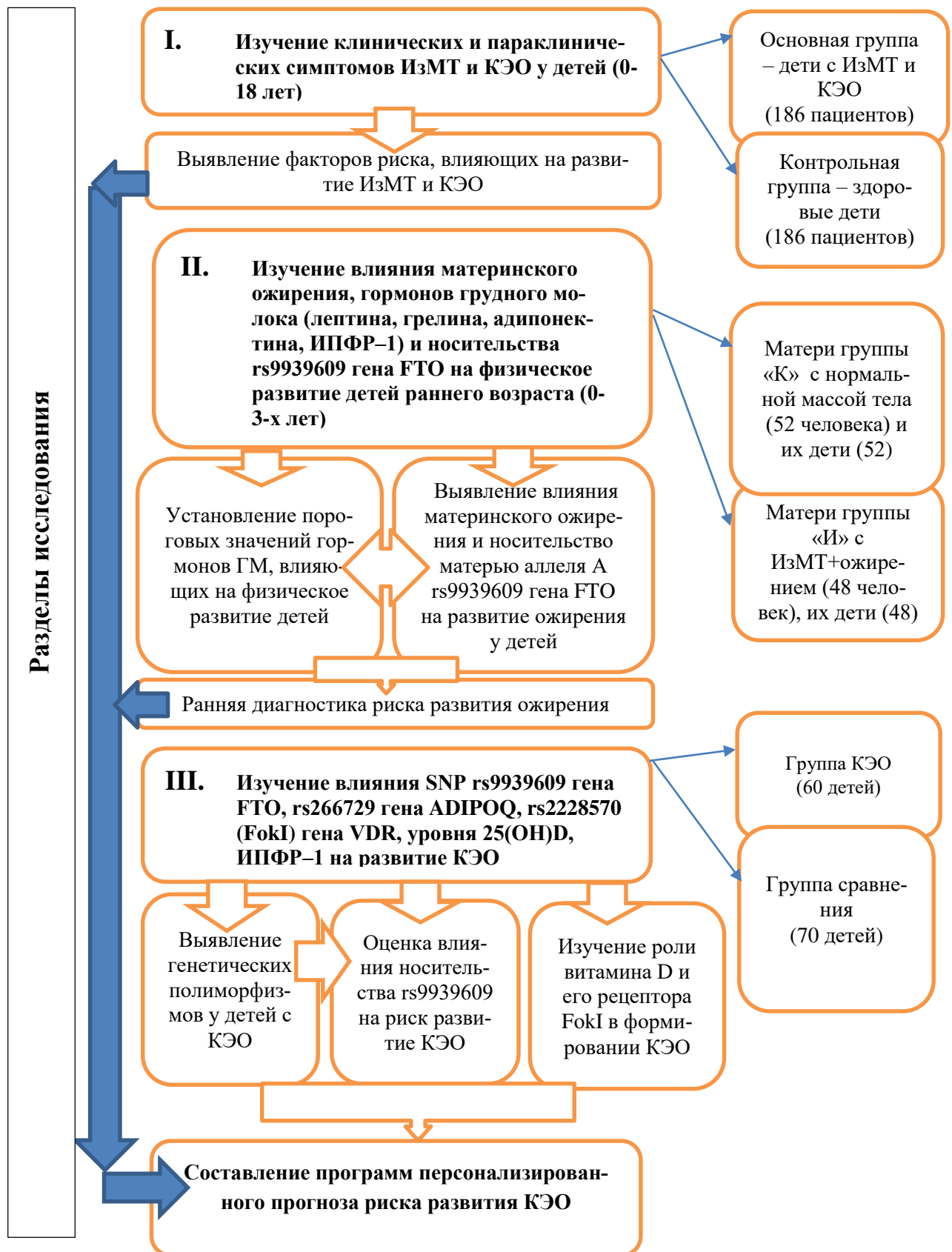


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.3. Объем и методы исследования групп наблюдения

2.3.1. Общеклинические методы исследования

Общеклинические методы исследования, отнесенные к ретроспективному анализу, проведены по стандартным методикам:

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи, микроальбумин в моче.
3. Биохимический анализ крови, включавший исследование общего холестерина (ОХС), липидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), бета-липопротеидов, мочевой кислоты (МК), общего белка (ОБ), глюкозы, креатинина, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ).

5. Инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печени, поджелудочной железы, почек), малого таза и мошонки (матки, яичников, тестикул), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиоскопия (ЭХО-КС), эхоэнцефалография (ЭХО-ЭГ), рентгенография черепа в боковой проекции (БРГЧ), электроэнцефалография (ЭЭГ), реоэнцефалография (РЕГ).

6. Консультации узких специалистов (детского эндокринолога, генетика, невролога, окулиста, оториноларинголога, кардиолога, клинического психолога, гинеколога, стоматолога).

7. ИМТ детей и матерей рассчитывали путем деления МТ в кг на рост в метрах²:
$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}.$$

8. Для определения SDS ИМТ у детей в возрасте до 2-х недель жизни использовались шкала INTERGROWTH-21, старше 2-х недель – данные ВОЗ по нормативным значениям роста и МТ в виде таблиц и кривых для 0-5-ти лет и 5-19 лет [52], программные средства ВОЗ Anthro и Anthro+.

9. Оценка полового развития проводилась согласно стадиям по Tanner.

Контакт с участниками исследования – матерями и их детьми из ОПЦ (второй раздел исследования), детьми из ОДКБ (третий раздел исследования) складывался из опроса, осмотра, физикального и лабораторного исследований (генетического, гормонального).

Антропометрическое обследование (измерение длины тела/роста и МТ) в возрасте до 18 месяцев проводилось с использованием электронных весов-ростометров ВЭНд-01 Малыш 15-С-5-И-Рэ-А», старше 18 месяцев – «РЭС ВМЭН-150-50/100-Д1-А».

2.3.2. Специальные методы исследования

Исследование гормонов грудного молока

Пробы грудного молока собирали на 10-14 день, лактации путем сцеживания средней порции молока во время утреннего кормления с последующим немедленным замораживанием при -20°C , и транспортировкой в специальных контейнерах в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» для исследования уровня гормонально-активных белков.

Исследования лептина, грелина, ИПФР-1 и адипонектина проводили в сыворотке грудного молока, полученной путем его центрифугирования в течение 15 минут при 1200g на центрифуге ThermoFisherScientific SL 16R при 4°C . Отобранную сыворотку ГМ аликвотировали и замораживали до момента исследования при -20°C .

Уровни гормонов грудного молока (лептина, грелина, адипонектина и ИПФР-1) определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) фирм «Mediagnost» (Германия) и «DBCDiagnosticsBiochemCanada».Inc.» (Канада), соответственно.

Идентификация полиморфизмов rs9939609 гена FTO, rs2228570 (FokI) гена VDR, rs266729 гена ADIPOQ

Для осуществления генотипирования ДНК использовался стандартный метод, основанный на цитратном лизировании клеток с применением многокомпонентного лизирующего буфера, содержащего протеинкиназную К-лиазу. В ходе этого процесса происходит разрушение клеточных мембран и освобождение ДНК, которая далее связывается с частичками сорбента. В данном случае использовались магнитные частицы, покрытые силикагелем, на которые происходит сорбция ДНК. После связывания ДНК с частицами, остальные компоненты клеток остаются в растворе и удаляются при осаждении сорбента центрифугированием, а также при мойке спиртовыми растворами. Выделение ДНК осуществлялось с помощью набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), согласно протоколу производителя. Процесс выделения проводился на автоматической станции epMotion 5075 (Eppendorf, Германия).

Генотипирование полиморфизмов rs9939609 гена FTO, rs2228570 (FokI) гена VDR и rs266729 гена ADIPOQ выполнялось методом аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в реальном времени. Для этого использовался амплификатор CFx96 «Real-Time System» (Bio-Rad, США) с применением TaqMan-зондов, специфичных к полиморфным участкам ДНК, в соответствии с протоколом производителя реактивов «Синтол» (Россия) [14; 259].

Исследование уровня витамина D и ИПФР-1

Уровни витамина D и ИПФР-1 в крови определялись методом ИФА. Для количественного определения витамина D применялся набор 25OH Vitamin D Total ELISA (DIASource, Бельгия). Определение концентрации ИПФР-1 проводилось с использованием набора IGF-1 ELISA (MedDiagnost, Германия).

Оценка уровней витамина D осуществлялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества эндокринологов (2011), Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2017, 2021) [156; 157], Эндокринологического общества (Endocrine Society, 2024), клинических рекомендаций «Дефицит витамина D у детей. Рахит» (Союз педиатров России, 2024) [108]: тяжелый дефицит витамина D–25(OH)D – менее 10 нг/мл; дефицит витамина D – менее 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; нормальное содержание витамина D – 30–100 нг/мл [156].

Критерии определения метаболического синдрома

В возрасте до 10 лет диагностика МС проводится при наличии следующих условий: объем талии > 90 перцентиля для данного возраста и пола; отягощённый семейный анамнез, связанный с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая АГ и/или ожирение.

В возрасте 10–15 лет диагностика МС основывается на наличии: абдоминального ожирения, а также, по крайней мере, двух следующих критериев: триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; липопротеины высокой плотности (ЛПВП) < 1,03 ммоль/л; артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм.рт.ст.; глюкоза плазмы крови натощак (ГКН) $\geq 5,6$ ммоль/л или наличие СД2.

Для детей 16 лет и старше критерии, аналогичные взрослым: окружность талии ≥ 94 см у юношей и ≥ 80 см у девушек; ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; ЛПВП: < 1,03 ммоль/л у юношей, < 1,29 ммоль/л у девушек; АД $\geq 130/85$ мм.рт.ст. или ранее поставленный диагноз АГ; глюкоза плазмы крови натощак (ГКН) $\geq 5,6$ ммоль/л или наличие СД2 [29; 30; 145; 216].

Критерии диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Диагноз МАЖБ устанавливается на основании наличия стеатоза печени (выявленного по результатам УЗИ) у пациентов с избытком МТ / ожирением при наличии двух и более факторов кардиометаболического риска: окружность живота > 90 -го перцентиля для возраста, роста и пола; ГКН $> 6,1$ ммоль/л, постпрандиальная глюкоза $> 7,8$ ммоль/л, HbA1c $> 5,7\%$ или СД2; АД $\geq 130/85$ мм. рт. ст. или > 90 -го перцентиля для возраста, роста и пола; триглицериды в плазме $\geq 1,7$ ммоль/л; ЛПВП в плазме $< 1,03$ ммоль/л [12; 31].

2.3.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполнен с использованием IBM SPSS Statistics 20.0, R 4.2.1 (пакеты glm2, pROC), DATAtab 2025 и IBM StatTech 3.1.8. Автоматизированные статистические анализы (логистическая регрессия, ROC-анализ) выполнены в среде R.

Все количественные показатели в группах и подгруппах были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от типа распределения и числа сравниваемых групп для анализа применялись различные статистические методы. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а данные с распределением, отличным от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные переменные описаны с указанием абсолютных чисел и процентных долей ($n, \%$). Для сравнения двух независимых групп с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для сравнения более двух групп – дисперсионный анализ (ANOVA). Анализ влияния взаимодействия FTO $\times$ VDR на уровень витамина D проведен с помощью двухфакторного ANOVA (тест Велча).

В случае отклонения от нормальности распределения для сравнения двух независимых групп применялся U-критерий Манна-Уитни, а для сравнения нескольких групп – критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением с поправкой Бонферрони [155; 263].

Для анализа качественных (категориальных) признаков использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для таблиц 2×2 при ожидаемых частотах < 5 использовался точный тест Фишера; при ожидаемых частотах 5-10 – хи-квадрат тест с поправкой Йейтса. Для оценки корреляционных связей между количественными признаками в зависимости от типа распределения применялись: коэффициент корреляции Пирсона (для данных с нормальным распределением) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (для данных с распределением, отличным от нормального, или для порядковых переменных). Сила связи интерпретировалась на основании величины полученного коэффициента корреляции.

Для оценки практической значимости различий, независимо от масштаба исходных данных, использован стандартизированный показатель, который измеряет разницу между средними значениями двух групп в единицах стандартного отклонения – Cohen's d (размер эффекта).

Для оценки риска развития КЭО и ассоциированных с ожирением состояний использовались меры ассоциации. Отношение шансов (ОШ, OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) применялось для оценки силы связи в исследованиях типа «случай–контроль». Значение ОШ > 1,0 интерпретировалось как фактор риска при условии, что 95% ДИ не включал единицу. В когортных исследованиях для количественной оценки вероятности исхода рассчитывался относительный риск (ОР, RR) с 95% ДИ. Статистическая значимость ОШ и ОР (отличие от 1) оценивалась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера, а также путем анализа доверительных интервалов [197]. Критический уровень значимости при проверке гипотез составлял $p < 0,05$.

Использованы критерии относительного риска (RR) и этиологической доли (EF). Относительный риск (RR) – эпидемиологическая мера, которая показывает,

во сколько раз риск развития заболевания выше в группе лиц, подвергшихся воздействию изучаемого фактора, по сравнению с группой не подвергшихся воздействию. Значение $RR > 1$ указывает на наличие положительной ассоциации (фактор риска), $RR < 1$ – на обратную ассоциацию (фактор защиты), а $RR = 1$ – на отсутствие ассоциации. Этиологическая доля (EF) отражает пропорцию случаев заболевания, которые могли бы быть предотвращены при исключении фактора риска. Для группы экспонированных лиц EF рассчитывалась по формуле: $EF = (RR - 1) / RR \times 100\%$. Эта величина показывает, какой процент случаев (КЭО) среди подвергшихся воздействию был вызван именно этим фактором. Для $RR = 10$, EF составляет 90% случаев в экспонированной группе обусловлены данным фактором. Для $RR = 20$ и 100 , EF составляет примерно 95% и 99% соответственно. Оценка степени этиологической обусловленности (силы ассоциации) определяется по значениям RR и EF: малая: $1 < RR < 1,4$ и $EF < 33\%$; средняя: $1,5 < RR < 2$ и $EF 33-50\%$; высокая: $2 < RR < 3,2$ и $EF 51-66\%$; очень высокая: $3,2 < RR \leq 5$ и $EF 67-80\%$; практически полная: $RR > 5$ и $EF 81-100\%$ [16; 120, стр. 65; 84; 224; 241].

Процесс построения модели

Модели прогноза риска КЭО построены на основе комплексного анализа данных 602 детей: 186 детей с КЭО и 186 детей контрольной группы, 100 пар «мать-ребенок» из проспективной когорты, а также 130 подростков с углубленным генетическим и гормональным профилем.

Для построения модели использовался комбинированный подход, включающий на первом этапе метод Вальда для предварительного отбора наиболее информативных признаков. Этот метод позволяет количественно оценить вклад каждого независимого фактора в построение общего прогностического индекса. Основной характеристикой модели является прогностический коэффициент (ПК), рассчитываемый по формуле: $ПК = 10 * \lg(P2/P1)$, где $(P1)$ – частота (в процентах) наличия

изучаемого признака у детей с ожирением, (P2) – частота признака у детей без ожирения, скорректированная с помощью поправочного коэффициента. Значение ПК отражает влияние признака на риск развития КЭО: положительный ПК свидетельствует о повышении риска, отрицательный – о снижении риска. Значимые признаки систематизированы в таблице прогнозных факторов, где факторы, повышающие вероятность развития КЭО, отмечены знаком «+», а защитные признаки – знаком «-» [118]. Информативность значимых признаков оценивали двумя методами – по Е.В. Гублеру [62] и по С. Кульбаку [421]. Для снижения неопределенности прогноза использовалась мера дивергенции статистических распределений Кульбака, определяемая формулой: $[R(x_{ij}) = 0{,}5 \times \lg \frac{P(A \mid x_{ij}, A_2) - P(A \mid x_{ij}, A_1)}{P(A \mid x_{ij}, A_1)}]$, где $(R(x_{ij}))$ – мера информативности признака (x_{ij}) ; $(P(A \mid x_{ij}, A_2))$ – вероятность события (A) при наличии признака (x_{ij}) в группе 2 (дети с ожирением); $(P(A \mid x_{ij}, A_1))$ – вероятность события (A) при наличии признака (x_{ij}) в группе 1 (дети без ожирения). В модель включены факторы и симптомы, статистически значимо связанные с клиническим исходом (уровень значимости – $p < 0,05$). Статистическая значимость различий между группами оценивалась с использованием критерия χ^2 . Таким образом, модель обеспечивает персонализированный подход к прогнозированию риска развития КЭО, базирующийся на объективных статистических данных и расчетах, позволяющих выявить ключевые признаки и количественно оценить их вклад в клинический исход.

Второй этап. Для оценки вероятности наступления бинарного события (развития ожирения у ребенка), классификации объектов или случаев в две категории, определения, какие факторы наиболее сильно связаны с этим событием, использовался метод логистической регрессии. Качество бинарной логистической регрессии оценивалось с помощью ROC AUC – площадь под ROC-кривой, для множественной регрессии – micro-/macro-averaged ROC AUC или матрица ошибок. Значение AUC от 0,7 до 0,8 считается приемлемым, от 0,8 до 0,9 – хорошим, выше 0,9 – отличным [86; 115; 393; 508].

Для оценки риска развития КЭО по анализу данных использована формула, которая описывает логистическую функцию: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$ или $[P = \frac{1}{1 + e^{-Z}}]$, где: (P) – вероятность события (значение в диапазоне от 0 до 1), (e) – основание натурального логарифма (константа, ~2,718), (Z) – линейный предиктор или логит, или линейная комбинация факторов, рассчитанная по формуле: $[Z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n]$. Критерии интерпретации полученных значений вероятности (P) в рамках данного исследования были определены следующим образом: при $P < 0,4$ - низкая вероятность исследуемого состояния. При $0,4 \leq P \leq 0,6$ – зона неопределенности (требуется дополнительное обследование). При $P > 0,6$ – высокая вероятность состояния.

С помощью логистической регрессии были созданы три математические модели, охватывающие ключевые возрастные периоды риска: 0-3 лет; 3-11 лет; 11-18 лет. Этапы моделирования. Шаг 1: сбор данных в основной и контрольной группах для выделения потенциально значимых факторов – предикторов (признаков). Целевая переменная (исход): развилось ли у ребенка ожирение к определенному возрасту. Это бинарная переменная: «Да» (1) или «Нет» (0). Шаг 2: статистический анализ и отбор признаков (одномерный анализ с последующей многомерной регрессией).

С помощью статистических методов определяются факторы, которые имеют статистически значимую связь с развитием ожирения. Для каждого значимого предиктора алгоритм вычисляет β коэффициент (в формуле: 1,8; 1,5; 1,2 и т.д.). Этот коэффициент показывает силу и направление влияния признака на риск: чем больше коэффициент, тем сильнее влияние признака на риск. Положительный знак означает, что с ростом значения предиктора риск возрастает. Константа: значение -5,2 (Модель 1), -4,8 (Модель 2), -5,5 (Модель 3) в формуле – «базовая» точка отсчета – прогнозируемый логит (Z) для гипотетического ребенка, у которого все предикторы равны нулю. Она калибрует общий уровень вероятности в модели. Порог $P > 0,65$: это решающее правило, выбранное на основе анализа ROC-кривой, оно

определяет компромисс между чувствительностью и специфичностью: чувствительность – способность модели правильно идентифицировать детей, у которых в будущем разовьется ожирение; специфичность – способность модели правильно идентифицировать детей, у которых ожирение не разовьется. Выбор порога 0,65 означает, что в данном контексте важнее не пропустить ребенка из группы риска.

β коэффициенты (коэффициенты логистической регрессии), также называемые логарифмированные отношения шансов ($\ln OR$), вычисляются на основе данных OR . $\ln OR$ – это коэффициент логистической регрессии, при экспонентации: $OR=e^{\beta}$, где e – основание натурального логарифма, примерно 2,718281828, – число, которое возводят в степень β , чтобы получить отношение шансов (OR): $OR = \exp(\beta) = e^{\beta}$; β -коэффициенты позволяют определить вклад каждого фактора в риск развития КЭО: $\beta > 0$ – фактор увеличивает вероятность исхода ($OR > 1$); $\beta < 0$ – фактор уменьшает вероятность исхода ($OR < 1$). Статистическая значимость β проверяется через: Wald-тест: $(z = \frac{\beta}{SE(\beta)})$, где $(SE(\beta))$ – стандартная ошибка коэффициента, если $p < 0,05$, β считается значимым.

Далее следует построение балльной системы прогноза на основе взвешивания вклада каждого фактора с использованием β коэффициентов, которые, в свою очередь, вычислены на основе OR . Цель построения балльной системы – перевести непрерывные статистические величины (β коэффициенты) в удобную для клинического применения целочисленную балльную систему (шкалу). Существует прямая математическая связь: $\beta \approx \ln(OR)$. То есть β -коэффициент примерно равен натуральному логарифму от OR . Поэтому факторы с высоким OR (например, «Высокая скорость физического развития», $OR=64,3$) имеют очень высокий β -коэффициент ($\ln(64,3) \approx 4,163$). Процедура построения балльной системы (пример): фактор «ожирение у отца» $OR=15,87$. $\beta = \ln(OR) = \ln(15,87) = 2,763$. В группе наследственных факторов минимальный значимый $\beta=0,923$ (СД2 у родственников). Баллы с базой $b=2$ (коэффициент масштабирования) рассчитываем: $(2,763/0,923 * 2) = 6$ баллов. В группе факторов раннего развития минимальный значимый $\beta=2,667$ (грелин), поэтому для фактора «высокая скорость физического развития» расчет следующий:

$(4,163/2,667*2)=3$ балла. На основе анализа вклада каждого фактора была разработана прогностическая таблица с присвоением баллов. Общий балл рассчитывается путем суммирования всех положительных и отрицательных (протективных) факторов. Защитным факторам ($\beta < 0$) присваиваются отрицательные баллы, которые вычитаются из общей суммы.

Относительный вклад всех факторов риска рассчитан по формуле:

$[W_i = \frac{|PK_i| \times I_i}{\sum(|PK_j| \times I_j)} \times 100\%]$, где W_i – вес (вклад) в процентах; $|PK_i|$ – абсолютное значение коэффициента влияния (прогностического коэффициента); I_i – показатель значимости или учёта фактора: может быть бинарным (0 – фактор исключён, 1 – учтён) либо непрерывным (отражает степень важности или интенсивность воздействия, например, от 0 до 1); n – количество учитываемых факторов; знаменатель представляет собой сумму произведений $|PK_i| \times I_i$ по всем факторам, что обеспечивает нормировку: сумма всех равна 100%. Для расчета интегрального генетического риска (ИГР) КЭО применялась аддитивная модель с учетом OR и AUC (площади под ROC-кривой) для каждого полиморфизма: rs9939609 гена FTO, rs2228570 (FokI) гена VDR, rs266729 гена ADIPOQ и с учетом метаболических параметров: уровня 25(OH)D (витамин D) и ИПФР-1. ИГР получен путем суммирования количества «риск-аллелей» по трем локусам: аллель А rs9939609 гена FTO, аллель G rs266729 гена ADIPOQ, аллель А FokI (rs2228570) гена VDR.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КОМОРБИДНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ: ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МАРКЕРОВ

Настоящая глава представляет собой комплексный анализ клинико-анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований у 186 детей основной группы в сравнении с контрольной группой ($n=186$). Целью данного этапа работы являлось не только описание характерных симптомокомплексов, но и идентификация ключевых предикторов и маркеров риска развития и прогрессирования КЭО, что является основой для последующего построения персонализированной прогностической модели. Особое внимание уделено редко изучаемым в педиатрической практике аспектам: цереброваскулярным изменениям, их связи с цефалгическим синдромом, а также анализу перинатальных и наследственных факторов с выделением не только факторов риска, но и протективных обстоятельств.

3.1. Роль наследственных и перинатальных факторов:
отягощенная наследственность и протективные факторы

Наследственный анамнез: общий отягощенный анамнез (ожирение, АГ, СД) имели 66,1% детей основной группы против 38,5% в контроле ($p<0,001$). Ожирение у родственников встречалось у 45,8% (против 9,5% в контроле; $p<0,001$). При детальном анализе выявлено (таблица 4):

- Ожирение у отца – 17,9% (контроль 1,4%; $p<0,001$);

- Ожирение по линии отца – 10,7% (контроль – 0,6%; $p<0,001$), что в 2,5 раза чаще, чем по линии матери (4,2%; $p=0,038$);

- Ожирение у обоих родителей – 6,6% (в контроле 0%; $p=0,005$).

Таблица 4 – Частота отягощенного наследственного анамнеза по ожирению, артериальной гипертензии, сахарному диабету и бронхиальной астме у детей основной группы и контрольной группы

Наследственный анамнез	КЭО (n=168)	Контроль (n=148)	χ^2	P
Общий отягощённый наследственный анамнез (все признаки)	111 (66,1%)	57 (38,5%)	22,9	<0,001*
Ожирение у матери	28 (16,7%)	2 (1,4%)	19,73	<0,001*
Ожирение у отца	30 (17,9%)	2 (1,4%)	21,78	<0,001*
Оба родителя страдают ожирением	11 (6,6%)	1 (0,6%)	8,19	0,005*
Ожирение у родственников по линии матери	7 (4,2%)	7 (4,7%)	0,001	0,976
Ожирение у родственников по линии отца	18 (10,7%)	1 (0,6%)	12,31	<0,001*
Ожирение в семье без указания линии родства	5 (2,9%)	2 (1,4%)	0,36	0,550
Всего ожирения в семье (учитывая всех родственников)	77 (45,8%)	14 (9,5%)	49,01	<0,001*
Артериальная гипертензия у родственников	8 (4,8%)	1 (0,6%)	3,39	0,066
Бронхиальная астма у родственников	4 (2,4%)	2 (1,4%)	0,07	0,792
СД1 у родственников	3 (1,8%)	6 (4,1%)	0,76	0,384
СД2 у родственников	35 (20,8%)	14 (9,5%)	6,93	0,009*

Примечание:* статистически значимые различия, $p<0,05$

Артериальная гипертензия в семье у родственников детей основной группы выявляется у 4,8% (контроль – 0,6%, $\chi^2=3,39$, $p=0,066$), СД2 – у 20,8% (контроль – 9,5%, $\chi^2=6,93$, $p=0,009$).

В основной и контрольной группах большинство детей рождены от первой (53,2% и 45,8%, $p=0,341$) и второй беременности (30,2% и 31,9% соответственно,

$p=0,888$), которые встречались с примерно равной частотой. Третьи и последующие беременности (от которых были рождены обследуемые дети) были менее распространены в обеих группах, но в контрольной группе отмечались случаи 5–9 беременностей (6,4%, $p=0,014$), которых не было в основной группе.

Дети от первых родов преобладали в обеих группах: основная – 58,1%; контроль – 47,2% ($p=0,090$). Дети от вторых родов встречались соответственно с частотой 32,3% и 36,8% ($p=0,503$), от третьих – регистрировались редко (9,6% и 11,2%, $p=0,792$), а от четвертых и последующих – только в контрольной группе (4,8%, $p=0,015$).

Анемия и преэклампсия встречались в 1,8 раза реже в основной группе (по 3,9% для каждого фактора, $p=0,160$) по сравнению с контрольной (7,2%).

Отягощенная беременность (беременность, протекающая на фоне ИМВП и обострения хронического пиелонефрита, уреаплазмоза, железодефицитной анемии, нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу, внутриутробной инфекции, преэклампсии во второй половине беременности, гипоксии плода) в основной группе зафиксирована у 9,6% женщин, в контрольной – у 29,8% ($p<0,001$).

Преждевременные роды встречались в контрольной группе (10,7% против 1,2% основной, $p=0,009$). Кесарево сечение выполнялось в 8,5% случаев в контрольной группе и лишь в 2,3% – в основной ($p=0,268$). При учёте всех осложнений в родах (преждевременные роды, кесарево сечение и др.) их частота в контрольной группе составила 22,4% против 7,2% ($p=0,003$) (таблица 5, рисунок 2).

Таблица 5 – Особенности факторов перинатального анамнеза у детей основной и контрольной групп

Наименование	Основ.гр всего n	абс.	%	Контрол.гр всего n	абс.	%	χ^2	t	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Порядковый номер беременности									
1-я	126	67	53,2%	94	43	45,8%	0,91	1,09	0,341
2-я	126	38	30,2%	94	30	31,9%	0,02	0,28	0,888
3-я	126	16	12,7%	94	11	11,7%	0,00	0,22	0,988

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4-я	126	5	3,9%	94	4	4,2%	0,05	0,11	0,813
5-я	126	0	0%	94	2	2,1%	0,86	1,43	0,354
7–9-я	126	0	0%	94	4	4,3%	3,34	2,04	0,068
От 5–9 берем-ти	126	0	0%	94	6	6,4%	6,04	2,53	0,014
Порядковый номер родов									
1-е	167	97	58,1%	125	59	47,2%	2,98	1,85	0,090
2-е	167	54	32,3%	125	46	36,8%	0,45	0,79	0,503
3-е	167	16	9,6%	125	14	11,2%	0,07	0,45	0,792
4-е и более	167	0	0%	125	6	4,8%	5,97	2,51	0,015
Отягощенное течение беременности									
На фоне анемии	126	5	3,9%	94	9	7,2%	1,98	1,60	0,160
На фоне преэклампсии	126	5	3,9%	94	9	7,2%	1,98	1,60	0,160
Все учтённые факторы (ИМВП, анемия, преэклампсии и др.)	126	12	9,6%	94	28	29,8%	13,5	3,76	<0,001
Отягощенные роды									
Преждевременные роды	167	2	1,2%	94	10	10,7%	6,76	2,87	0,009*
Кесарево сечение	167	5	2,3%	94	8	8,5%	1,23	1,74	0,268
Все учтенные отягощения в родах	167	9	7,2%	94	21	22,4%	8,90	3,65	0,003*

*- статистически значимые различия, $p < 0,05$

К отягощенным родам отнесены: преждевременные, затяжные, тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода, ягодичное предлежание, низкие баллы по шкале Апгар.

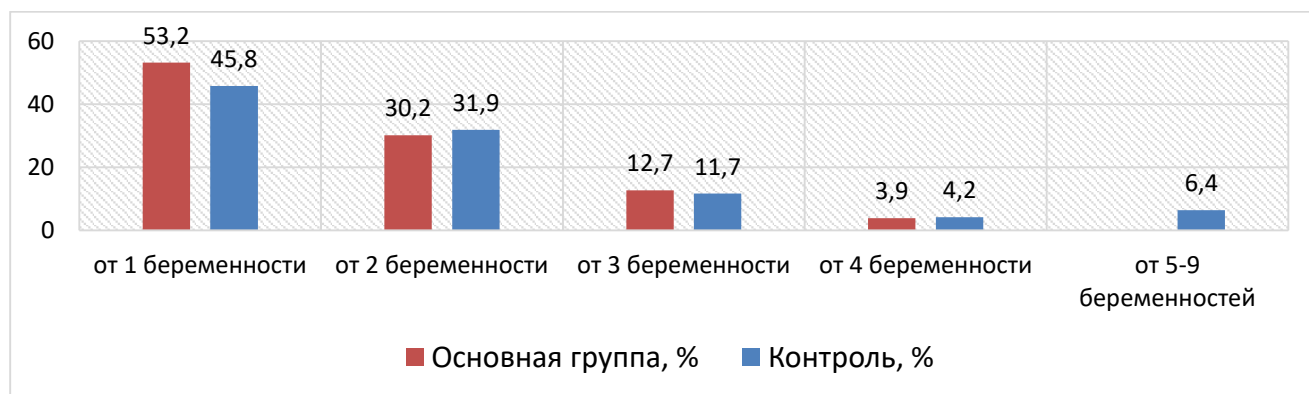


Рисунок 2 – Доля детей из основной группы с учетом анамнеза их рождения: порядкового номера беременности матерей в сравнении с контрольной группой

Следовательно, были выявлены следующие перинатальные протективные факторы:

- в группе детей, рожденных от 5-9-й беременности ($p=0,014$) и 4-х и последующих родов ($p=0,015$), не выявлены ИзМТ и КЭО;
- отягощенное течение беременности ($p<0,001$) и родов ($p=0,003$): в основной группе реже регистрировались преэклампсия (в 1,8 раза), анемия (1,8 раза), преждевременные роды (8,9 раза; $p=0,009$). Этот парадокс может объясняться более тщательным медицинским наблюдением за женщинами из группы риска (с ожирением и отягощенной наследственностью).

Наибольшая доля матерей как в основной группе детей (34,5%), так и в контрольной группе (36,6%), на момент рождения детей находилась в возрасте 20–24 лет.

В основной группе практически в 2 раза чаще встречались матери подросткового возраста (16-19 лет) – 10,0% против 5,1% в контрольной группе. В то же время в основной группе отмечалась меньшая доля матерей старшего репродуктивного возраста: женщины старше 35 лет составили 6,4%, по сравнению с 9,1% в контрольной группе. Средний возраст матерей в группе КЭО составил $25,9 \pm 5,8$ лет, в контрольной группе – $26,4 \pm 6,2$ года ($p>0,05$).

Первый пиковый возраст родов в основной группе составил 23 года (11,7%), тогда как в контрольной группе этот возраст – 5,7% ($\chi^2=3,19$, $p=0,074$), второй – 25 лет – 9,4% (контроль – 4,0%, $\chi^2=4,13$, $p=0,042$), третий – приходился на возраст 33 года – 6,5% (контроль – 1,15%, $\chi^2=5,31$, $p=0,021$).

В контрольной группе максимальное число родов приходилось на возраст 27 лет – 10,2% (основная группа – 5,8%; $\chi^2=3,07$, $p=0,080$) (рисунок 3).

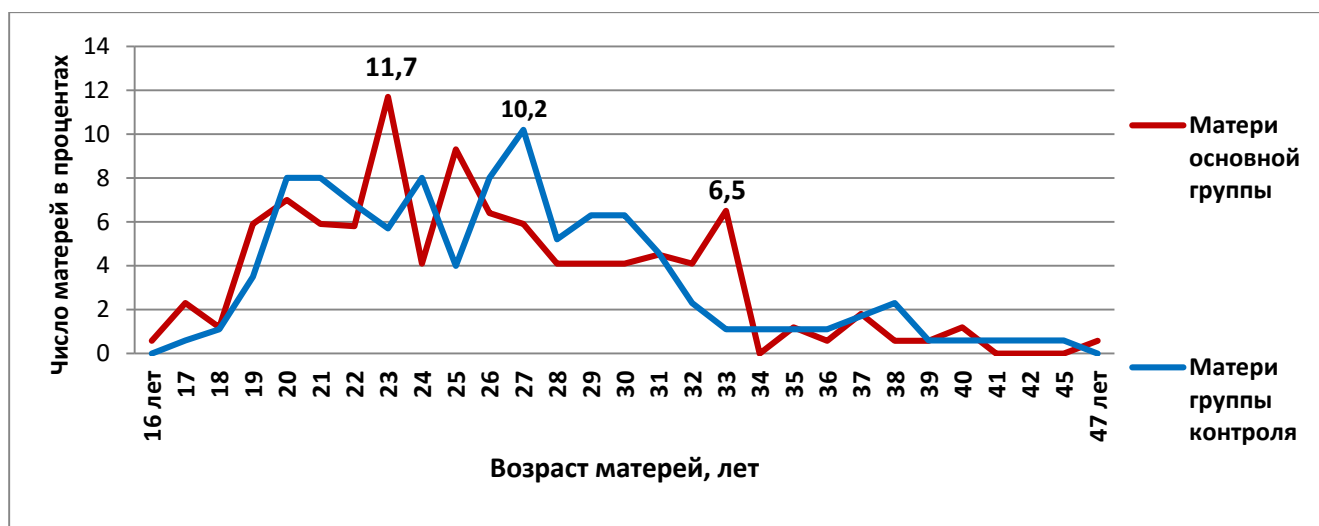


Рисунок 3 – Возраст матерей на момент рождения детей основной группы в сравнении с контролем (проценты)

Анализ возрастной структуры матерей (на момент рождения детей) позволил выявить следующие отличия основной группы:

- в 2 раза больше матерей в возрасте 16-19 лет (10,0% против 5,1% в контроле; $\chi^2 = 5,16$, $p = 0,023$) и 23 лет (11,7% против 5,7% в контроле);
- у матерей основной группы на момент рождения детей статистически значимо преобладал возраст 25 лет ($p=0,042$) и 33 года ($p=0,021$).

В исследовании была проанализирована возрастная структура отцов на момент рождения детей основной и контрольной групп. В обеих группах наибольшая часть отцов находилась в возрасте 25-34 лет: основная группа – 52,6% и контроль – 62,3%.

Доля отцов младше 24 лет составила 21,1% и 20,8%, а старше 35 лет – 26,3% и 17,0% соответственно. Средний возраст отцов в основной группе – $29,4 \pm 6,7$ года, в контрольной группе – $28,1 \pm 5,8$ лет ($p > 0,05$) (рисунок 4).

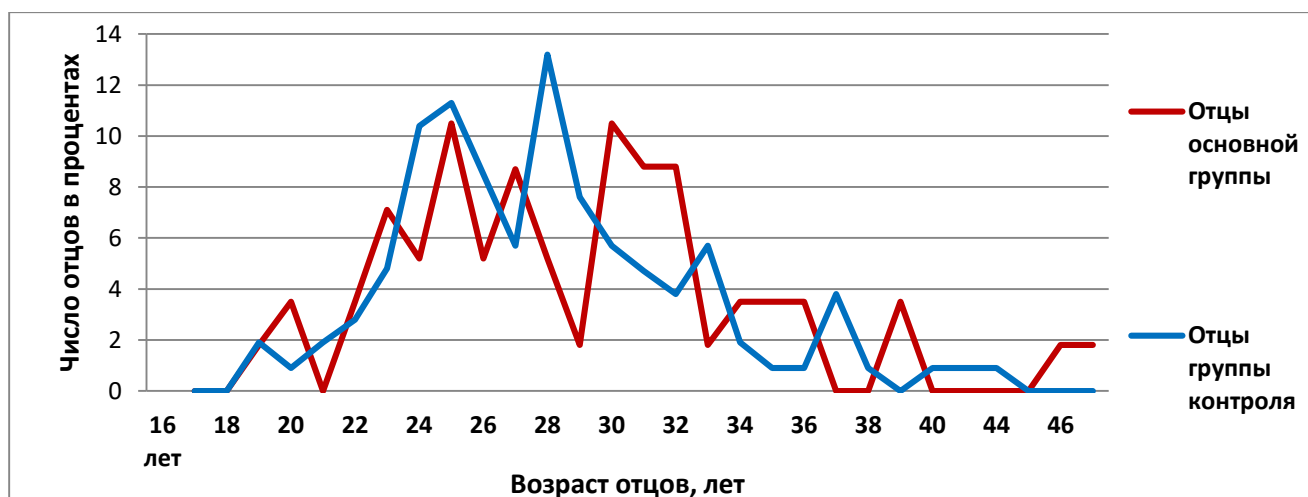
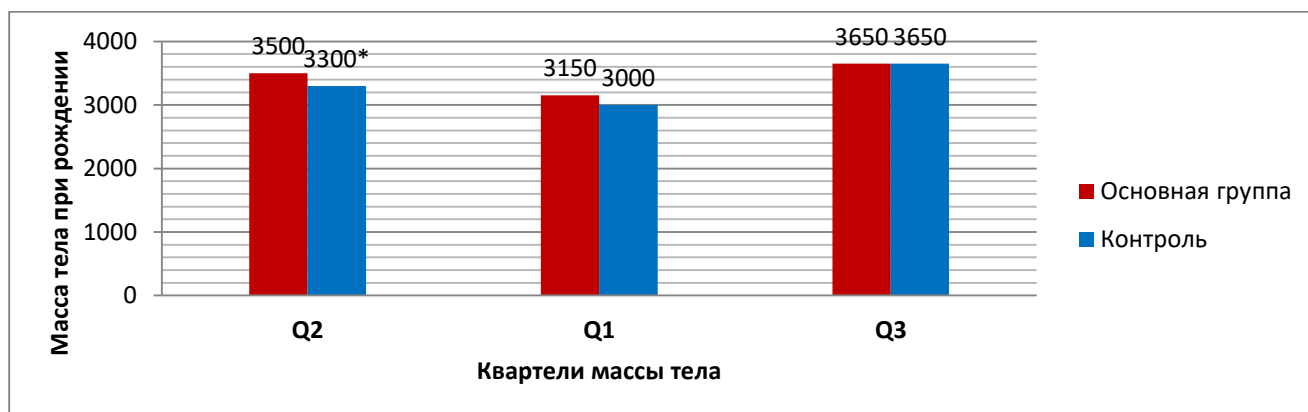


Рисунок 4 – Возраст отцов детей на момент рождения детей основной группы в сравнении с контролем (проценты)

Возраст отцов в основной и контрольной группах не имел статистически значимых различий, кроме периода 28-29 лет: в основной группе отцов этого возраста меньше (7,0% vs 20,8% в контроле; $p=0,012$).

Дети из основной группы при рождении имели нормальную массу тела. Тем не менее, медиана МТ при рождении детей из основной группы на 200,0 грамм превышает контрольную группу – 3500,0 г [Q_1 :3150,0; Q_3 :3650,0] (контроль – 3300,0 г [Q_1 :3000,0; Q_3 :3650,0], $p=0,03$) (рисунок 5).



Примечание: * – статистически значимые различия

Рисунок 5 – Масса детей при рождении ($M[Q_{25}-Q_{75}]$) в основной и контрольной группах

Оценка связи между МТ при рождении со степенью ожирения в основной группе показала наличие очень слабой положительной корреляции между массой тела при рождении и SDS ИМТ на момент обследования ($r=0,2$, $p=0,098$) (рис. 6).

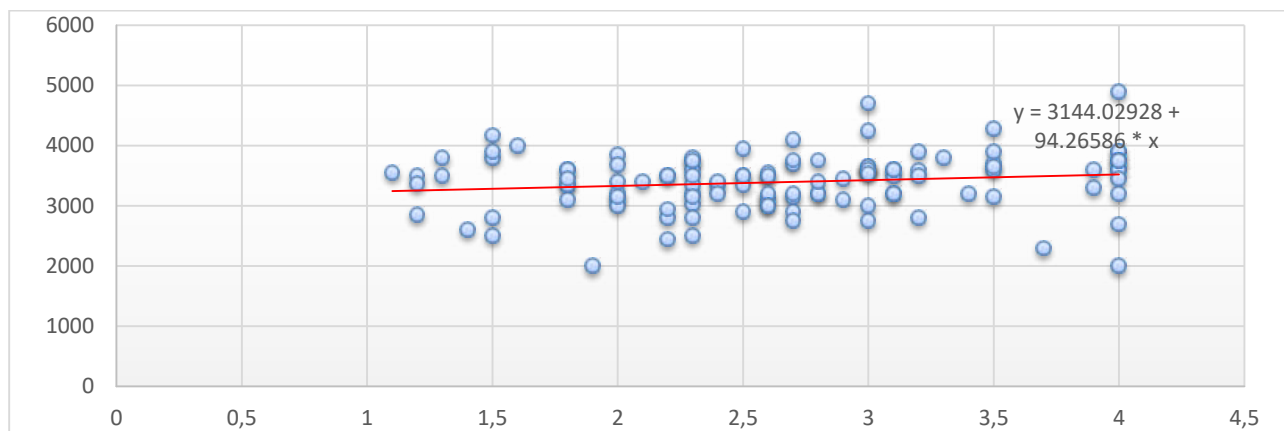


Рисунок 6 – Корреляционная связь между массой тела при рождении и SDS ИМТ на момент обследования детей основной группы

По результатам анализа роли перинатальных и наследственных факторов были выявлены ранее не описанные факторы, связанные с меньшим риском ожирения (рождение от 5-9-й беременности или 4-х и последующих родов), а также установлено статистически значимое преобладание ожирения по отцовской линии у детей основной группы. Парадоксальный феномен: отсутствие корреляции между частотой акушерских осложнений и риском КЭО у потомства, не отрицает риска, но может отражать компенсаторный эффект интенсивного медицинского контроля во время беременности матерей из группы ожирения.

Помимо установленных перинатальных и наследственных факторов, существенное влияние на формирование КЭО у детей оказывают социально-экономические детерминанты. Особого внимания заслуживает анализ профессиональной занятости родителей, поскольку данный показатель отражает не только уровень доходов семьи, но и характер внутрисемейного взаимодействия, включая возможности контроля питания и физической активности ребенка.

3.2. Социальные факторы риска формирования конституционально-экзогенного ожирения у детей

Проведен сравнительный анализ профессиональной занятости 526 родителей (170 матерей и 69 отцов из основной группы и 176 матерей и 111 отцов из контрольной группы), проходивших обследование в ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой».

Длительность профессиональной деятельности родителей была подтверждена путем повторного анализа медицинских карт детей. Поскольку все дети проходили регулярное обследование (каждые 6 месяцев для групп ИзМТ и КЭО, ежегодно для контрольной группы), удалось установить, что родители сохраняли постоянное место работы на протяжении всего периода наблюдения. В результате выявлены важные отличия в профессиональном статусе, семейной структуре и родительской занятости, которые могут выступать в качестве факторов риска формирования ожирения у детей.

В основной группе преобладают трудоустроенные матери – 71,8% (контроль – 66,5%) и высококвалифицированные профессии (руководители, индивидуальные предприниматели, врачи, педагоги, экономисты, военные) – 48,8% (контроль – 26,2%, $p < 0,001$). Это может указывать на более высокий социально-экономический статус матерей в этой группе.

В основной группе в 2 раза чаще регистрируются матери, занимающие руководящие должности (14,7% против 6,8% в контроле, $p=0,028$), и в 7 раз, – занятые предпринимательской деятельностью (8,3% против 1,2%, $p=0,004$), что указывает на потенциальное влияние семейных экономических факторов.

Среднеквалифицированные профессии матерей (воспитатель, повар, офисные и прочие специальности) преобладают в контрольной группе (28,4% vs. 14,1%, $p=0,0012$), таблица 6.

Таблица 6 – Профессиональная занятость матерей

Категории	Основная группа (n=170)	%	Контрол. группа (n=176)	%	χ^2	p-value
Безработные	48	28,2%	59	33,5%	0,68	0,410
Высококвалифицированные профессии (руководитель, ИП, врач, педагог, экономист, военный/МВД)	83	48,8%	46	26,2%	17,74	<0,001*
Среднеквалифицированные профессии (воспитатель, повар, «другие разные специальности»)	24	14,1%	50	28,4%	10,42	0,0012*
Низкоквалифицированные профессии (санитарка, уборщица, сторож)	9	5,3%	21	11,9%	4,01	0,045*
Неучтенные/прочие	6	3,6%	0	0%	-	-
Из группы высококвалифицированных профессий						
Руководитель (должность)	25	14,7%	12	6,8%	4,84	0,028*
Индивидуальный предприниматель	14	8,3%	2	1,2%	8,34	0,004*

Примечание здесь и далее: * – статистически значимые различия здесь и далее $p < 0,05$

Так, в контрольной группе матери реже работают бухгалтерами/экономистами (в 2 раза) и в сфере здравоохранения (в 1,4 раза); преимущественно регистрируются такие профессии как: воспитатель (в 5 раз чаще), повар ($\chi^2=4,07$, $p=0,044$) и низкоквалифицированные специальности (в 2,2 раза) – уборщица, санитарка, сторож – 11,9% (основная группа – 5,3%; $\chi^2=4,01$, $p = 0,045$). Эти профессиональные особенности могут отражать характер семейного образа жизни, условий питания, уровень дохода или образования.

Высококвалифицированные профессии отцов: в основной группе выше доля индивидуальных предпринимателей (13,0% vs. 2,7%, $p=0,017$), но ниже доля руководителей на государственной службе (1,5% vs. 17,2%, $p=0,003$).

Рабочие специальности в основной группе регистрировались в 1,6 раза реже (24,6% против 40,5% в контроле, $p=0,043$). Низкоквалифицированные специальности отцов: доли в группах почти равны (8,7 и 9,0% соответственно, $p=0,920$). Различий между группами в категории «безработные отцы» не выявлено (23,2% vs. 23,4%), таблица 7.

Таблица 7 – Профессиональная занятость отцов

Категории	Основная группа (n=69)	%	Контроль. группа (n=111)	%	χ^2	p-value
Безработные	16	23,2%	26	23,4%	0,02	0,887
Высококвалифицированные (руководитель, ИП, военнослужащий, МВД, адвокат, стоматолог, инженер)	21	30,4%	25	22,5%	1,05	0,305
Среднеквалифицированные (сотрудники Газпрома, строительные специалисты)	26	37,7%	50	45,1%	0,89	0,346
Низкоквалифицированные (уборщик, грузчик и др.)	6	8,7%	10	9,0%	0,01	0,920
Из группы высококвалифицированных профессий						
Руководитель (должность)	1	1,5%	19	17,2%	9,05	0,003*
Индивидуальный предприниматель	9	13,0%	3	2,7%	5,74	0,017*
Из группы среднеквалифицированных профессий						
Рабочие специальности (токарь, краповщик, строитель, водитель и др.)	17	24,6%	45	40,5%	4,09	0,043*

В основной группе дети в 1,5 раза чаще проживают в неполных семьях (30,2% против 20,3% в контроле; $\chi^2=3,97$, $p=0,047$) – с одной матерью (28,4%) или опекуном (1,8%), что может выступать фактором риска развития ИзМТ и ожирения (рис. 7). Это может быть связано с социально-экономическими факторами (например, меньшая финансовая стабильность) или стрессовыми условиями воспитания.

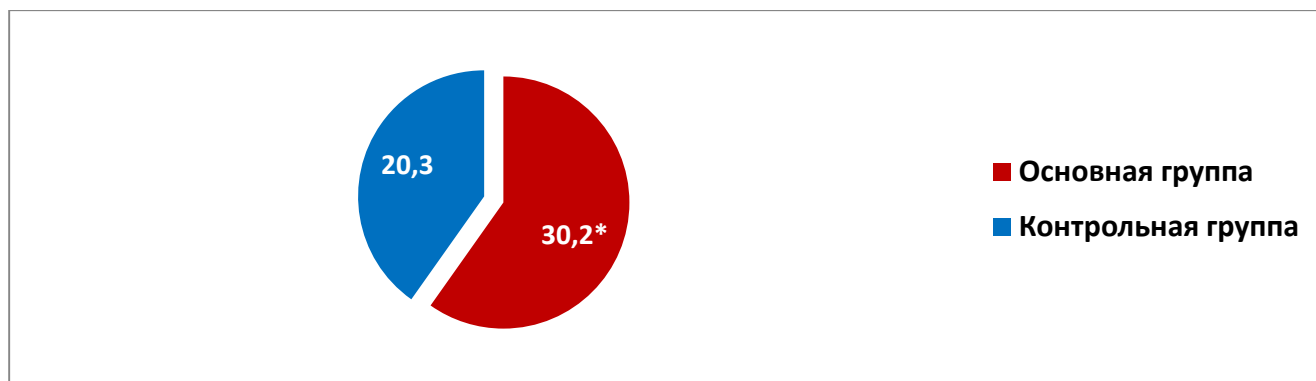


Рисунок 7 – Состав семьи детей основной группы и группы контроля, %

Профессиональный статус и семейная структура родителей существенно отличаются у детей основной группы и могут рассматриваться как социальные факторы риска. Анализ данных выявил следующие значимые ассоциации с развитием ожирения у детей: высокий уровень занятости матерей высококвалифицированным трудом (48,8% в основной группе vs 26,2% в контроле, $p < 0,001$); активное участие в предпринимательской деятельности (8,3% vs 1,2%, $p = 0,004$); проживание в неполных семьях. Эти факторы могут способствовать повышенному риску формирования ожирения у детей, что потенциально может быть связано с дефицитом родительского времени для контроля питания и физической активности.

Полученные данные о значимых управляемых и неуправляемых факторах риска легли в основу разработки персонализированной прогностической модели, представленной в Главе 6.

Установленные социальные детерминанты ожирения формируют благоприятные условия для развития заболевания, однако ключевое значение в клинической практике имеет своевременная идентификация ранних признаков формирующейся патологии. В связи с этим проведен детальный анализ структуры жалоб и анамнестических данных, позволяющий выделить характерные симптомы-предикторы КЭО.

3.3. Анализ структуры жалоб и анамнеза заболевания: идентификация предикторов раннего дебюта и прогрессирования конституционально-экзогенного ожирения

Проведен детальный анализ ретроспективных данных с целью установления типичного возраста дебюта КЭО и траектории набора МТ, предшествующей манифестации заболевания.

При поступлении в стационар структура жалоб детей основной группы статистически значимо отличалась от контрольной (таблица 8).

Таблица 8 – Частота встречаемости жалоб основной и контрольной группы

Жалобы	Основная группа (%)	Контрольная группа (%)	χ^2	p
Головная боль	48,9	19,9	34,7	<0,001*
Повышение артериального давления ≥ 90 перцентиля для данного возраста (с неоднократной фиксацией данного признака в истории развития ребенка)	35,4	2,15	67,6	<0,001*
Трофические нарушения кожи (стрии)	22,5	0	50,6	<0,001*
Быстрое нарастание МТ**	13,4	0,54	21,8	<0,001*
Высокий аппетит***	10,2	1,07	14,5	<0,001*
Нарушение менструального цикла	12,5	2,2	9,8	0,002*
Утомляемость	8,6	10,7	0,49	0,484
Эпизодическая боль в животе	4,8	4,3	0,06	0,806
Носовые кровотечения	2,6	1,6	0,51	0,475

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$); ** – более 7,0 кг/год или прирост МТ $> 1,0$ – $1,5$ SDS за год; *** – частота приёмов пищи > 5 раз/день

Наиболее значимыми жалобами, ассоциированными с ИзМТ и КЭО, явились: головная боль – встречалась у 48,9% пациентов основной группы против 19,9% в контроле ($\chi^2=34,7$; $p < 0,001$). Данный симптом, не имевший гендерных различий (девочки – 53,1 %, мальчики – 44,4%; $p=0,139$), требует особого внимания ввиду его потенциальной связи с нейроэндокринными и цереброваскулярными нарушениями при ожирении [234; 236].

Повышение АД зарегистрировано у 35,4% детей основной группы (в 16 раз чаще, чем в контроле – 2,15%; $\chi^2=67,6$, $p<0,001$), с преобладанием среди мальчиков – 44,4% (девочки – 27,1%; $p=0,024$), что указывает на раннее формирование кардиоваскулярного риска [55; 88; 140; 160; 204].

Жалобы на трофические нарушения кожи (стрии) отмечали 22,5% пациентов ($\chi^2=50,6$, $p<0,001$) – исключительно в основной группе, без гендерных различий (девочки: 22,9%, мальчики: 22,2%; $p=0,828$).

Быстрое нарастание МТ, превышающей возрастную норму $> 1,0-1,5$ SDS, встречалась в 24 раза чаще, чем в контроле (13,4% vs 0,54%; $\chi^2=21,8$, $p<0,001$), что может служить маркером неблагоприятного, быстро прогрессирующего течения заболевания. Частота проявления симптома у девочек и мальчиков сопоставима (14,5% и 12,2%; $p=0,572$).

Нарушение менструального цикла (опсоменорея, аменорея, альгодисменорея) было отмечено у 12,5% девочек пубертатного возраста (в 5,6 раза чаще контроля (2,2%; $\chi^2=9,8$, $p=0,002$), подчеркивая значимое влияние избыточной МТ на становление репродуктивной функции [6; 60; 211].

Высокий аппетит характерен для 10,2 %, что в 9 раз чаще по сравнению с контролем (1,07%; $\chi^2=14,5$, $p<0,001$). При этом жалобы на утомляемость, эпизодические боли в животе и носовые кровотечения не показали статистически значимой разницы между группами ($p>0,05$).

Кроме того, анализ жалоб и историй развития заболевания выявил ключевые закономерности: у 25,8% детей основной группы с рождения наблюдались высокие темпы физического развития (рост и МТ опережали $> 1,0SD$) против 0,5% в контроле ($\chi^2=51,9$, $p<0,001$), что позволяет рассматривать данный признак как ранний маркер предрасположенности; медианный возраст дебюта ИзМТ составил 8,0 лет [4,0; 10,5], что совпадает с периодом малого пубертатного «скачка» роста, указывая на его критическую роль в манифестации КЭО; у 7,0% детей основной группы родители связывают увеличение МТ с началом обучения в школе (в контроле также отмечено изменение МТ, но без развития ожирения; $\chi^2=51,9$, $p=0,048$); средний срок

обращения за медицинской помощью по признакам ожирения составил 6,0 лет [3,0; 7,0] от начала заболевания, что свидетельствует о поздней диагностике и длительном доклиническом периоде, в течение которого формируется коморбидная патология; медианная прибавка МТ за год до обращения за специализированной помощью составила 7,0 кг [Q1: 4,0; Q3: 10,0].

Задержка роста и МТ в анамнезе раннего детства выявлялась редко: у 1,07% детей основной группы, что статистически не отличается от контроля (4,3%; $\chi^2=3,69$, $p=0,054$).

Таким образом, сформирован типичный «портрет жалоб» ребенка основной группы: головная боль, повышение АД, трофические нарушения кожи, быстрая прибавка МТ. Установлен ключевой возраст дебюта ИзМТ – 8 лет, что диктует необходимость усиления превентивных мер в младшем школьном возрасте.

Переходя к анализу антропометрических показателей, следует отметить, что проведенная комплексная оценка фенотипа включала детальный анализ динамики роста, состояния кожных покровов и особенностей полового развития детей с избыточной массой тела и ожирением. В ходе данного анализа было установлено, что 23,7% детей основной группы имели опережение в росте (SDS роста $\geq +2,0$), что статистически значимо превышало аналогичный показатель в контрольной группе (8,1%; $\chi^2=15,7$, $p<0,001$).

Особый интерес представляют гендерные различия в физическом развитии. Так, анализ показателей роста и МТ девочек основной группы выявил несколько клинически значимых закономерностей. Наибольшие значения SDS роста в возрасте 3,5–10 лет составили +1,75...+2,99 при отклонении $\pm 0,70$ –0,83 SD. Начиная с 12-летнего возраста, значения SDS роста девочек соответствовали нормальному диапазону (от –1 до +1 стандартных отклонений). Среди всех представленных значений SDS роста девочек минимальные нормальные показатели наблюдаются в возрастной группе 15–17 лет (от –0,21 до +0,44), что может свидетельствовать о завершении ростового скачка и закрытии зон активного роста.

В возрастной группе 3,5–6 лет регистрировались наиболее высокие значения SDS ИМТ: +3,79, +3,91 и +4,79, при этом величина отклонения составляла от $\pm 0,28$ до $\pm 1,50$ SD, что позволяет предположить преобладание морбидной формы ожирения у девочек данной группы. В последующих возрастных группах (8–17 лет) SDS ИМТ варьирует от +1,9 до +2,7, что соответствует ИзМТ–ожирению II степени (таблица 9). Динамика антропометрических показателей девочек хорошо прослеживается на рисунке 8: у девочек рост ≥ 97 перцентиля регистрируется до 10 лет включительно.

Таблица 9 – Средние значения стандартных отклонений (SDS) роста и массы тела у девочек с ожирением в различных возрастных группах

Возраст	ИМТ кг/м ²	Рост (SDS)	Масса тела (SDS)
3,5 года	27,9	+2,99	+4,79
5 лет	23,6	+1,80	+3,79
6 лет	25,8	+1,54	+3,91
7 лет	23,0	+1,41	+2,94
8 лет	23,7	+0,85	+2,80
9 лет	24,2	+2,54	+2,46
10 лет	29,2	+1,75	+2,78
11 лет	26,2	+1,13	+2,14
12 лет	26,7	+0,78	+2,30
13 лет	30,8	+0,84	+2,70
14 лет	26,8	+0,94	+1,90
15 лет	29,8	-0,21	+2,26
16 лет	30,2	+0,44	+2,22
17 лет	34,2	+0,14	+2,74

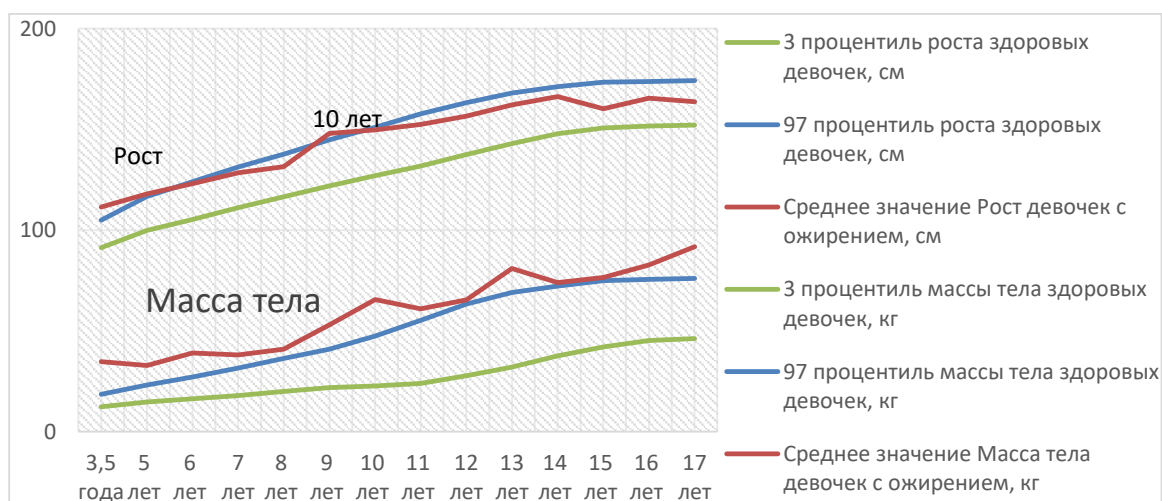


Рисунок 8 – Средние показатели роста и массы тела девочек из основной группы в сравнении с 3 и 97 перцентилями роста и массы тела здоровых девочек

Результаты анализа показателей роста и МТ мальчиков основной группы продемонстрировали высокий SDS роста в начальных возрастных группах (4–8 лет), достигающий до +2,78 у 4-летних детей (величина отклонения от $\pm 0,41$ до $\pm 1,51SD$). По-видимому, это связано с тем, что у детей с ожирением уже в раннем возрасте может развиваться гиперинсулинемия, которая стимулирует рост через ИПФР-1. Снижение показателей SDS роста отмечается с 11 лет (-0,23) и к 16-17 годам значения SDS роста соответствовали нормальному диапазону (от -1 до +1). В группе 4–8 лет SDS ИМТ у мальчиков превышал +3,5 (максимум +5,44 в 4 года), указывая на преобладание морбидного ожирения; вариабельность показателя — $\pm 1,22... \pm 1,70 SD$. В последующих возрастных группах (9–17 лет) SDS ИМТ варьирует от +2,4 до +2,89, что соответствует ожирению I-II степени (таблица 10).

Возрастная динамика антропометрических показателей отражена на рисунке 9: у мальчиков рост ≥ 97 перцентиля регистрируется преимущественно до 10 лет. Таблица 10 – Средние значения стандартных отклонений (SDS) роста и массы тела у мальчиков с ожирением в различных возрастных группах

Возраст	ИМТ кг/м ²	Рост (SDS)	Масса тела (SDS)
4 года	31,0	+2,78	+5,44
5 лет	27,5	+1,95	+4,88
7 лет	25,9	+2,17	+3,67
8 лет	27,9	+2,36	+3,61
9 лет	23,9	+0,80	+2,67
10 лет	26,4	+2,12	+3,36
11 лет	25,6	-0,23	+2,64
12 лет	29,0	+1,34	+2,89
13 лет	28,7	+0,25	+2,65
14 лет	31,4	+0,59	+2,82
15 лет	29,3	+1,67	+2,40
16 лет	32,0	+0,61	+2,66
17 лет	31,10	+1,00	+2,43

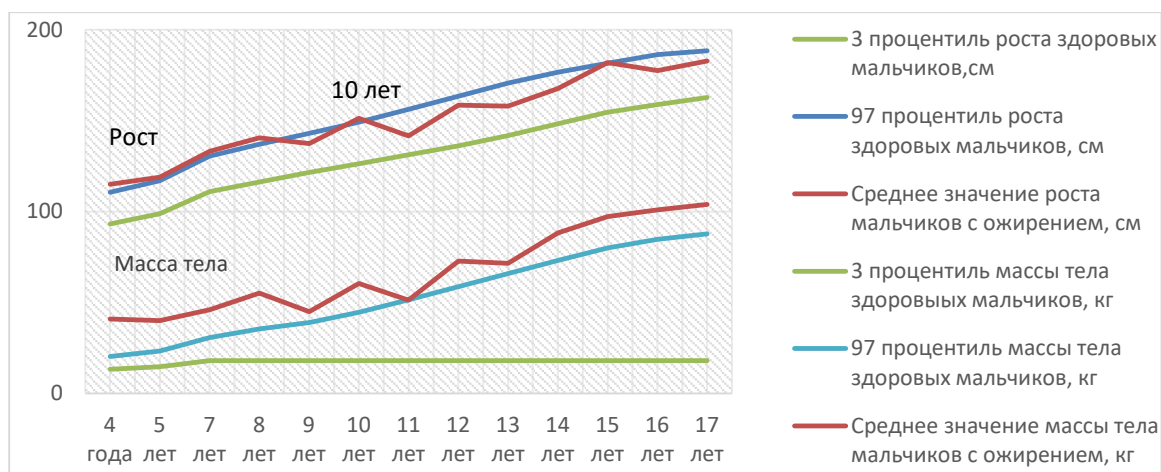
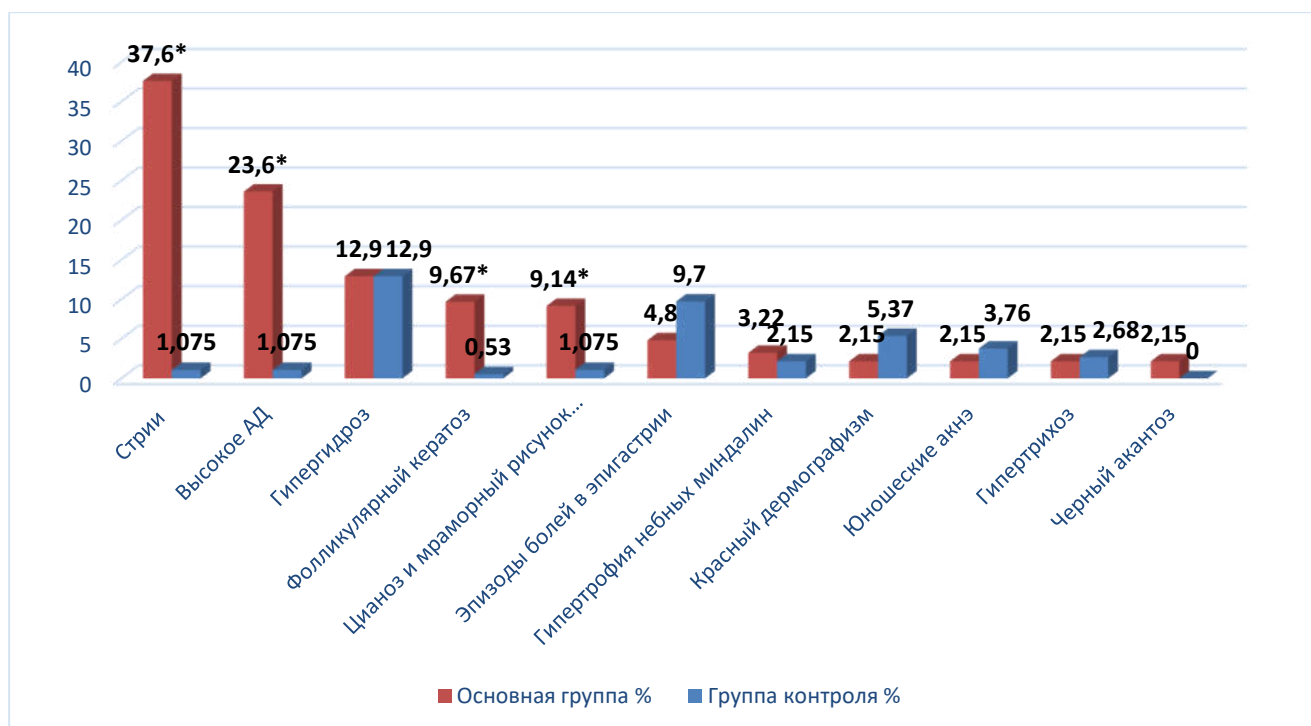


Рисунок 9 – Показатели роста и массы тела мальчиков из основной группы в сравнении с 3 и 97 перцентилями роста и массы тела здоровых мальчиков

Таким образом, максимальные значения SDS ИМТ (+5,44-4,79) основной группы отмечаются в дошкольном возрасте (3,5-5 лет), что может быть связано с ранним формированием неправильных пищевых привычек, наследственной предрасположенностью.

По данным осмотра: стрии были выявлены у 37,6% детей основной группы, что значительно превышает показатель контрольной группы (1,07%; $\chi^2=79,64$, $p<0,001$) (рисунок 10). При этом субъективные жалобы на стрии предъявляли только 22,5% пациентов основной группы, тогда как в контрольной группе подобные жалобы отсутствовали полностью. Фолликулярный кератоз выявлен у 9,7% против 0,53% ($\chi^2 = 16,02$, $p<0,001$); мраморность кожи в области ягодиц и бедер – 9,2% против 1,07% ($\chi^2=10,87$, $p=0,001$). В 80% случаев растяжки имели яркую окраску (насыщенно розовую, красную, багровую, фиолетовую), в 20% – бледные «перламутрового» оттенка. Наиболее частая локализация растяжек: кожа бедер (64,3%), груди (31,4%, в 3,5 раза чаще у девочек), передняя брюшная стенка и боковые поверхности туловища (24,3%), внутренняя поверхность плеч и подмышечные области (22,8%), ягодицы (8,5%), подколенные ямки (4,3%) и спина (1,43%). Множественные стрии с поражением нескольких зон тела отмечены у 34,3% детей. Данные изменения у детей основной группы являются визуальными маркерами глубоких метаболических нарушений и дисплазии соединительной ткани [250; 251; 269].

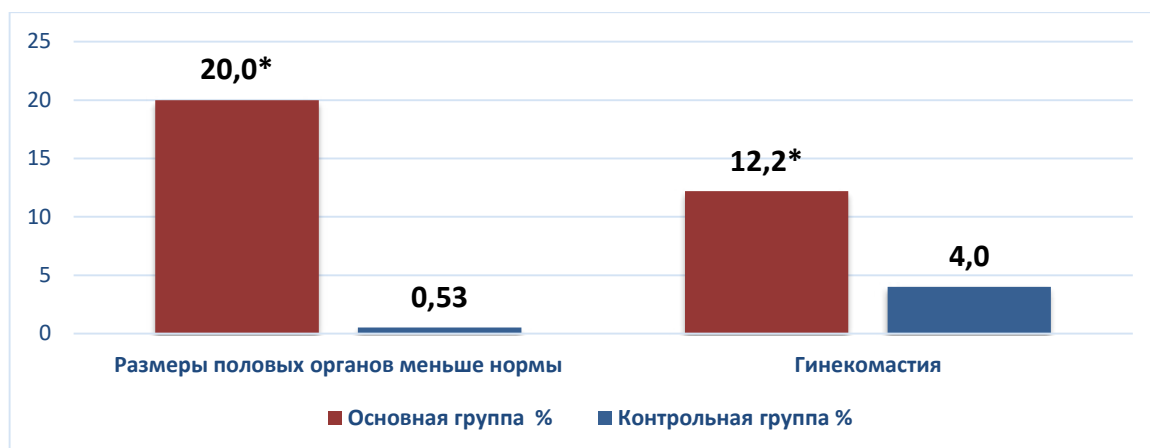


Примечание: * – статистически значимые различия, $p < 0,05$

Рисунок 10 – Структура клинических симптомов основной группы в сравнении с контрольной группой (%%)

Артериальное давление: высокое АД (≥ 90 -й перцентиля и в течение > 2 недель наблюдения) выявлялось у 23,6% детей основной группы, что значительно превышало частоту гипертензии в контрольной группе – 1,07% ($\chi^2=43,7$, $p < 0,001$). Повышение обусловлено преимущественно систолическим АД (САД), которое статистически значимо превышает показатели контрольной группы ($p=0,040$).

Половое развитие: у мальчиков основной группы в 10 раз чаще регистрировались уменьшение размеров гениталий, «ложный» гипогонадизм – 20,0% (контроль – 2,0%, $\chi^2=16,02$, $p < 0,001$) и в 3 раза – гинекомастия (12,2% vs 4,0%; $\chi^2=2,58$, $p=0,193$) (таблица 11, рисунок 11).



Примечание: * – статистически значимые различия, $p < 0,05$

Рисунок 11 – Клинические симптомы мальчиков основной группы в сравнении с контрольной группой (в %)

Частота других клинических симптомов: частота встречаемости дополнительных симптомов и заболеваний у детей обеих групп не отличалась статистически значимо (таблица 11): гипергидроз – 12,9% в обеих группах ($p=1,0$), эпизоды болей в эпигастрии – 4,8% и 9,7% ($p=0,072$), акне – 2,6% и 3,2% ($p=0,759$), красный дермографизм – 2,15% и 5,3% ($p=0,102$), гипертрихоз – 2,15% и 2,68% ($p=0,736$).

Таблица 11 – Частота клинических симптомов у детей основной и контрольной групп

Клинические проявления	Основ. гр. n (%)	Контроль n (%)	χ^2	P
Стрии	70 (37,6)	2 (1,07)	79,64	<0,001*
Высокое артериальное давление (≥ 90 -й перцентиль)	44 (23,6)	2 (1,07)	43,76	<0,001*
Уменьшение гениталий у мальчиков	18 (20,0)	1 (2,0)	16,02	<0,001*
Гинекомастия (мальчики)	11 (12,2)	2 (4,0)	2,58	0,109
Гипергидроз	24 (12,9)	24 (12,9)	0,00	1,000
Фолликулярный кератоз, фолликулит	18 (9,67)	1 (0,53)	16,02	<0,001*
Мраморный рисунок и цианоз кожи	17 (9,14)	2 (1,07)	12,47	<0,001*
Эпизоды болей в эпигастрии	9 (4,80)	18 (9,7)	3,235	0,072
Гипертрофия небных миндалин	6 (3,22)	4 (2,15)	0,411	0,522
Красный дермографизм	4 (2,15)	10 (5,37)	2,672	0,102
Юношеские акне	5 (2,7)	6 (3,2)	0,094	0,759
Гипертрихоз	4 (2,15)	5 (2,68)	0,114	0,736
Черный акантоз	4 (2,15)	0	2,27	0,132

Примечание: * – статистически значимые различия, $p < 0,05$

Таким образом, для фенотипа детей основной группы характерен комплекс признаков: транзиторное ускорение роста в препубертате, трофические нарушения кожи, признаки задержки полового развития, ложного гипогонадизма у мальчиков. Высокая частота регистрации кожных симптомов (стрии, фолликулярный кератоз, мраморность) свидетельствует об их диагностической ценности для первичного выявления патологии.

Параллельно с выявленными фенотипическими особенностями, анализ динамики антропометрических показателей демонстрирует устойчивые возрастные закономерности изменения ИМТ. Наиболее выраженные отклонения SDS ИМТ регистрируются уже в раннем детском возрасте: медиана показателя достигает +3,7 в 3 года с последующим возрастанием до пиковых значений +4,0 к 4-летнему возрасту.

В младшем школьном возрасте показатели остаются высокими, колеблясь в диапазоне +3,0-3,45. С началом препубертатного периода наблюдается постепенное снижение значений SDS ИМТ с +2,95 в 9 лет до +2,4 в 11 лет. В дальнейшем, в течение пубертатного периода (12-17 лет), показатели стабилизируются на уровне +2,0-2,6, демонстрируя минимальное значение (+2,2) к 17 годам (рисунок 12).

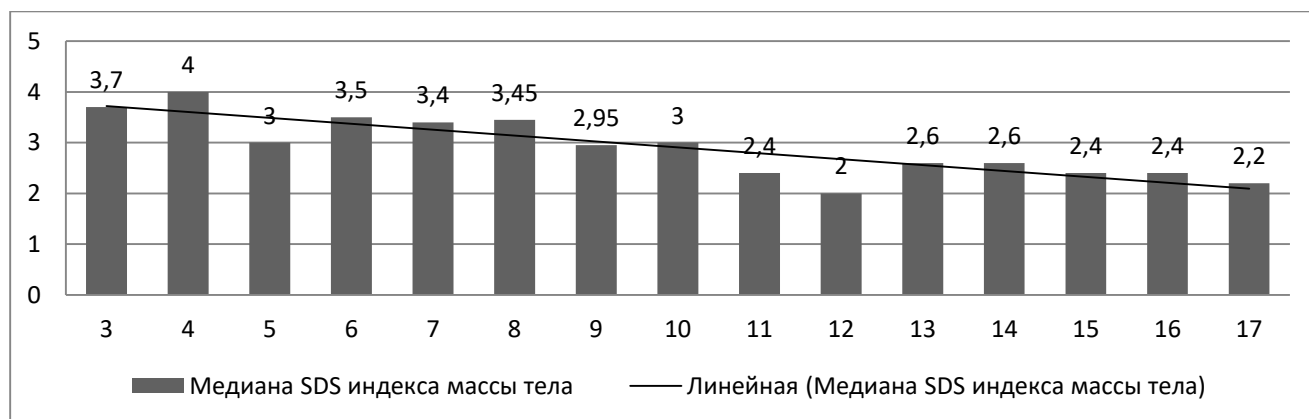


Рисунок 12 – Медиана SDS ИМТ основной группы, распределенная по возрасту

Обратная зависимость между SDS ИМТ и возрастом сохранена для обоих полов (рисунки 13, 14).

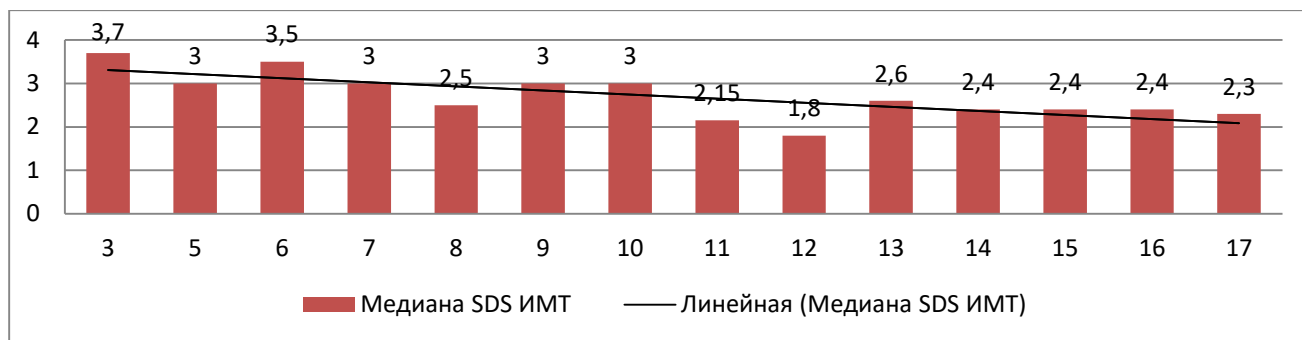


Рисунок 13 – Медиана SDS ИМТ девочек основной группы, распределенная по возрасту

Аналогичная тенденция у мальчиков (рисунок 14).

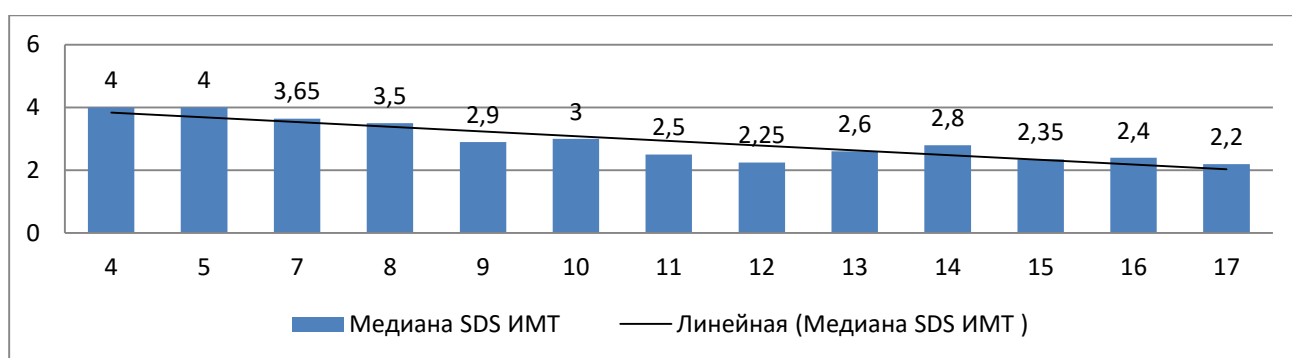
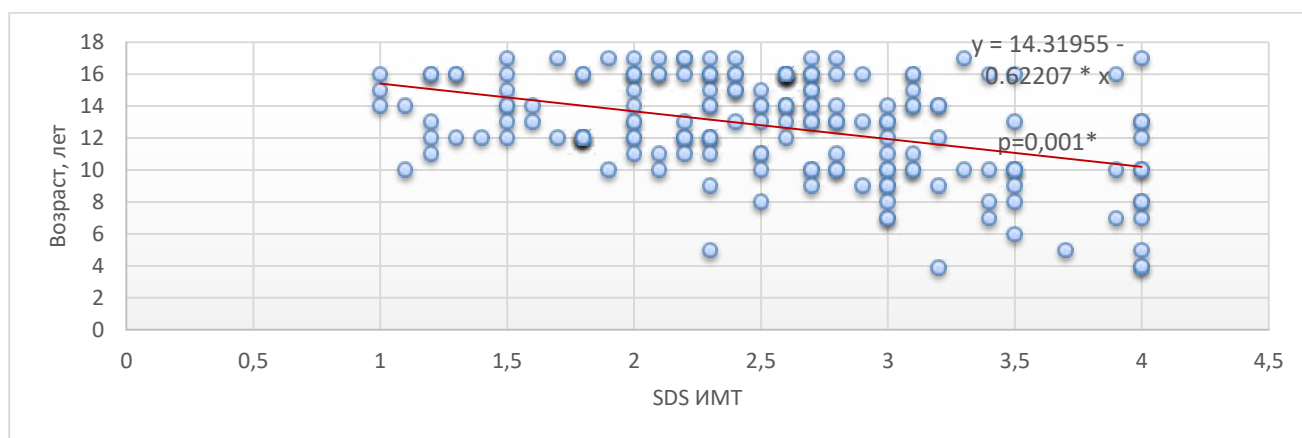


Рисунок 14 – Медиана SDS ИМТ мальчиков основной группы, распределенная по возрасту

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую, хотя и низкую по силе, отрицательную связь между возрастом и показателями SDS ИМТ ($r = -0,3$, $p = 0,001$), что свидетельствует о тенденции к постепенному снижению индекса массы тела по мере взросления ребенка (рисунок 15).



Примечание: * – статистически значимые различия, $p < 0,05$

Рисунок 15 – Корреляционная связь между возрастом и SDS ИМТ детей из основной группы

Анализ данных выявил четкую возрастную динамику распространенности морбидного ожирения (МО) у обследованных детей. Наибольший процент случаев МО зарегистрирован в возрастной группе от 3-х до 11 лет, составляя в сумме 66,7% от общего числа детей с данной патологией. В раннем подростковом периоде (от 11 до 15 лет) доля МО составила 33,3%, тогда как у старших подростков 15-18 лет случаи МО не были выявлены, а также отмечалось снижение частоты Ож3 ($p < 0,001$) (табл. 12).

Таблица 12 – Распределение детей с различными степенями ожирения по возрастным группам

Группа	1-<3	3-<7	7-<11	11-<15	15-<18	Всего, n	% младше 11 лет	% старше или равно 11 лет	p
ИзМТ	0	0	2 (5,4%)	21 (56,8%)	14 (37,8%)	37	62,2	37,8	0,040*
Ож1	0	1 (1,7%)	10 (17,6%)	24 (42,1%)	22 (38,6%)	57	61,4	38,6	0,025*
Ож2	0	0	15 (30,6%)	20 (40,8%)	14 (28,6%)	49	71,4	28,6	<0,001*
Ож3	0	3 (9,7%)	14 (45,1%)	7 (22,6%)	7 (22,6%)	31	77,4	22,6	<0,001*
МО	0	3 (25,0%)	5 (41,7%)	4 (33,3%)	0	12	100	0	<0,001*
Всего	0	7 (3,8%)	46 (24,7%)	76 (40,9%)	57 (30,6%)	186	-	-	-

Примечание здесь и далее: *- статистически значимые различия, $p < 0,05$

Таким образом, установлена статистически значимая обратная корреляция между возрастом и SDS ИМТ. Среди детей с МО преобладали младшие возрастные

группы (с 3-х до 11 лет). У старших подростков (15-18 лет) преимущественно регистрировались ИзМТ и ожирение 1 степени. Старший подростковый возраст может рассматриваться как «окно возможностей» для успешной коррекции, в том числе и тяжелых форм. Ожирение у детей ассоциировано с развитием метаболических нарушений, выраженность которых коррелирует со степенью тяжести патологии, возрастом пациента и половой принадлежностью, что будет подробно рассмотрено далее.

3.4. Метаболические нарушения и их связь со степенью ожирения

Данные исследования свидетельствуют о значительной распространенности метаболических нарушений в изучаемой когорте детей с ИзМТ и ожирением. Наибольшую клиническую значимость демонстрируют следующие патологические изменения: нарушения пуринового обмена представлены гиперурикемией (83,3%) и гиперурикозурией (73,3%), что соответствует современным представлениям о связи ожирения и нарушений метаболизма мочевой кислоты у взрослых.

В структуре дислипидемий преобладает гипертриглицеридемия (28,1%), что согласуется с типичными изменениями липидного профиля при ИР. Одновременно отмечается снижение атеропротекторных фракций липопротеидов (ЛПВП – 21,05%) и повышение атерогенных фракций (ЛПНП – 16,2%, бета-липопротеиды – 17,25%). Углеводные нарушения характеризуются снижением толерантности к глюкозе («плоская» сахарная кривая у 14,0%) и нарушенной гликемией натощак (7,0%). Поражение почечной функции, проявляющееся микроальбуминурией (53,3%), что соответствует представлениям о раннем начале органических повреждений при ожирении (рисунок 16).

У девочек основной группы отмечено повышение уровня МК в крови ($343,0 \pm 120,9$ мкмоль/л) относительно референсных значений (>14 лет 120–320 мкмоль/л), при этом липидный профиль характеризуется более высокими значениями ЛПВП ($1,88 \pm 0,82$ ммоль/л) относительно нормы (>1,03 ммоль/л).

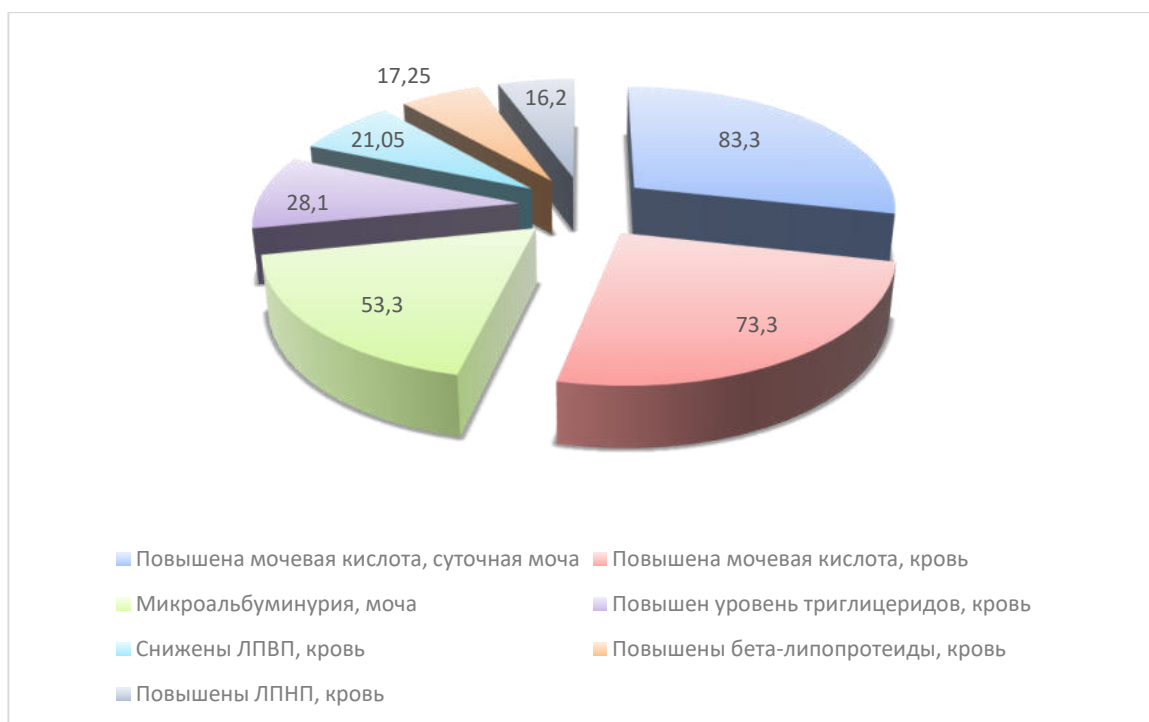


Рисунок 16 – Распределение отдельных измененных лабораторных показателей у детей основной группы по частоте их регистрации (%)

У мальчиков основной группы уровень МК в крови выше, чем в группе девочек ($t=3,77$, $p=0,0004$). Надо отметить, что у девочек более благоприятный липидный профиль за счет более высокого уровня ЛПВП. Средние значения показателей ТГ и ЛПНП находились на верхней границе нормы (таблица 13). В контрольной группе указанные изменения выявлены не были.

Таблица 13 – Показатели липидного профиля и мочевой кислоты у детей основной группы

Наименование исследования	$M \pm m$	Референсные значения, установленные лабораторией ОДКБ города Астрахани	Единица измерения
МК (кровь)	$378,4 \pm 106,5$ Д – $343,0 \pm 120,9$ М – $413,8 \pm 78,6$	<14 лет 120-320; >14 лет 150-350 (Ж); >14 лет 210-420 (М)	мкмоль/л
МК (суточная моча)	$6,18 \pm 2,85$	1,48-4,43	мкмоль/л
β -липопротеиды (кровь)	$3,59 \pm 1,37$	< 4,5	г/л
ТГ (кровь)	$1,14 \pm 0,56$	< 10 лет менее 1,3; > 10 лет менее 1,7	ммоль/л
ЛПВП (кровь)	$1,85 \pm 0,73$; Д – $1,88 \pm 0,82$; М – $1,69 \pm 0,66$	>1,03 для девочек; >0,9 для мальчиков	ммоль/л
ЛПНП (кровь)	$2,34 \pm 0,67$	<3,0	ммоль/л.

Морбидное ожирение статистически значимо ассоциировалось с повышением уровня МК по сравнению с ИзМТ и Ож1–Ож2 ($p<0,05$). Наиболее значимые различия выявлены между МО и ИзМТ ($p=0,001$): в группе ИзМТ у детей очень редко регистрировалось повышение МК. Не выявлено различий по данному признаку между МО и Ож3 ($p=0,129$) (таблица 14).

Таблица 14 – Статистический анализ различий в частоте повышения уровня МК: сравнение МО с подгруппами ИзМТ и Ож1-3 степени

Морбидное ожирение	χ^2	p
ИзМТ	10,61	0,001*
Ож1	5,86	0,015*
Ож2	4,36	0,036*
Ож3	2,31	0,129

Изменение не менее одного биохимического показателя (снижение ЛПВП или повышение ЛПНП, МК, ТГ, нарушенная гликемия) у одного пациента выявлено у 75,0% детей с МО против 24,3% при ИзМТ (рисунок 17). Статистически значимое различие по частоте регистрации одного измененного биохимического показателя наблюдается только между МО и ИзМТ: при ИзМТ данные изменения встречаются в 3 раза реже ($p=0,002$).

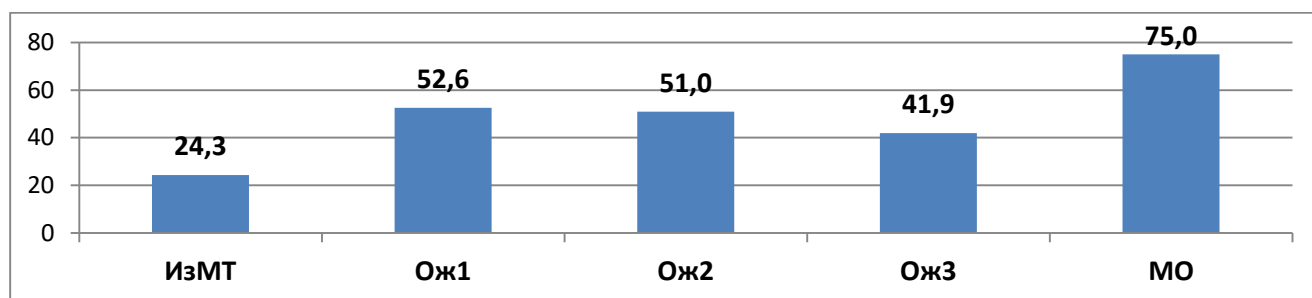


Рисунок 17 – Процент детей, которые имеют не менее одного измененного биохимического показателя, отражающего метаболические нарушения

Наличие 3-х и более лабораторных изменений у одного пациента регистрировалось у 50% детей с МО против 5,4% при ИзМТ ($p<0,001$). При МО преобладало ≥ 3 биохимических изменений по сравнению как с ИзМТ, так и со всеми подгруппами Ож1, Ож2, Ож3 ($p<0,001$), таблица 15.

Таблица 15 – Статистические различия по числу детей, имеющих один и ≥ 3 измененных биохимических показателей: сравнение МО с ИзМТ и Ож1-3 степени

Морбидное ожирение	Изменен один показатель, p	Изменены ≥ 3 показателей, p
ИзМТ	0,002	0,0001*
Ож1	0,156	0,0030*
Ож2	0,104	<0,001*
Ож3	0,052	0,0009*

Возрастные особенности: максимальный процент биохимических изменений отмечен у детей 13 лет (44,5%). Статистически значимых различий по возрасту не выявлено, корреляционный анализ не показал зависимости ($r=-0,013$, $p>0,05$).

Таким образом, метаболические нарушения (дислипидемия, гиперурикемия) являются неотъемлемым компонентом ИзМТ и КЭО уже в детском возрасте. Морбидное ожирение и мужской пол служат маркером крайне высокого метаболического риска. Число измененных биохимических показателей, отражающих метаболические нарушения, возрастает со степенью избытка МТ.

Со степенью избытка МТ коррелирует угнетение гонадотропной функции, что подробно проанализировано в следующем разделе.

3.5. Оценка гормонального статуса: гонадотропная функция и ее связь с тяжестью ожирения

Исследование уровня гонадотропных гормонов у детей подросткового возраста основной группы проводилось с целью выявления влияния ИзМТ и ожирения на показатели лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови.

Возраст обследуемых: девочек – 13,5 лет (квартильный диапазон Q1: 13,0; Q3: 15,5), в контрольной группе – 14,0 лет (Q1: 13,0; Q3: 15,0); мальчиков – 13,5 лет (Q1: 13,0; Q3: 14,0), в контроле – 14,0 лет (Q1: 13,0; Q3: 15,0). Статистически значимых различий в возрасте между группами не обнаружено ($p>0,05$).

Анализ уровня ЛГ: снижение уровня ЛГ выявлено у 50,0% детей с КЭО против 4,2% в контроле ($\chi^2=10,55$, $p=0,0012$). Уровень ЛГ менее 0,3 мкМЕ/мл регистрировался у 25,0% подростков с КЭО, $\leq 1,0$ мкМЕ/мл – 16,7%.

Средний уровень ЛГ в основной группе был в 3 раза ниже по сравнению с контролем ($1,72 \pm 1,62$ против $5,2 \pm 7,04$ мкМЕ/мл; $p < 0,05$) (рисунок 18).



Примечание: *- статистически значимые различия, $p < 0,05$

Рисунок 18 – Среднее значение ЛГ (мкМЕ/мл) у детей основной группы в сравнении с контрольной группой

Анализ результатов ЛГ по полу: у девочек основной группы средний уровень ЛГ – $3,98 \pm 2,5$ мкМЕ/мл, что в 3 раза ниже контрольных – $11,99 \pm 10,06$ мкМЕ/мл, однако разница статистически значимой не является ($p > 0,05$). Значения в обеих группах девочек находятся в пределах нормы для лаборатории (1–14 мкМЕ/мл). При определении уровня ЛГ фазы менструального цикла не учитывались из-за частых жалоб девочек на его нарушение.

У мальчиков основной группы средний уровень ЛГ – $1,4 \pm 1,34$ мкМЕ/мл, что в 1,9 раза ниже контрольных ($2,7 \pm 1,39$ мкМЕ/мл). Также наблюдается тенденция к снижению уровня ЛГ при увеличении степени ожирения, но статистические различия отсутствуют.

Анализ уровня ФСГ: снижение уровня ФСГ зарегистрировано у 45,8% подростков с КЭО, преимущественно у мальчиков (33,4%), при отсутствии таковых в контроле ($\chi^2=11,79$, $p < 0,001$). У 25% подростков с КЭО уровень ФСГ находится на

5 перцентили или ниже (0,48-0,87 мкМЕ/мл), 12,5% – < 25-го перцентиля (менее 1,4-1,99 мкМЕ/мл), 41,5% соответствует 25-75, 21% – 90-95 перцентилю.

В группе детей с ИзМТ и ожирением выявлена четкая обратная зависимость между степенью ожирения и уровнем гонадотропных гормонов. Концентрации ЛГ и ФСГ постепенно снижались по мере увеличения МТ: от максимальных значений в группе с ИзМТ до минимальных – в группе с МО. Так, в группе ИзМТ средний уровень ЛГ составлял 4,12 мкМЕ/мл, ФСГ – 6,50 мкМЕ/мл.

В группе МО эти показатели были существенно ниже: 0,46 мкМЕ/мл и 0,83 мкМЕ/мл соответственно, при этом разброс значений в данной группе ($SD=\pm 0,10$) был минимальным (таблица 16).

Таблица 16 – Уровень ЛГ и ФСГ в крови у детей с ИзМТ и КЭО

Наименование	Среднее значение ЛГ, мкМЕ/мл	Среднее значение ФСГ, мкМЕ/мл
ИзМТ	4,12±2,89	6,50±2,23
Ож1	3,15±1,10	4,19±2,62
Ож2	0,82±1,19	2,55±3,12
Ож3	1,27±1,26	1,92±1,10
МО	0,46±0,10	0,83±0,10

Показатели ЛГ в группе Ож2–МО статистически существенно ниже, чем при ИзМТ–Ож1 ($p=0,002$).

Таким образом, доказательство статистически значимого подавления гонадотропной функции (ЛГ и ФСГ) у детей основной группы, усугубляющегося с ростом степени ожирения, характеризует состояние «истощения» гипоталамо-гипофизарной оси на фоне ожирения.

3.6. Влияние избыточной массы тела и ожирения у детей на уровень креатинина крови и риск развития почечной дисфункции

В рамках исследования факторов риска КЭО особое внимание было уделено оценке почечной функции.

Сравнительный анализ креатинина крови в исследуемых группах: при анализе уровня креатинина у детей установлено статистически значимое его повышение в основной группе по сравнению с контрольной. В основной группе показатели креатинина $\geq 120,0$ мкмоль/л зарегистрированы у 25 из 162 обследуемых детей (15,4%), в то время как в группе без ожирения – у 3 из 178 (1,7%) ($\chi^2=19,43$; $p<0,001$). Средние значения уровня креатинина: основная группа – $119,36 \pm 21,66$ мкмоль/л, контроль – $101,23 \pm 25,72$ мкмоль/л (рис. 19).

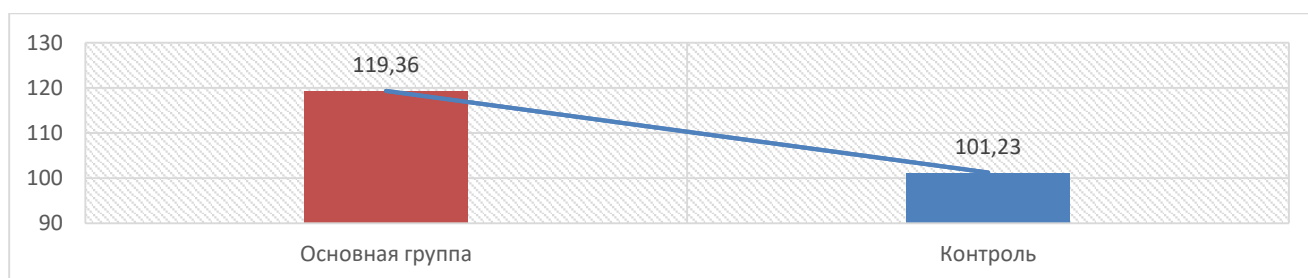
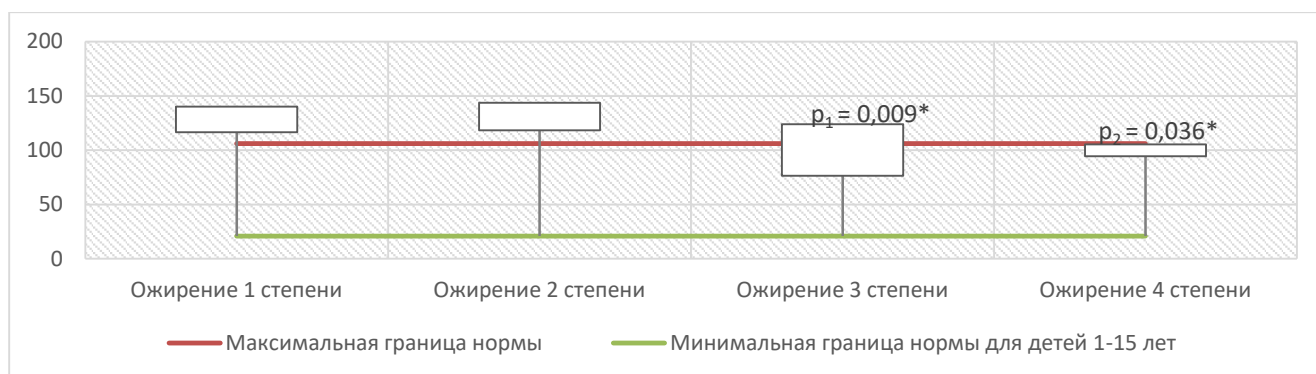


Рисунок 19 – Средние значения уровня креатинина крови у детей основной группы в сравнении с контрольной группой

Влияние степени ожирения на уровень креатинина: обнаружено, что средний уровень креатинина при Ож1 составляет: $128,4 \pm 11,9$ мкмоль/л, Ож2: $131,03 \pm 12,62$ мкмоль/л. Между этими группами статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,976$). Однако, в группах с тяжелым ожирением (Ож3 и МО) показатели ниже и различия между ними тоже не существенны: Ож3 – $100,2 \pm 23,65$ мкмоль/л, МО – $99,85 \pm 5,5$ мкмоль/л. При сравнении группы Ож1 и Ож2 уровень креатинина в этих группах статистически значимо выше по сравнению с Ож3-МО ($p_1 = 0,009$; $p_2 = 0,036$), рисунок 20.



Примечание: * – статистически значимые отличия, $p < 0,05$

Рисунок 20 – Показатели диапазона средних значений креатинина при ожирении I-III степени и морбидном ожирении

Возможной причиной повышения уровня креатинина у детей основной группы при более легких формах ожирения является недостаточно развитая гиперfiltrационная функция почек. При ожирении общая площадь фильтрационной поверхности обычного числа нефронов не способна длительно выдерживать нагрузку избытком метаболитов на адекватном уровне, формируется относительный дефицит нефронов по отношению к общей массе тела. Даже при условии нормального числа нефронов при рождении постепенно развивается состояние относительной олигоневрии. Под действием гормонов и факторов роста, продуцируемых жировой тканью, формируется гипертрофия клубочков и гиперплазия клеточного состава нефронов, что ведет к увеличению общей почечной фильтрации на поверхность тела и компенсации относительного дефицита нефронов. По-видимому, с этим связано снижение уровня креатинина при ОжЗ-МО. Развитие внутриклубочковой гипертензии является одним из основных факторов прогрессирования поражения почек [54; 110; 124; 161; 222; 239; 240; 254; 373; 404; 437; 531]. Надо также отметить, что креатинин зависит от мышечной массы и мышечного метаболизма. Легкое ожирение может сопровождаться относительно более высоким мышечным компонентом по сравнению с тяжелым ожирением, при котором прогрессирует мышечная дистрофия и возможно развитие саркопении мышц, что приводит к снижению синтеза креатинина.

3.7. Особенности углеводного статуса детей с избыточной массой тела и ожирением

Анализ результатов определения уровня глюкозы в крови у детей из основной группы выявил существенные особенности углеводного обмена по сравнению с группой контроля. В частности, у 27 детей (14,5%) из основной группы регистрировалась плоская сахарная кривая, что значительно превышает показатели контрольной группы (8 детей, 4,3%; $\chi^2=11,39$, $p<0,001$). Также у 13 детей (7,0%) из основной группы зафиксирована нарушенная гликемия натощак (уровень $\geq 5,6$ ммоль/л), что также было существенно выше по сравнению с контролем (2 ребенка, 1,1%; $\chi^2=8,41$, $p=0,0037$) (рисунок 21).



Примечание: * – статистически значимые отличия, $p<0,05$

Рисунок 21 – Частота регистрации плоской сахарной кривой и нарушенной гликемии натощак у детей основной группы и контроля.

Анализ вероятности развития углеводных нарушений у детей с ожирением: было установлено, что у детей из основной группы шансы наличия плоской сахарной кривой были в 3,78 раза выше (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,67–8,56), а наличие нарушенной гликемии натощак превышало таковые контрольной группы в 6,91 раза (95% ДИ: 1,54–31,08), таблица 17.

Концентрация глюкозы крови натощак в основной группе составила $4,48 \pm 1,00$ ммоль/л, что сопоставимо с контролем ($4,25 \pm 0,69$ ммоль/л; $p>0,05$). Различия уровней глюкозы через 2 часа после приема пищи или нагрузки в основной

группе ($4,68 \pm 0,988$ ммоль/л) и группе контроля ($4,66 \pm 0,857$ ммоль/л) также статистически незначимым ($p=0,987$), рисунок 22.

Таблица 17 – Частота регистрации нарушения глюкозы крови и оценка шансов возникновения этих нарушений у детей основной группы и контроля

Показатель	Основн. гр. (n=186)	%	Контроль (n=186)	%	F-статистика	OR (95% ДИ)	χ^2	p
Плоская сахарная кривая	27	14,5%	8	4,3%	0,001	3,78 (1,67–8,56)	11,39	<0,001*
Нарушенная гликемия натощак	13	7,0%	2	1,1%	0,006	6,91 (1,54–31,08)	8,41	0,0037*

Примечание: *- статистически значимые отличия, $p < 0,05$

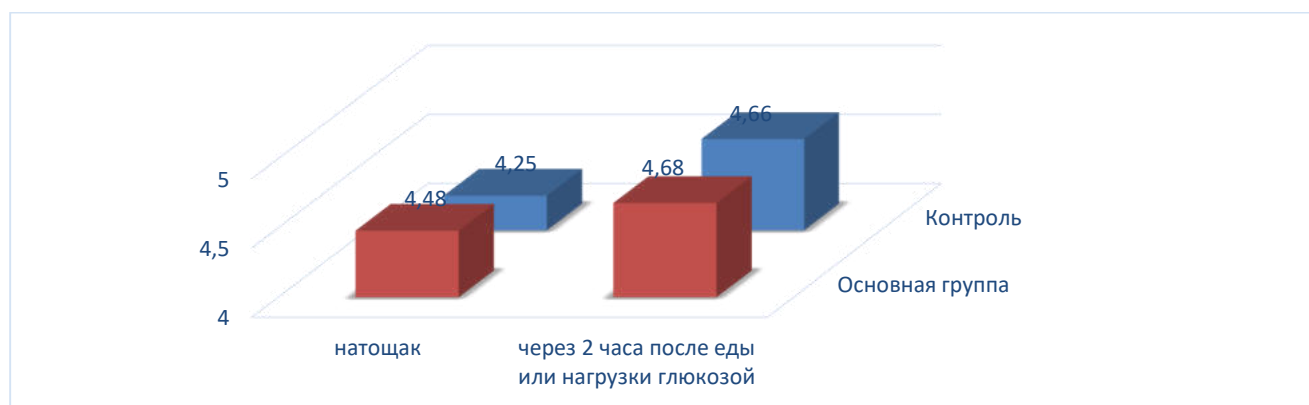


Рисунок 22 – Глюкоза капиллярной крови натощак и через 2 часа после еды у детей основной группы и контроля.

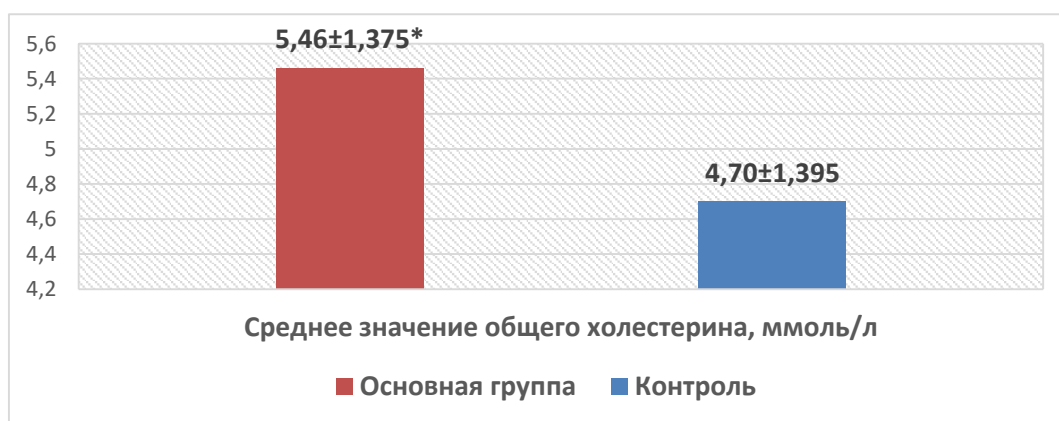
Углеводные нарушения, такие как плоская сахарная кривая и нарушенная гликемия натощак, преобладают у детей основной группы по сравнению с контрольной группой. Вероятностные оценки показывают, что такие нарушения в основной группе встречаются соответственно в 3,78 и 6,91 раза чаще.

3.8. Показатели общего холестерина и общего белка у детей с избыточной массой тела и ожирением

Анализ показателей общего холестерина (ОХС) крови у детей основной группы выявил повышение его уровня выше референсного значения (5,2 ммоль/л) у 59,3% обследованных, что значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе (29,4%; $\chi^2=5,4$, $p=0,019$).

В группе детей с ИзМТ повышение ОХС отмечено у 5,4% участников, а среди детей с МО – у 25,0% ($p<0,05$).

Средние значения ОХС в крови у детей основной группы ($5,46\pm1,375$ ммоль/л) были статистически значимо выше, чем в группе контроля ($4,70\pm1,395$ ммоль/л, $p=0,015$), рисунок 23.



Примечание: * – статистически значимо, $p<0,05$

Рисунок 23 – Средний показатель общего холестерина крови у детей основной и контрольной групп.

Оценка отношения шансов показала, что вероятность повышения уровня ОХС у детей с основной группы в 3,49 раза выше, чем у детей без ожирения (ОШ = 3,49; 95% ДИ: 1,2–10,12).

Таким образом, дети с ожирением имеют в 3,5 раза более высокий риск развития гиперхолестеринемии. Наибольшая частота нарушений отмечается при мор-

бидном ожирении (25%), в связи с этим целесообразен регулярный мониторинг липидного профиля у детей с ожирением, особенно при МО. Необходима ранняя коррекция дислипидемии для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Помимо гиперхолестеринемии, у детей с ожирением наблюдаются изменения в белковом обмене. Анализ распространенности высокого уровня общего белка (ОБ) в крови у обследованных детей показал статистически значимые различия между основной и контрольной группой детей. В группе КЭО показатель ОБ выше – более 80,0 г/л зарегистрирован у 58,3%, что значительно превышает данное значение в контрольной группе, в которой оно составило – 28,6% ($\chi^2=5,14$, $p=0,0234$).

Уровень ОБ у детей с КЭО составлял $79,086 \pm 5,383$ г/л, в то время как у контрольной группы – $75,094 \pm 6,870$ г/л, однако разница не достигла статистической значимости ($p=0,649$), рисунок 24.



Рисунок 24 – Диапазон среднего значения общего белка у детей основной и контрольной групп

Результаты оценки отношения шансов показали, что вероятность высокого уровня ОБ у детей основной группы в 3,5 раза выше по сравнению с детьми без ожирения (ОШ = 3,5; 95% ДИ 1,29–10,9).

Таким образом, высокий уровень ОБ крови более чем в 2 раза чаще регистрируется у детей основной группы (58,3% против 28,6% в контроле) и может служить маркером, свидетельствовавшим о наличии метаболических нарушений, связанных с ИзМТ и ожирением.

3.9. Анализ результатов инструментальных методов исследования у детей с ИзМТ и ожирением

В ходе исследования проводился комплексный анализ инструментальных показателей с целью выявления потенциальных факторов риска, ассоциированных с ИзМТ и ожирением у детей, результаты которого позволили выявить значимые особенности у детей основной группы по сравнению с группой контроля.

Анализ УЗИ органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) показал, что изменения со стороны ЖКТ статистически значимо преобладают в основной группе – у 62,9% детей по сравнению с контрольной группой – 33,9% ($\chi^2=8,76$, $p=0,004$).

На первом месте в основной группе – изменения структуры поджелудочной железы, выражающиеся в диффузной неоднородности, повышенной эхогенности и изменении ее размеров – 38,7%, – данное значение в два раза превышает показатель контрольной группы (17,9%, $\chi^2=5,26$, $p=0,022$).

На втором месте – изменения со стороны печени, характеризующиеся диффузной неоднородностью, умеренно повышенной эхогенностью и снижением сосудистого рисунка. У детей основной группы эти изменения регистрируются в 2,5 раза чаще (17,8%) по сравнению с контрольной группой (7,2%, $p=0,148$).

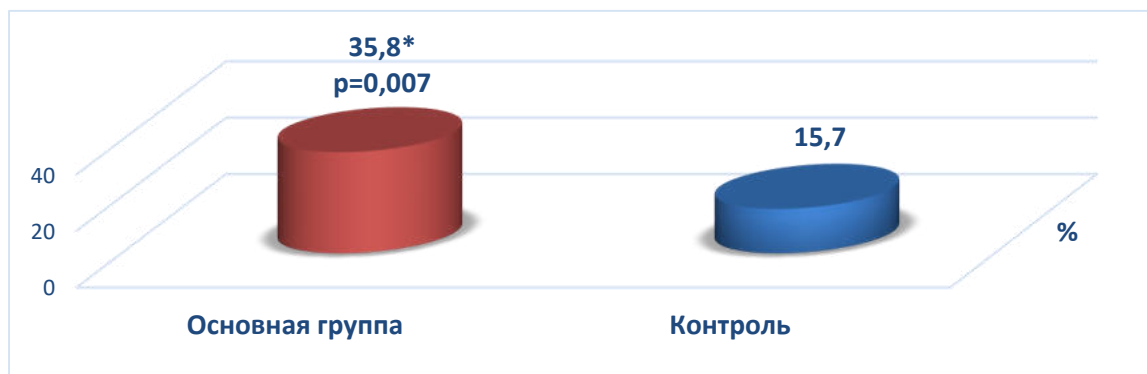
Изучение патологии мочевыводящей системы не выявило статистически значимых различий между группами ($p=0,387$). Однако наиболее часто обнаруженными изменениями в группах сравнения были удвоение чашечно-лоханочной системы, пиелозктазия, ротация почки и утолщение стенок мочевого пузыря. В основной группе анатомические изменения со стороны почек зарегистрированы у 10,6%, в контроле – у 17,5%. Нефроптоз у детей с ожирением не выявлен.

Изменения со стороны репродуктивных органов установлены у 80,0% детей основной группы (контроль – 35,3%; $\chi^2=6,78$, $p=0,009$). У девочек – это кисты, гидроскопические образования, слабое развитие фолликулярного аппарата яичников, несоответствие размеров матки и яичников возрастной норме (меньше нормы). У 86,7% мальчиков выявлены признаки задержки полового развития.

В основной группе в 15 раз чаще регистрировались УЗИ-признаки уменьшения размеров щитовидной железы – 13,9% (против 0,9% в контроле; $\chi^2=8,63$, $p=0,004$) при нормальном уровне тиреоидных гормонов (ТТГ и свободного тироксина). Обнаружена умеренная обратная корреляция между ИМТ и уровнем ТТГ ($r=-0,335$): чем выше ИМТ, тем меньше уровень ТТГ.

Кардиологические изменения (ЭКГ и ЭХО-КС) и их корреляции: наиболее частым отклонением на ЭКГ в основной группе является аритмия с преобладанием брадикардии – 20,5% против 15,1% в контроле. Тахиаритмия регистрировалась у 14,6%, в то время как синдром ранней реполяризации желудочков сердца выявлен у 11,3% детей основной группы (в сочетании с высоким АД клинически), что в два раза превышает показатель контроля (5,6%).

По данным ЭХО-ЭГ, признаки легкой внутричерепной гипертензии (ВЧГ) были выявлены у 35,8% детей основной группы (рисунок 25). Этот показатель статистически значимо (в 2,3 раза) превышал частоту встречаемости ВЧГ в группе контроля, которая составила 15,7% ($\chi^2=7,32$, $p=0,007$).



Примечание: *- статистически значимые различия, $p<0,05$

Рисунок 25 – Доля изменений на Эхо-ЭГ в виде лёгкой внутричерепной гипертензии у детей основной группы и контроля (%%)

Костная возрастная динамика и биоэлектрическая активность мозга: количество детей с опережением костного возраста в основной группе составляет 30,4%, что значительно превышает показатель контрольной группы – 4,2% ($\chi^2=5,0$, $p=0,026$). Среднее опережение костного возраста – $2,4 \pm 1,18$ года.

Согласно данным ЭЭГ, умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга были зарегистрированы у 66,7% детей основной группы, что значительно (в 2 раза) превышало аналогичный показатель в группе контроля (33,4%, $p = 0,037$).

В целом, у пациентов основной группы были выявлены статистически значимые изменения по результатам инструментальных исследований:

- УЗИ: повышенная эхогенность паренхимы поджелудочной железы ($p=0,022$); уменьшение объёма щитовидной железы ($p=0,004$); признаки легкой внутричерепной гипертензии по данным ЭХО-ЭГ ($p=0,007$);

- ЭКГ: сочетание синдрома ранней реполяризации желудочков с артериальной гипертензией;

- рентгенография: опережение костного возраста по результатам исследования костей запястий ($p=0,026$).

Таким образом, комплексный анализ выявил у детей с ИзМТ и ожирением характерный спектр морфофункциональных изменений, которые могут рассматриваться в качестве маркеров риска развития когнитивных, кардиологических и эндокринных нарушений.

3.10. Цереброваскулярные изменения и их клинические корреляты:

связь с головной болью

В представленном фрагменте исследования анализируются цереброваскулярные изменения у детей с ИзМТ/ожирением и головной болью (ГБ), оцениваются данные различных инструментальных методов (БРГЧ, ЭЭГ, РЭГ, ЭХО-ЭГ ГМ) и выявляются взаимосвязи с клиническими проявлениями.

Высокая частота ГБ у детей основной группы явилась основанием для проведения комплексного нейрофизиологического обследования. Результат анализа

жалоб показал, что практически половина всех детей основной группы (48,9% против 19,9% в контроле; $\chi^2=34,7$, $p<0,001$), поступающих в стационар, предъявляли жалобы на ГБ.

ГБ у девочек и мальчиков при ожирении регистрируется без статистических различий. Тем не менее, данная жалоба несколько преобладает у девочек, как в основной группе (девочки – 53,1%, мальчики – 44,4%), так и в группе контроля (девочки – 20,5%, мальчики – 18,0%), таблица 18.

Таблица 18 – Головная боль у детей основной и контрольной групп в сравнении

Группа	Всего n	ГБ n (%)	χ^2	p	Девочки Всего (n)	ГБ n (%)	Мальчики Всего (n)	ГБ n (%)
Основная	186	91 (48,9%)	34,7	<0,001*	96	51 (53,1%)	90	40 (44,4%)
Контроль	186	37 (19,9%)			136	28 (20,5%)	50	9 (18,0%)

Примечание: * – статистически значимые различия, $p<0,01$

Связь ГБ и массы тела: в основной группе не выявлено корреляционной связи между диадами «ГБ и степень ожирения» ($r=0,046$, $p>0,05$), «ГБ и SDS ИМТ» ($r=0,056$, $p>0,05$).

Поскольку жалоба на головную боль превалировала в группе девочек, исследована связь между ГБ и степенью ожирения именно у них. Результаты показали очень слабую, статистически незначимую положительную связь ($r=0,156$, $p=0,141$).

В основной группе не выявлено связи между ГБ и показателями ИМТ (SDS ИМТ, $p>0,05$).

Для выявления причин ГБ, в том числе ее возможной связи с артериальной гипертензией, пациентам было проведено комплексное инструментальное обследование, включавшее ЭХО-ЭГ, БРГЧ, ЭЭГ и РЭГ.

Анализ данных ЭХО-ЭГ показал, что у пациентов обеих групп была выявлена легкая ВЧГ. Однако ее частота была статистически значимо выше в основной группе ($p=0,007$) (таблица 19).

Таблица 19 – Частота регистрации легкой ВЧГ на ЭХО-ЭГ ГМ у детей основной и контрольной групп в сравнении (n, %)

Наименование группы	Всего исследований n	Легкая ВЧГ на ЭХО-ЭГ ГМ		χ^2	t	P
		n	%			
КЭО	67	24	35,8	7,32	2,86	0,007*
Контроль	89	14	15,7			

Примечание: * – статистически значимые различия, $p < 0,01$

Связь ВЧГ и ГБ: статистически значимых различий по частоте легкой ВЧГ, выявленной при ЭХО-ЭГ, между мальчиками и девочками в основной группе не обнаружено (32,3% и 38,9% соответственно). Среди детей основной группы с диагностированной легкой ВЧГ на головную боль жаловались 66,7%. Корреляционно-регрессионный анализ по Пирсону выявил прямую статистически значимую связь между наличием ГБ и регистрацией легкой ВЧГ на ЭХО-ЭГ ($r=0,30$; $t=2,23$, $p=0,029$). Уравнение парной линейной регрессии: $y=0,21875 + 0,25347 \cdot x$. Таким образом, у детей основной группы ГБ значимо ассоциирована с легкой ВЧГ.

Связь ГБ и артериальной гипертензии: поскольку АГ также является ведущим симптомом при ИзМТ и КЭО, и может проявляться головной болью, была проанализирована взаимосвязь между этими двумя признаками. В основной группе выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между жалобами на ГБ и жалобами на повышение АД ($r=-0,285$; $t=2,983$, $p=0,003$). Уравнение регрессии: $y=1,00000 - 0,19697 \cdot x$. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ассоциации между ГБ и жалобами на повышение АД.

Краниографические изменения (по данным БРГЧ): у 27,4% детей основной группы выявлено усиление пальцевых вдавлений и углубление гипофизарной ямки, что не отличалось от показателя в группе контроля (25,0%). Однако у девочек данные изменения встречались в 2,3 раза чаще, чем у мальчиков (39,4% против 16,7% соответственно; $p=0,015$). Обнаружена прямая корреляция между наличием ГБ и краниографическими изменениями ($r=0,321$; $p=0,010$; уравнение парной ли-

нейной регрессии: $y=0,11111+0,28889 \cdot x$). Статистически значимой связи между изменениями на БРГЧ и степенью ожирения ($r=-0,020$), а также SDS ИМТ ($r=-0,088$) выявлено не было.

Результаты ЭЭГ: в исследовании регистрация ЭЭГ проводилась с использованием 19 рабочих электродов, расположенных по международной системе 10–20%, с референтными ушными электродами. Запись осуществлялась в состоянии бодрствования с проведением функциональных проб (открытие/закрывание глаз, фоностимуляция, фотостимуляция, 3-минутная гипервентиляция). Анализ биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга (ГМ) показал, что в основной группе преобладали умеренные нарушения БЭА ГМ (66,7% против 33,3% в группе контроля; $p=0,037$). В то же время легкие нарушения БЭА ГМ регистрировались преимущественно в контрольной группе (таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение изменений на ЭЭГ основной и контрольной групп

Наименование группы	Всего исследований n	Легкие нарушения на ЭЭГ		χ^2	t	p
		n	%			
1	2	3	4	5	6	7
Основная группа	24	5	20,8	3,99	2,40	0,046*
Контрольная группа	27	14	51,9			
		Умеренные нарушения на ЭЭГ				
Основная группа	24	16	66,7	4,39	2,47	0,037*
Контрольная группа	27	9	33,3			
		Эпилептическая активность выявлена				
Основная группа	24	0	0,0	0,41	1,44	0,522
Контрольная группа	27	2	7,4			

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7
		Норма				
Основная группа	24	3	12,5	0,02	0,59	0,888
Контрольная группа	27	2	7,4			

Примечание: *- статистически значимые различия, $p<0,05$

Изменения на ЭЭГ выявлены у 87,5% обследованных пациентов основной группы (в контрольной группе – 85,3%). У детей с ожирением наблюдались диффузные изменения БЭА ГМ без локализованных очагов и пароксизмальных явлений.

Структура диффузных изменений включала дезорганизацию корковой ритмики легкой степени выраженности (20,8%) и умеренной степени (66,7%), а также снижение выраженности ответной реакции на афферентные раздражители. Отмечались признаки раздражения неспецифических срединных структур головного мозга, преимущественно на гипоталамическом уровне, проявляющиеся в виде усиления медленно-волновой активности в диапазоне θ - и δ -волн.

Легкие изменения на ЭЭГ регистрировались в 2,5 раза чаще в контрольной группе ($\chi^2=3,99$, $t=2,40$, $p=0,046$), тогда как умеренные изменения встречались в 2 раза чаще в основной группе – 66,7% против 33,3% в контроле ($\chi^2=4,39$, $t=2,47$, $p=0,037$).

В основной группе не установлена статистически значимая корреляционная связь между изменениями на ЭЭГ (как легкими, так и умеренными) и наличием головной боли ($r=0,209$, $t=0,828$, $p=0,421$), а также между умеренными нарушениями биоэлектрической активности головного мозга и ГБ ($r=0,310$; $t=1,262$, $p=0,227$). Аналогично, не выявлена значимая корреляция между умеренными нарушениями БЭА ГМ и жалобами на повышенное АД ($r=0,169$; $t=0,644$, $p=0,517$).

Отсутствовала статистически значимая корреляция между умеренными изменениями БЭА ГМ и степенью ожирения ($r=-0,011$), и SDS ИМТ ($r=0,095$, $p>0,05$).

В основной группе преимущественно регистрировался α -ритм средней амплитуды и частоты, со средним индексом регулярности, который был недостаточно регулярным; наибольшая выраженность отмечалась в затылочной области у 66,6% пациентов (в контрольной группе – у 22,7%).

При сравнении основной и контрольной групп статистически значимого преобладания картины медленно-волновой активности в основной группе не выявлено (рисунок 26).

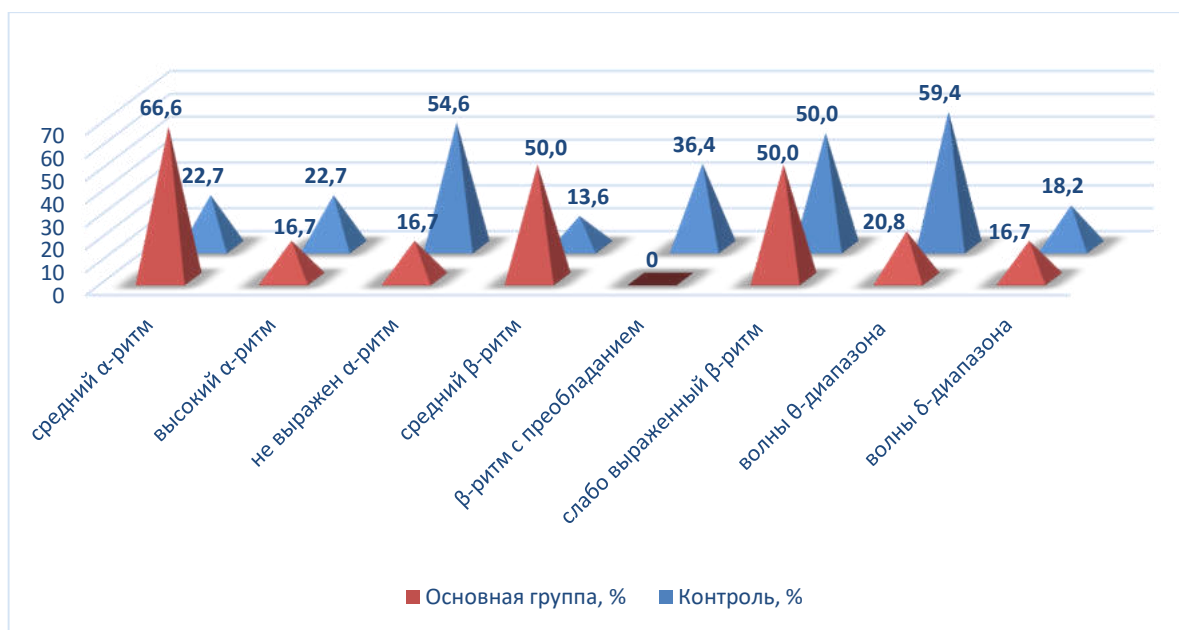


Рисунок 26 – Показатели биоэлектрической активности ГМ у детей основной группы в сравнении с контрольной группой

Церебральная гемодинамика (РЭГ): патологические изменения выявлены у 95,8% детей с КЭО. Это незначительное или умеренное снижение кровенаполнения в бассейнах сонных и позвоночных артерий, повышенное периферическое сосудистое сопротивление, нарушение тонуса сосудов на уровне микроциркуляции, затруднение венозного оттока в сосудах бассейнов. У 20,8% пациентов с ожирением при проведении функциональных проб с поворотом головы выявляют вертеброгенное воздействие ангиоспастического характера на гемодинамику.

Преобладал дистонический тип РЭГ (70,8%), характеризующийся нарушением венозного оттока и низким пульсовым кровенаполнением (таблица 21).

Таблица 21 – Удельный вес изменений на РЭГ у детей основной группы (абс., %)

Наименование изменений	%
Дистонический тип РЭГ: изменение сосудистого тонуса, с затруднением венозного оттока и низким пульсовым кровенаполнением бассейна сосудов сонных артерий	70,8
Гипертонический тип РЭГ: тонус сосудов в значительной степени повышен, венозный отток нарушен	20,8
Ангиодистонический тип РЭГ: дефект сосудистой стенки (снижение эластичности сосудов)	4,2
Норма	4,2
Всего	100,0

Гипертонический тип на РЭГ выявлен у 20,8% пациентов ($\chi^2=10,15$; $t=3,93$, $p=0,002$), тогда как ангиодистонический тип (характеризующийся снижением эластичности сосудов) регистрировался всего у 4,2% детей ($\chi^2=20,00$; $t=6,44$; $p<0,001$). Аналогично, нормальный результат был зафиксирован только у 4,2% обследуемых детей. Незначительные изменения отмечены у 12,5%, в то время как изменения умеренного характера встречались у 83,3% пациентов ($\chi^2=21,37$, $t=6,82$, $p<0,001$).

Корреляционный анализ не выявил статистически значимых связей между всеми рассмотренными изменениями на РЭГ и наличием ГБ ($r=-0,191$), между изменениями на РЭГ и жалобами на повышение АД ($r=0,209$; $t=1,000$; $p=0,328$), между ГБ и дистоническим типом РЭГ ($r=-0,038$), а также между изменениями на РЭГ и степенью ожирения ($r=-0,148$), и показателем SDS ИМТ ($r=-0,062$).

Анализ инструментальных данных (ЭХО-ЭГ, БРГЧ, ЭЭГ, РЭГ) у детей основной группы с головной болью позволил установить следующее:

- легкая внутричерепная гипертензия преобладала в основной группе (35,8% против 15,7% в контрольной группе; $p=0,007$) и была статистически значимо связана с наличием головной боли ($r=0,3$; $p=0,029$);
- краниографические изменения (по данным БРГЧ) встречались в 2,4 раза чаще у девочек (39,4% против 16,7% у мальчиков; $p=0,015$) и коррелировали с головной болью ($r=0,321$; $p=0,010$);
- умеренные изменения на ЭЭГ преобладали у детей основной группы (66,7% против 33,3% в контроле; $p=0,037$). При этом статистически значимых связей между изменениями на ЭЭГ и головной болью ($p=0,421$), степенью ожирения ($r=-0,011$) или SDS ИМТ ($r=0,095$) выявлено не было.

Корреляционная связь между изменениями на РЭГ и головной болью ($r=-0,191$), а также между РЭГ-изменениями и степенью ожирения ($r=-0,148$) не обнаружена.

Таким образом, головная боль не была статистически связана со степенью ожирения ($r=0,046$; $p>0,05$), SDS ИМТ ($r=0,056$; $p>0,05$) и артериальным давлением

($r=-0,285$; $p=0,003$). Отсутствие в нашем исследовании корреляции между головной болью и артериальным давлением опровергает традиционное представление о гипертензивном генезе цефалгии у пациентов с ИзМТ и ожирением.

3.11. Структура острых инфекционных заболеваний в анамнезе детей с ИзМТ и ожирением

Сравнительный анализ перенесенных инфекций (проводившийся с целью выявления возможных предикторов формирования ИзМТ и ожирения) не выявил существенных различий в основной и контрольной группах (таблица 22).

Наиболее распространенными нозологиями в обеих группах являлись: ОРВИ (94,7% vs 90,4%), ветряная оспа (62,9% vs 59,9%) и краснуха (19,9% vs 17,2%). Реже встречались коклюш, эпидемический паротит, скарлатина, вирусные гепатиты и тубинфицирование.

При оценке количества перенесенных инфекций установлено, что дети с одной инфекцией (ОРВИ) регистрировались с частотой 18,3% против 17,8% в контроле ($p=0,888$); дети с четырьмя и более инфекциями – 15,1% vs 18,8% ($p=0,407$).

Единственным статистически значимым различием стала более низкая частота кори в основной группе (2,2% vs 8,1%, $p=0,019$), что объясняется более высоким охватом вакцинацией в данной группе детей (93,5% vs 80,1%) [163].

Локализация инфекционных процессов также не продемонстрировала статистически значимых различий между группами: острый бронхит и пневмонию перенесли 19,4% пациентов основной группы и 18,9% в контроле ($p=0,888$); острый тонзиллофарингит – 6,9% vs 8,6%; отит и гайморит – 4,4% vs 2,2%; гастроэнтероколит – 3,8% vs 3,3%; стрептодермию – 1,1% vs 1,6%; менингит (2,2%; $p=0,132$).

Таблица 22 – Структура острых инфекционных заболеваний в анамнезе детей основной группы в сравнении с контрольной группой

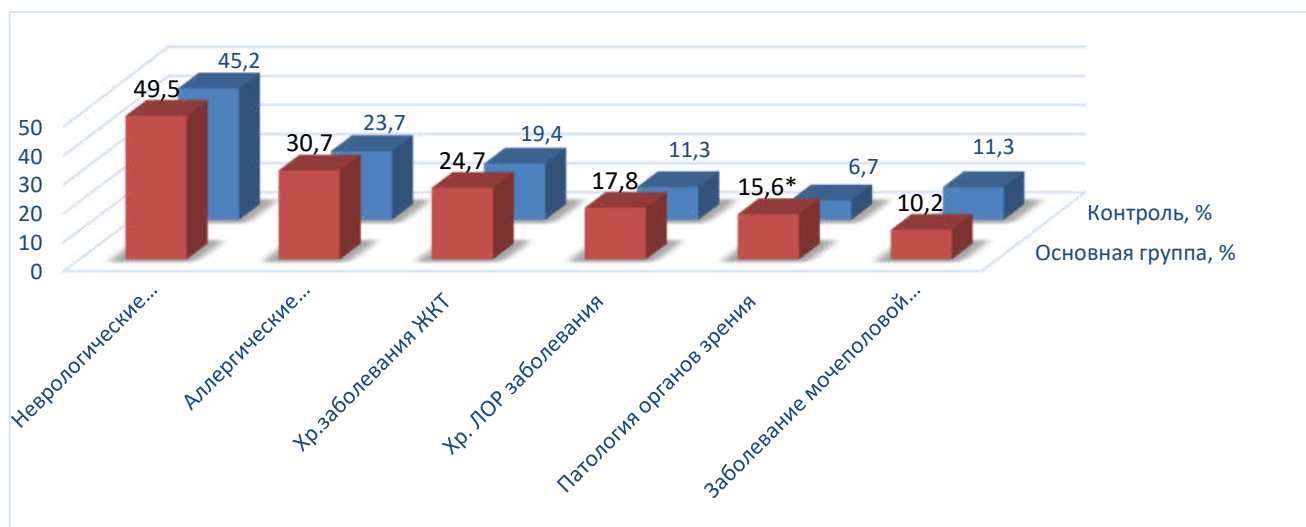
Нозологическая единица	Основ. гр. n=186	%	Кон- трол. группа n=186	%	χ^2	t	p
Инфекция							
ОРВИ	176	94,7	168	90,4	1,89	1,58	0,169
Ветряная оспа	117	62,9	106	59,9	1,62	1,17	0,203
Краснуха	37	19,9	32	17,2	0,28	0,67	0,597
Корь	4	2,2	15	8,1	5,55	2,61	0,019*
Коклюш	3	1,6	3	1,6	0,17	0,00	0,681
Эпидемический паротит	2	1,1	4	2,2	0,17	0,82	0,681
Скарлатина	1	0,6	5	2,7	1,52	1,65	0,218
Гепатит А	2	1,1	2	1,1	0,25	0,00	0,618
Гепатит В	0	0	1	0,6	0,00	1,00	1,000
Тубинфицированность	5	2,7	6	3,3	0,09	0,31	0,765
Локализация острого инфекционного заболевания							
Острый бронхит, пневмония	36	19,4	35	18,9	0,02	0,13	0,888
Острый тонзиллофарингит	13	6,9	16	8,6	0,15	0,58	0,699
Острый отит, гайморит	8	4,4	4	2,2	0,78	1,18	0,378
Менингит неуточненный	4	2,2	0	0	2,27	2,02	0,132
Острый гастроэнтероколит (острая кишечная инфекция)	7	3,8	6	3,3	0,08	0,28	0,778
Стрептодермия	2	1,1	3	1,6	0,20	0,45	0,655
Число нозологических форм острой инфекции							
4 и более инфекции в анамнезе или частые ОРВИ, бронхиты или пневмонии	28	15,1	35	18,8	0,69	0,97	0,407
В анамнезе только ОРВИ (без других инфекций)	34	18,3	33	17,8	0,02	0,13	0,888

Примечание: *- статистически значимые различия, $p < 0,05$.

Таким образом, проведенное исследование не выявило существенных различий в инфекционном анамнезе между детьми с ИзМТ/ожирением и контрольной группой, за исключением более редкой встречаемости кори в основной группе, обусловленной различиями в вакцинальном статусе. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимой инфекционной заболеваемости в сравниваемых группах ($p > 0,05$).

3.12. Структура коморбидной патологии у детей основной группы

Проведенное исследование выявило определенные различия в структуре сопутствующей патологии между основной и контрольной группами (рисунок 27).



Примечание здесь и далее: *- статистически значимые различия, $p < 0,05$

Рисунок 27 – Структура сопутствующей соматической патологии в анамнезе у детей основной группы в сравнении с контрольной группой

Наиболее выраженные изменения наблюдались со стороны нервной системы, где частота неврологических нарушений достигала 49,5%. Особого внимания заслуживает значительное преобладание в основной группе головной боли напряжения (новый термин: головная боль напряженного типа) – 14,0% (контроль – 5,9%, $p = 0,016$) и сочетанных неврологических диагнозов, которые встречались в 10 раз чаще (16,7% vs 1,6%, $p < 0,001$).

Среди неврологических расстройств преобладали: вегетативная дисфункция – 33,9% (контроль – 28,5%), резидуальное поражение ЦНС – 9,2% (контроль – 7,5%), как последствия гипоксически-ишемической энцефалопатии и черепно-мозговой травмы, различные невротические нарушения: астено-невротический синдром, невроз навязчивых движений (обсессивно-компульсивное расстройство), логоневроз, респираторный невроз (респираторные тики, гипервентиляционный син-

дром) – 3,8% (контроль – 2,7%), а также судорожный синдром, криптогенная эпилепсия – 3,2% (контроль – 1,1%), неврозоподобный энурез – 2,1% (контроль – 1,1%).

Не менее значимые различия были отмечены в структуре аллергической патологии. Общая частота аллергических заболеваний составила 30,7%, при этом пищевая аллергия встречалась почти в 2 раза чаще (15,0% vs 8,0%, $p=0,052$), а респираторные аллергии – в 3 раза чаще (11,8% vs 4,3%, $p=0,014$). Особенно настораживает факт выявления бронхиальной астмы исключительно в основной группе (3,8% против 0% в контроле, $p=0,023$). Анализ этиологических факторов показал, что наиболее распространенными аллергенами были пищевые продукты (цитрусовые, клубника, шоколад, куриные яйца), ингаляционные аллергены (пыльца растений, домашняя пыль) и лекарственные препараты (преимущественно антибиотики пенициллинового ряда) (рисунок 28).

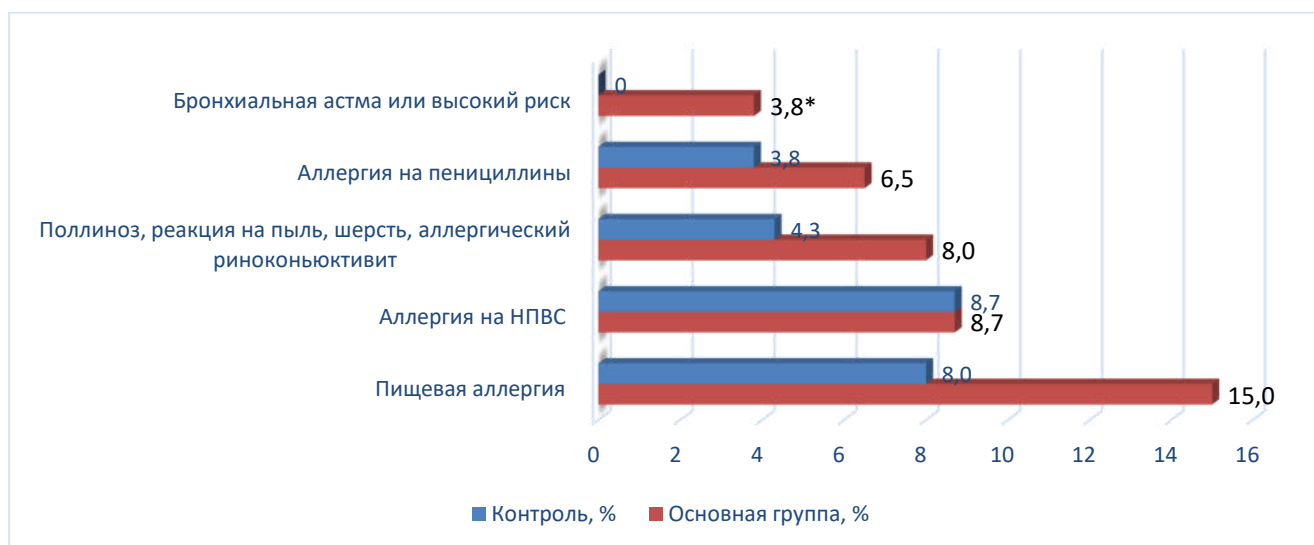


Рисунок 28 – Структура аллергических заболеваний в анамнезе детей основной группы в сравнении с контрольной группой

Из хронических заболеваний ЖКТ в анамнезе детей основной группы статистически значимо преобладал реактивный панкреатит (9,7% против 2,2%, $p=0,004$).

Переходя к анализу ЛОР-патологии, следует отметить, что хронические воспалительные заболевания этой локализации встречались у 17,8% детей основной

группы. Статистически значимые различия были выявлены в общей группе хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов с преобладанием гипертрофии небных миндалин (19,4% vs 11,3%, $p=0,044$).

Особого внимания заслуживают выявленные офтальмологические нарушения. Заболевания органов зрения встречались более чем в 2,3 раза чаще (15,6% vs 6,9%, $p=0,014$), при этом ангиопатия сетчатки – важный маркер системных сосудистых нарушений – диагностировалась в 5 раз чаще (5,4% vs 1,1%, $p=0,040$) (рисунок 29).



Рисунок 29 – Структура патологии органов зрения в анамнезе детей основной группы в сравнении с контрольной группой

Анализ патологии мочеполовой системы выявил статистически значимое преобладание воспалительных заболеваний в основной группе (7,5% vs 2,2%, $p=0,030$). Особенно выражены эти различия были у девочек, где воспалительные заболевания половой сферы встречались почти в 3 раза чаще (8,3% vs 2,9%).

Психологические особенности детей основной группы характеризовались преобладанием эмоциональной неустойчивости (35%), невротических черт (30%) и нарушений внимания (30%). Потребность в консультации психолога в основной группе была в 2,2 раза выше (32,3% vs 14,5%, $p<0,001$), что отражает значимость психосоматического компонента в структуре коморбидности при ИзМТ и ожирении (рисунок 30).

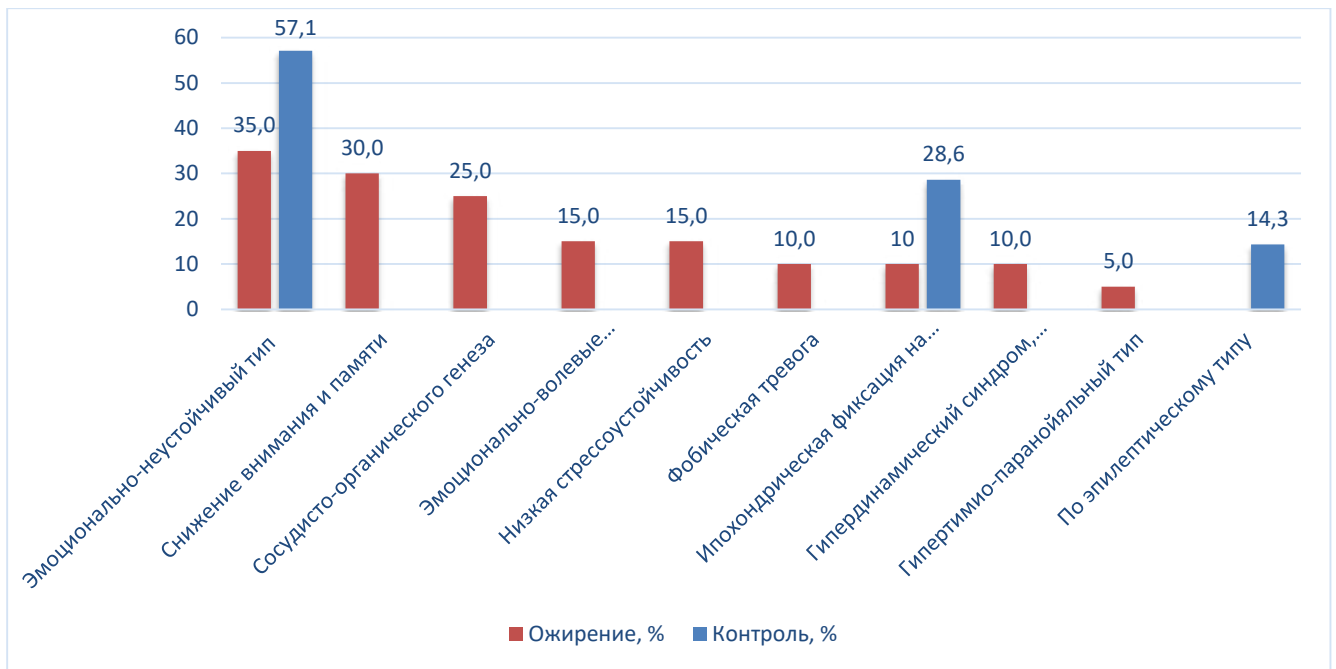


Рисунок 30 – Структура акцентуации личностных черт детей основной группы в сравнении с группой контроля

В ходе исследования мы обратили особое внимание на метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП) как важный компонент коморбидности. Это состояние, включающее жировой гепатоз и стеатогепатит, развивалось у 5,4% обследованных детей основной группы. Диагноз устанавливался на основании характерных ультразвуковых изменений – увеличения размеров печени, повышения ее эхогенности и обеднения сосудистого рисунка, сочетающихся с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). В группе контроля подобные изменения не встречались.

Рассматривая возрастные особенности, было отмечено, что медиана возраста детей с МАЗБП составила 12,5 лет [Q1: 10,0; Q3: 13,0]. При этом анализ зависимости частоты патологии от степени ожирения выявил четкую закономерность: если при избыточной массе тела МАЗБП встречалась лишь у 2,7% детей, то при морбидном ожирении этот показатель достигал 41,7% (таблица 23, рисунок 31).

Существенные различия ($p < 0,05$) убедительно свидетельствуют о прямой связи между тяжестью ожирения и риском поражения печени.

Таблица 23 – Доля детей с МАЖБП в зависимости от степени ожирения

Степень ожирения	Всего детей в основной КЭО, n	МАЖБП n	%	SDS ИМТ при МАЖБП
ИзМТ	37	1	2,7	1,6
Ож1	57	0	0	-
Ож2	49	1	2,1	3,0
Ож3	31	3	9,7	3,6
МО	12	5	41,7	$\geq 4,0$

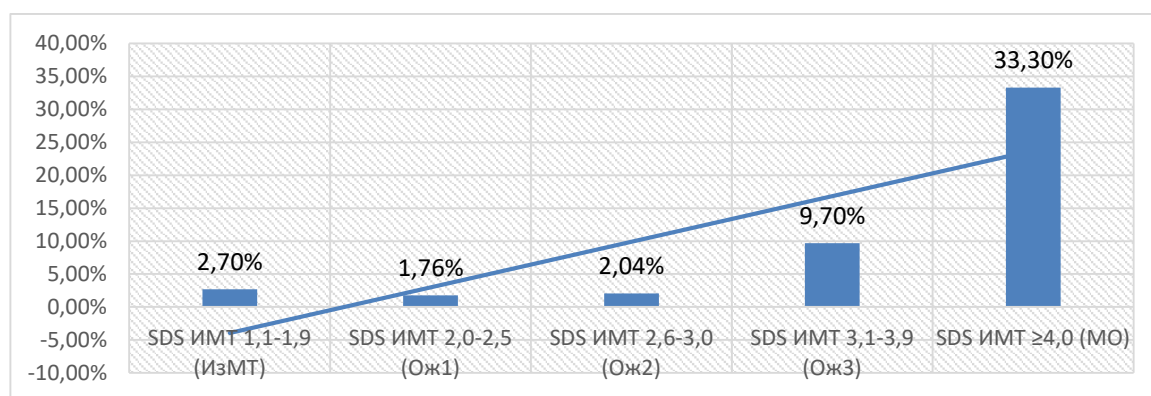


Рисунок 31 – Распределение частоты МАЖБП у детей в зависимости от степени ожирения (%).

Обращает на себя внимание и комплекс сопутствующих факторов. Среди социальных аспектов выделялось воспитание в неполных семьях (60% случаев), наследственных – наличие ожирения у родителей (70%, с преобладанием у отцов). В клинической картине преобладали гипертрофия небных миндалин (80%), артериальная гипертензия (50%) и задержка полового развития (40%).

Характерные внешние проявления включали: повышенную потливость у 60% детей, выраженные стрии с мраморным рисунком кожи, фолликулярный кератоз (у большинства пациентов), черный акантоз (у трети обследованных).

Лабораторные исследования были представлены повышением уровня АЛТ в среднем до $0,48 \pm 0,44$ (норма до 0,42 мкат/л), нарушения липидного обмена у половины пациентов, повышение уровня МК у 30%, изменения углеводного обмена у трети детей.

Как показывают результаты проведенного исследования, частота встречаемости МАЖБП существенно варьирует в зависимости от степени ожирения (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительный анализ частоты регистрации МАЖБП при морбидном ожирении в сравнении с другими категориями МТ

Сравнение групп	Относительный риск	χ^2 -критерий	p-value	Интерпретация
МО vs Избыточная масса тела	15,4	9,43	0,0021*	+++
МО vs Ожирение 1 степени	>20	19,78	<0,00001*	++++
МО vs Ожирение 2 степени	19,8	12,89	0,0003*	++++
МО vs Ожирение 3 степени	4,3	3,92	0,047*	++

Примечание: * – статистически значимое значение, $p < 0,05$

Наиболее выраженные различия отмечаются при сравнении показателей МО с другими категориями массы тела.

Представленные данные демонстрируют следующую динамику: по сравнению с ИзМТ разница в частоте МАЖБП достигает 15-кратных значений ($\chi^2=9,43$; $p=0,0021$).

В сравнении с ожирением 1 степени показатель отличается почти в 20 раз ($\chi^2=19,78$; $p=0,0000086$).

Различие с ожирением 2 степени проявляется 20-кратным превышением ($\chi^2=12,89$; $p=0,0003$).

При сравнении с ожирением 3 степени частота остается в 4 раза выше ($\chi^2=3,92$; $p=0,0477$). Эти статистически значимые различия ($p < 0,05$ по всем показателям) позволяют сделать несколько важных выводов: риск развития МАЖБП нарастает пропорционально степени ожирения; наиболее выраженный скачок заболеваемости происходит при переходе к морбидной форме. Даже при ожирении 3 степени, близком к морбидному, частота МАЖБП остается существенно ниже.

Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют, что максимальные показатели риска МАЖБП связаны с МО ($OR > 20$, $p < 0,00001$). Сопутствующие нарушения (дислипидемия, повышение АЛТ, неврологические диагнозы) усиливают риски (OR 3,7–10,5).

В таблице 25 представлены факторы риска развития МАЖБП, полученные на основании проведенного исследования.

Таблица 25 – Факторы риска ожирения и ассоциации ожирения с развитием МАЖБП

Фактор риска	Подгруппа/Характеристика	Отношение шансов (OR)	p-value	Интерпретация
Степень ожирения	Морбидное ожирение (vs Ож1)	$>20^*$	$<0,00001^*$	Максимальный риск
	Ожирение 3-й степени (vs ИзМТ)	$4,3^*$	$0,047^*$	Умеренно повышенный риск
Семейный анамнез	Ожирение у отца	$3,1^*$	$0,01^*$	Значимая ассоциация
Неврологические нарушения	Сочетанные диагнозы	$10,5^*$	$<0,001^*$	Сильная связь
Метаболические маркеры	Повышение АЛТ ($>0,42$ мккат/л)	$5,2^*$	$0,003^*$	Высокая специфичность
	Дислипидемия	$4,8^*$	$0,008^*$	
Клинические проявления	Черный акантоз	$3,7^*$	$0,02^*$	Визуальный маркер риска
	Гипергидроз	$2,9^*$	$0,04^*$	
Психоневрологические	Эмоциональная неустойчивость	$2,5^*$	$0,05^*$	Требуется коррекция

Примечание: отношение шансов (OR): $OR = 1$: нет связи; $OR > 1$: Риск; $OR < 1$: Фактор снижает риск; p-value: $<0,05$ – статистически значимая ассоциация; $<0,001$ – очень высокая значимость

Таким образом, на основании проведенного исследования у детей с ИзМТ и ожирением выявлен ряд сопутствующих заболеваний, статистически значимо преобладающих по сравнению с контрольной группой, таких как: неврологическая патология (в 10 раз преобладают сочетанные неврологические диагнозы); аллергические заболевания (в 3 раза респираторные формы аллергии); ЛОР-патология (в 3 раза гипертрофия миндалин); офтальмологические нарушения (в 5 раз ангиопатия сетчатки); воспалительные заболевания мочеполовой системы.

Особое значение имеет выявленная четкая зависимость частоты метаболически ассоциированной жировой болезни печени от степени ожирения: при морбидном ожирении МАЖБП встречается в 41,7% случаев; риск развития МАЖБП возрастает пропорционально степени ожирения; наибольший скачок заболеваемости отмечается при переходе к морбидной форме.

Следовательно, проведенное исследование подчеркивает важность комплексного мультидисциплинарного подхода по ведению детей с ИзМТ и ожирением. Выявленные психоневрологические особенности (эмоциональная неустойчивость, когнитивные нарушения) требуют включения в программу ведения таких пациентов психологической коррекции.

По данным проведенного исследования, выявленные факторы риска при ИзМТ у детей аналогичны факторам при КЭО, поэтому служат ранним прогнозом формирования ожирения.

ГЛАВА 4. РОЛЬ ГРУДНОГО МОЛОКА В ПРОГРАММИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ: ВКЛАД ГОРМОНОВ ЛЕПТИНА, ГРЕЛИНА, АДИПОНЕКТИНА И ИПФР-1 В РАННЕЕ РАЗВИТИЕ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННОГО ОЖИРЕНИЯ

Настоящая глава представляет результаты оригинального лонгитудинального исследования, впервые в отечественной практике комплексно оценивающего влияние концентраций лептина, грелина, адипонектина и ИПФР-1 в грудном молоке матерей с ИзМТ и ожирением на физическое развитие и риск формирования КЭО у их детей на протяжении первых трех лет жизни. Была поставлена цель: установить пороговые значения гормонов грудного молока у матерей с ИзМТ и ожирением, ассоциированных с неблагоприятными траекториями МТ.

4.1. Траектории физического развития детей в течение 3-х лет жизни в зависимости от статуса массы тела матери (катамнестическое наблюдение)

Изучено влияние ИзМТ и ожирения у матерей на антропометрические показатели детей первых 3-х лет жизни.

Этнический состав матерей в исследуемых группах характеризовался сопоставимым распределением. В основной группе преобладали русские (54,17% против 48,6% в контроле), за ними следовали казашки (25,0% в обеих группах), татарки (6,25% против 8,5%), калмычки (4,17% против 0%), чеченки (4,17% против 2,9%), армянки (2,08% против 2,9%), азербайджанки (2,08% против 0%) и другие национальности (2,08% против 2,9%). Статистически значимых различий в этнической структуре между группами не выявлено, как и в социальном статусе.

Среди матерей основной группы 46,1% имели высшее образование, 38,5% – среднее специальное и 15,4% – среднее общее. Интересно, что почти половина

участниц были домохозяйками (46,0%). Среди матерей-домохозяек 2/3 (66,6%) получили среднее специальное образование, а 1/3 (33,4%) – среднее общее.

Для сравнения, по данным Росстата за 2023 год, в среднем по России среди матерей с детьми раннего возраста высшее образование имеют около 42%, среднее специальное – 39%, а среднее общее – 19%; среди матерей не занятых профессиональной деятельностью, средние показатели составляют: 58% – среднее специальное образование, 28% – среднее общее [94].

Таким образом, в исследуемой выборке зафиксирован более высокий уровень образования и меньшая занятость по сравнению со среднероссийскими показателями.

Возраст матерей в группе исследования («И») и группе контроля («К»): медиана возраста матерей в группе «И» составила 30,0 лет [min 19,0; max 39,0] (группа «К» – 29,0 лет [19,0; 36,0]; $p > 0,05$).

Медиана ИМТ матерей группы «И» составила 32,75 [26,1; 43,03] кг/м², группы «К» – 21,1 [17,9; 24,7] кг/м² ($p < 0,001$) (рисунок 32).

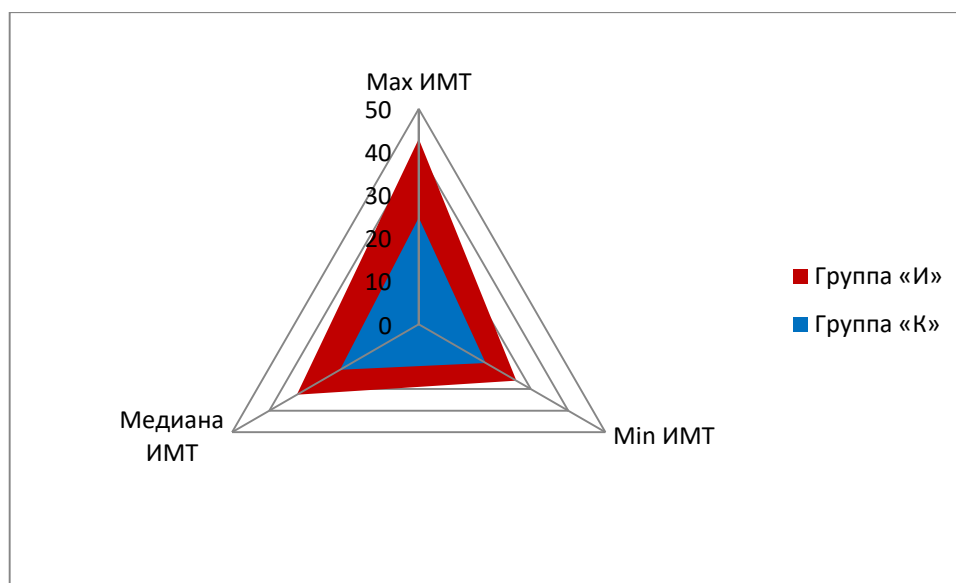


Рисунок 32 – Медианы ИМТ матерей с квартильным интервалом (M[Q25-Q75]) в сравниваемых группах

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар показала сопоставимые результаты в обеих исследуемых группах. При первичной оценке (на 1-й минуте)

медианное значение составило 7 баллов [диапазон 5-8], как в группе детей от матерей с ИзМТ/ожирением, так и в контрольной группе [диапазон 6-8].

На 5-й минуте жизни показатели в обеих группах также были одинаковыми – медиана 8 баллов [диапазон 7-9]. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

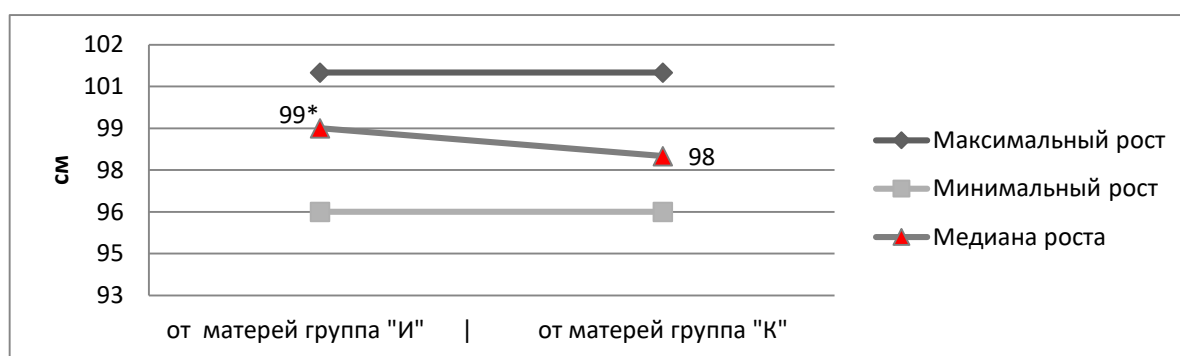
Антропометрические показатели доношенных новорожденных детей (гестационный возраст 37-42 недели) не продемонстрировали статистически значимых различий между группами. При анализе основных параметров физического развития было установлено: длина тела при рождении в обеих группах составила 53,0 см (IQR: 47,0-58,0см), что соответствует средним значениям для данного гестационного возраста. Стандартизированные показатели (z-score) находились в пределах 1,61 (0,61-2,83), что свидетельствует о нормальном физическом развитии новорожденных в обеих группах ($p=0,91$).

Масса тела новорожденных основной группы составила 3420,0г (2390,0-4720,0г), контрольной группы – 3390,0 г (2300,0-4480,0г), что также соответствует нормальным показателям для данного срока гестации ($p=0,191$). Анализ стандартизированных показателей МТ новорожденных детей (z-score 0,54 [-0,22; -1,28] в основной группе и 0,26 [-0,66; -0,76] в контрольной) подтвердил отсутствие различий между группами ($p=0,88$).

Окружность головы при рождении как в основной (35,0см [31,0-38,0см]), так и в контрольной группе (35,0см [32,0-38,0см]) соответствовала нормальным значениям для данного гестационного возраста ($p>0,05$).

В ходе анализа антропометрических показателей детей в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев жизни выявлена тенденция к опережению темпов линейного роста в группе «И» по сравнению с группой «К». Различия между группами по показателю z-score (SDS) длины тела нарастала с возрастом: медиана z-score в 1 месяц - 0,12 vs. 0,08; 3 месяца - 0,21 vs. 0,15; 6 месяцев - 0,33 vs. 0,22; 9 месяцев - 0,45 vs. 0,31; 12 месяцев - 0,58 vs. 0,42. Тем не менее, до 12 месяцев включительно различия по z-критерию (SDS) длины тела оставались незначимыми ($p>0,05$) как в общей когорте, так и в

подгруппах мальчиков и девочек; при этом значения медиан z-score в обеих группах соответствовали стандартам ВОЗ. Надо отметить, что в возрасте 6 месяцев при расчете медиан (без учета z-score) показатель длины тела в основной группе был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (68,0 см vs. 67,0 см; $p=0,031$). Статистически значимые различия по z-критерию (SDS) длины тела установлены в 24 месяца в пользу группы «И»: медиана z-score 1,05 (95 % ДИ: 0,87–1,23), в группе «К» – 0,87 (95 % ДИ: 0,65–1,09), $p=0,018$. Эффект сохранялся в подгруппах по полу: у мальчиков «И» 1,08 (95 % ДИ: 0,82–1,34) vs. «К» 0,91 (95 % ДИ: 0,63–1,19; $p=0,023$), у девочек «И» 1,02 (95 % ДИ: 0,81–1,23) vs. «К» 0,83 (95 % ДИ: 0,58; 1,08; $p=0,031$). В обеих группах сравнения («И» и «К») медианы z-score длины тела превышали значение, соответствующее 75-му перцентилю возрастно-половой нормы ($z\text{-score} \geq 0,67$ SDS). В возрасте 3 лет различия в показателях длины тела сохраняли статистическую значимость. Медиана z-score в группе «И» составила 0,89 (95 % ДИ: 0,72–1,06), в «К» – 0,71 (95 % ДИ: 0,53–0,89); различия между группами были статистически значимы ($p=0,009$). В подгруппах по полу: отмечается опережение показателей длины тела у мальчиков группы «И» – 0,92 (95 % ДИ: 0,74–1,10) vs. «К» 0,75 (95 % ДИ: 0,55–0,95; $p=0,014$), у девочек «И» 0,86 (95 % ДИ: 0,68–1,04) vs. «К» 0,68 (95 % ДИ: 0,48–0,88; $p=0,019$, U-критерий). Медиана длина тела в 3 года в основной группе составила 99,0 [96,0;101,0] против 98,0 [96,0;101,0] в контроле (рисунок 33).



Примечание здесь и далее: * – статистически значимые различия, $p < 0,05$

Рисунок 33 – Медиана роста детей в возрасте 3 лет от матерей групп исследования и контроля с квартильным интервалом (M[Q25-Q75])

Статистически значимых различий по z-score массы тела и z-score ИМТ между группами «И» и «К» в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев не выявлено ($p > 0,05$ во всех подгруппах, включая стратификацию по полу).

В 24 месяца жизни в группе «И» отмечено увеличение z-score (SDS) ИМТ по сравнению с контролем (0,38 vs. 0,22), $p = 0,28$. В обеих группах z-score ИМТ в 24 месяца в среднем выше популяционной нормы (медиана > 0), что говорит о тенденции к более высокому ИМТ по сравнению со стандартами ВОЗ. Доля детей с ИзМТ (z-score ИМТ $> +1$): группа «И» – 25,0 %; «К» – 17,6 % (рисунок 34).

Надо отметить, что при учете z-score массы тела выявлены статистические различия. В 24 месяца дети группы «И» существенно превосходят детей контрольной группы по показателям массы тела относительно стандартов ВОЗ: медиана z-score: 2,15 (0,98–3,12) vs. 1,72 (0,65–2,89); $p = 0,003$.

Таким образом, в возрасте 24 месяцев дети группы «И» статистически значимо превосходят детей группы «К» по показателям массы тела и роста относительно стандартов ВОЗ, но не различаются по ИМТ, что свидетельствует о пропорциональном увеличении массы и роста.

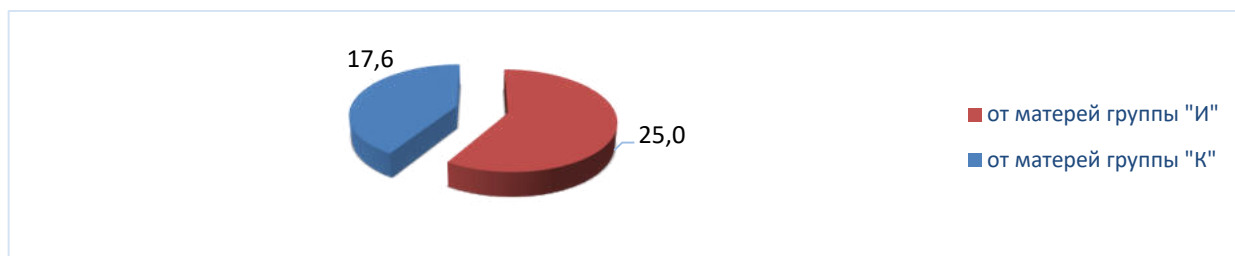


Рисунок 34 – Доля детей, имеющих в возрасте 2 лет избыточную массу тела на основании ИМТ, в группах сравнения (%)

К 36 месяцам различия по МТ между группами сохраняются: медиана z-score в группе «И» составила 1,95 (95 % ДИ: 1,68–2,22), в «К» – 1,14 (95 % ДИ: 0,86–1,42); $p = 0,001$. Стратификация по полу подтвердила эту закономерность: у мальчиков основной группы медиана z-score МТ составила 1,39 (95 % ДИ: 1,12–1,66) против 0,87 (95 % ДИ: 0,61–1,13) в контроле ($p = 0,018$); у девочек – 1,42 (95 % ДИ:

1,15–1,69) против 0,78 (95 % ДИ: 0,52–1,04); $p=0,021$. Абсолютные значения МТ в 3 года: «И» - медиана – 17,8 кг [15,4-19,1], «К» – 16,2 кг [14,3-17,5] (рисунок 35).

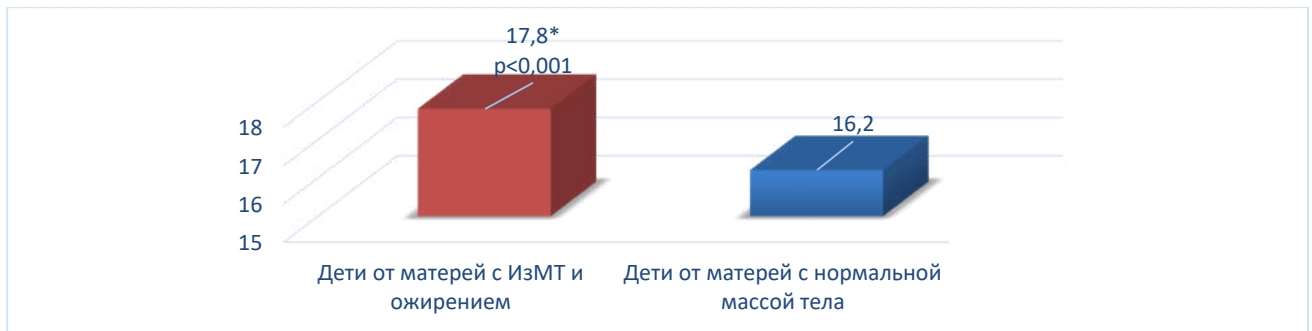


Рисунок 35 – Медиана массы тела детей (кг) в возрасте 3-х лет от матерей с ИзМТ и ожирением и матерей с нормальной массой тела в сравнении

Таким образом, дети группы «И» демонстрируют более высокие темпы физического развития по показателям длины тела, начиная с первых месяцев жизни, с появлением статистически значимых различий в 2 года и 3 года, что подтверждает устойчивое опережение группы «И» в линейном росте.

По массе тела значимые различия выявлены в 2 года и 3 года, что указывает на более высокую МТ относительно стандартов ВОЗ в основной группе. Отсутствие значимых различий по z-score ИМТ между группами свидетельствует о пропорциональном опережении как длины тела, так и массы тела детей основной группы.

Высокий ИМТ матери (медиана 32,75 кг/м² в группе «И» vs. 21,1 кг/м² в контроле, $p < 0,001$) может ассоциироваться с более высокими темпами постнатального роста и риском раннего формирования ИзМТ у ребенка. Социально-демографические факторы в нашем исследовании (образование, этническая принадлежность) не оказывали значимого влияния на выявленные различия.

Следовательно, дети от матерей с ИзМТ/ожирением требуют долгосрочного мониторинга физического развития, особенно в критические периоды (2-3 года). Профилактические меры (контроль питания, двигательной активности) следует начинать уже на первом году жизни для снижения риска метаболических нарушений в будущем.

Резюмируя изложенное, можно сказать, что материнское ожирение, особенно во время беременности, является мощным предиктором ускоренного роста и набора МТ у потомства к 2-3-летнему возрасту [77].

4.2. Гормональный профиль грудного молока матерей с нормальной и избыточной массой тела

Для оценки связи уровней ИПФР-1, лептина, адипонектина и грелина грудного молока с ИзМТ и ожирением у матерей (группа «И») проведен сравнительный анализ с группой матерей без ожирения (группа «К»).

Проведено сравнение уровней гормонов грудного молока между основной и контрольной группами с учетом пола ребенка (таблица 26).

Таблица 26 – Гендерные различия гормонов грудного молока

1. Лептин, нг/мл			
Мальчики:			
Группа	Среднее z лептина	SD	Медиана [IQR]
1	2	3	4
«И»	0,39	0,39	0,26 [0,24-0,43]
«К»	0,34	0,10	0,29 [0,27-0,36]
Тест Манна – Уитни	p = 0,019*		
Девочки:			
Группа	Среднее z лептина	SD	Медиана [IQR]
«И»	0,86	1,91	0,25 [0,23-0,29]
«К»	0,28	0,02	0,28 [0,27-0,30]
Тест Манна - Уитни	p = 0,140		

Примечание здесь и далее: * – статистически значимые различия, $p < 0,05$; IQR – интерквартильный диапазон; ИПФР-1 инсулиноподобный фактор роста 1.

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4
2. Грелин, пг/мл			
Мальчики:			
Группа	Среднее z грелина	SD	Медиана [IQR]
«И»	1,22	1,30	0,79 [0,55-0,81]
«К»	1,79	1,40	1,19 [0,75-2,23]
Тест Манна – Уитни	p=0,021*		
Девочки:			
Группа	Среднее z грелина	SD	Медиана [IQR]
«И»	0,59	0,10	0,55 [0,5-0,68]
«К»	1,30	0,81	0,845 [0,78-1,64]
Тест Манна – Уитни	p=0,173		
3. Адипонектин, мг/мл			
Мальчики:			
Группа	Среднее z АН	SD	Медиана [IQR]
«И»	0,534	0,239	0,52 [0,45-0,805]
«К»	0,526	0,174	0,45 [0,40-0,49]
Тест Манна – Уитни	p=0,041*		
Девочки:			
Группа	Среднее z АН	SD	Медиана [IQR]
«И»	0,575	0,135	0,52 [0,515-0,690]
«К»	0,425	0,160	0,45[0,375-0,450]
Тест Манна – Уитни	p = 0,016*		
4. ИПФР-1, пг/мл			
Мальчики:			
Группа	Среднее z ИПФР-1	SD	Медиана [IQR]
«И»	−0,45	1,30	−0,50 [−1,30; 0,30]

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4
«К»	0,38	0,72	0,20 [0,05; 0,60]
Тест Манна – Уитни	p = 0,04*		
Девочки:			
Группа	Среднее z ИПФР-1	SD	Медиана [IQR]
«И»	–0,30	0,85	–0,25 [–0,50; 0,30]
«К»	0,31	0,60	0,20 [–0,10; 0,60]
Тест Манна – Уитни	p = 0,09		

При исследовании лептинового профиля грудного молока матерей мальчиков установлено, что уровень лептина статистически значимо повышен в группе «И» ($p=0,019$). У матерей девочек межгрупповых различий по уровню лептина в грудном молоке не обнаружено ($p=0,140$).

При исследовании грелиновой секреции у матерей мальчиков «И»-группы концентрация грелина статистически значимо ниже ($p=0,021$) по сравнению с контролем. У девочек значимых различий не отмечено.

При исследовании адипонектинового статуса в «И»-группе выявлены статистически значимо более высокие уровни адипонектина. Различия были выражены у матерей детей обоих полов – мальчики: $p=0,041$, девочки: $p=0,016$.

Анализ уровней ИПФР-1 показал, что значимые различия ($p=0,04$) зафиксированы только у матерей мальчиков: в «И»-группе у них выявлены более низкие показатели.

Таким образом, гормональные различия состава ГМ между группами демонстрируют выраженную половую специфичность, проявляясь преимущественно у мальчиков (снижение грелина, ИПФР-1 и повышение лептина и адипонектина). У матерей девочек группы «И» статистически значимо повышен только адипонектин.

По мере увеличения ИМТ матери отмечается изменение уровней исследуемых гормонов (рисунок 36).

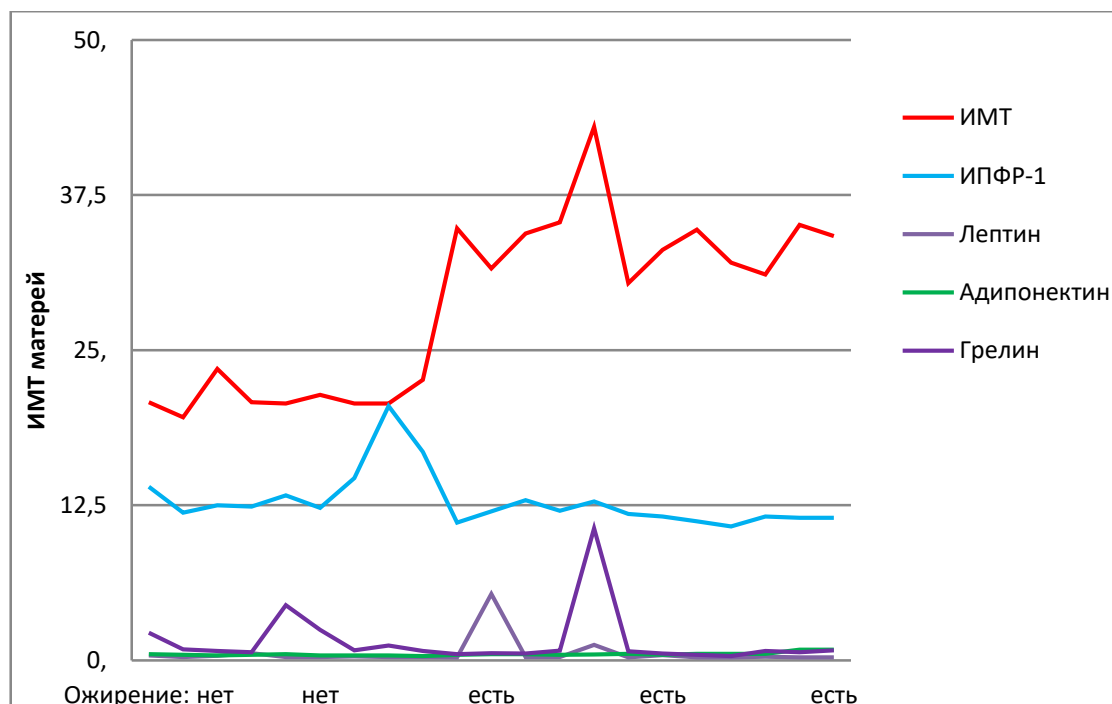


Рисунок 36 – Индивидуальные значения гормонов грудного молока по отношению к ИМТ матерей

Для оценки силы взаимосвязи уровней гормонов грудного молока с ИМТ кормящих матерей общей когорты («И» + «К») была проведена оценка корреляции между показателями ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) и уровнем гормонов ИПФР-1, лептина, адипонектина и грелина в ГМ и установлены статистически значимые показатели (таблица 27).

Таблица 27 – Корреляционная связь ИМТ и гормонов грудного молока

Наименования	Корреляция	ИМТ	ИПФР-1	Лептин	Адипонектин	Грелин
1	2	3	4	5	6	7
ИМТ	Корреляция	1	-0,5	0,16	0,45	0,24
	p		0,021*	0,492	0,042*	0,294
ИПФР-1	Корреляция	-0,5	1	-0,08	-0,4	0,08
	p	0,021*		0,729	0,073	0,737

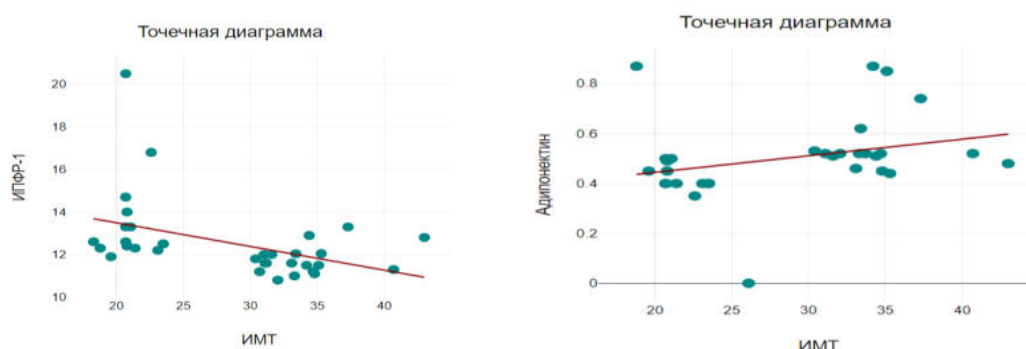
Продолжение таблицы 27

1	2	3	4	5	6	7
Лептин	Корреляция	0,16	−0,08	1	−0,01	0,08
	p	0,492	0,729		0,974	0,73
Адипонектин	Корреляция	0,45	−0,4	−0,01	1	−0,08
	p	0,042*	0,073	0,974		0,746
Грелин	Корреляция	0,24	0,08	0,08	−0,08	1
	p	0,294	0,737	0,73	0,746	

Примечание: * – статистически значимо, $p < 0,05$; ИМТ – индекс массы тела; ИПФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1.

Выявлены отрицательная (обратная) корреляция между ИМТ матерей и ИПФР-1 ($r=-0,5$), положительная (прямая) корреляция между ИМТ и гормоном адипонектином ($r=0,45$), а также слабая прямая корреляция «ИМТ – грелин» ($r=0,24$) и очень слабая положительная – «ИМТ – лептин» ($r=0,16$)

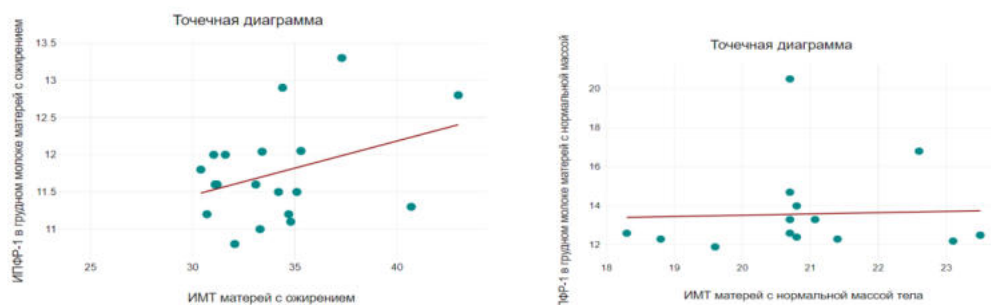
Из выявленных коррелятивных взаимосвязей ИМТ всех обследованных матерей и гормонов грудного молока статистическую значимость имеют корреляции между ИМТ и ИПФР-1 ($r=-0,5$, $p=0,021$), ИМТ и адипонектином ($r=0,45$, $p=0,042$) (рисунок 37).



Примечание: ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ИМТ — индекс массы тела

Рисунок 37 – Уровни гормонов (ИПФР-1 и адипонектина) в грудном молоке у женщин в зависимости от ИМТ

При поиски корреляционной связи в отдельных группах «И» и «К» между ИМТ матери и ИПФР-1 в грудном молоке статистически значимых различий не получено (рисунок 38).

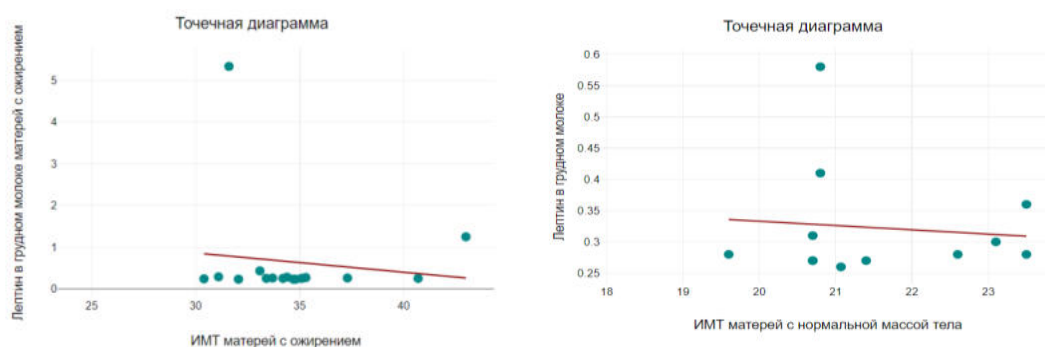


Корреляция	R	P
ИМТ матерей группы «И» и ИПФР-1 в ГМ	0,36	0,125
ИМТ матерей группы «К» и ИПФР-1 в ГМ	0,04	0,874

Примечание здесь и далее в главе: ИМТ – индекс массы тела; ИПФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; ГМ – грудное молоко

Рисунок 38 – Корреляция ИМТ матерей основной и контрольной групп с уровнями ИПФР-1 в ГМ

Не выявлено статистически значимых корреляционных связей между уровнями лептина и ИМТ матерей в группах сравнения (рисунок 39).

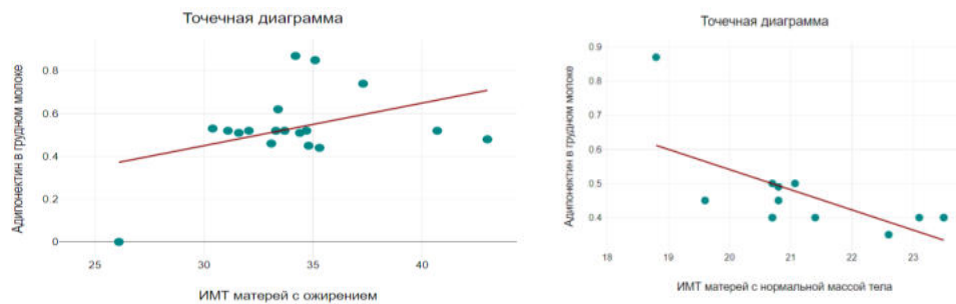


Корреляция	R	P
ИМТ матерей группы «И» и лептина в ГМ	–0,12	0,657
ИМТ матерей группы «К» и лептина в ГМ	–0,1	0,765

Рисунок 39 – Корреляция ИМТ матерей основной и контрольной групп с уровнями лептина в ГМ

В отличие от общей выборки, где уровень адипонектина статистически значимо положительно коррелировал с ИМТ матери, в группе матерей «И» выявлена также прямая, умеренная корреляционная связь между ИМТ и уровнем адипонектина в грудном молоке, но она статистически незначимая.

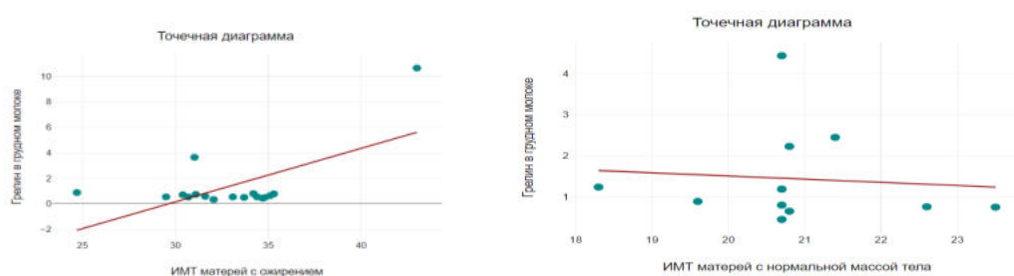
В группе «К», напротив, обнаружена значимая обратная корреляция между указанными признаками ($p=0,015$) (рисунок 40).



Корреляция	R	P
ИМТ матерей группы «И» и адипонектина в ГМ	0,4	0,097
ИМТ матерей группы «К» и адипонектина в ГМ	−0,66	0,015

Рисунок 40 – Корреляция ИМТ матерей основной и контрольной групп с уровнями адипонектина в ГМ

Выявлена статистически значимая прямая связь между ИМТ матерей группы «И» и грелином ГМ ($p=0,007$) (рисунок 41).



Корреляция	R	P
ИМТ матерей группы «И» и грелина в ГМ	0,63	0,007
ИМТ матерей группы «К» и грелина в ГМ	−0,09	0,795

Рисунок 41 – Корреляция ИМТ матерей основной и контрольной групп с уровнями грелина в ГМ

В группе «И» обнаружена положительная корреляция между ИМТ матери и концентрацией грелина в грудном молоке, но данная корреляция обусловлена выбросом со значением 10,65. Этот показатель отличается от других результатов и может быть следствием ошибок в измерениях, поэтому данный показатель был исключен.

Таким образом, анализ данных показал значимую корреляцию между антропометрическими показателями матерей и гормональным составом грудного молока. В общей когорте матерей наблюдалась обратная зависимость между ИМТ и уровнем ИПФР-1 ($p=0,021$), а также прямая – с уровнем адипонектина ($p=0,042$).

Было замечено, что есть различия в уровнях гормонов грудного молока у матерей группы «И» и «К».

Результат исследования уровней ИПФР-1 в грудном молоке показал, что число матерей с ИзМТ и ожирением (группа «И»), имеющих уровень ИПФР-1 ниже 12,0 нг/мл, статистически значимо преобладает над группой «К» – матерей с нормальной массой тела (таблица 28).

Таблица 28 – Уровень ИПФР-1 в грудном молоке у матерей группы «И» в сравнении с таковым группы «К»

Объект исследования	Медиана ИМТ матерей	Всего матерей n (%) в каждой группе	Количество матерей n (%) с уровнем ИПФР-1 <12,0 нг/мл	Количество матерей n (%) с уровнем ИПФР-1 ≥12,0 нг/мл	χ^2	p^*
Матери группы «И»	33,4 [30,4; 43,0]	19 (55,8)	12 (35,3)	7 (20,5)	9,06	0,0027
Матери группы «К»	20,8 [18,3; 23,5]	15 (44,2)	1 (2,9)	14 (41,3)		
Всего	—	34 (100,0)	13 (38,2)	21 (61,8)		

Примечание: ИПФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1

Матери, имеющие уровень ИПФР-1 в грудном молоке ниже 12 нг/мл, встречались в группе «И» в 12 раз чаще по сравнению с группой «К» (35,3% vs 2,9%; $\chi^2=9,06$, $p=0,0027$).

Далее мы оценили возможную связь физического развития детей не только с материнским ожирением, но и с отдельно взятым уровнем гормонов в грудном молоке в обеих группах («И» + «К») с целью выявления изолированного влияния значений выше или ниже порогового уровня.

В таблицах 29–33 приведены результаты изучения антропометрии детей при различных уровнях ИПФР-1 в грудном молоке в динамике на протяжении первого года жизни. Как видно из результатов, потребление грудного молока с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл в возрасте 3, 6, 9 мес. связано с более высокими показателями МТ, а в 1, 6, 9, 12 мес. – длины тела. Значимые отличия между группами наблюдаются только по показателям длины тела в возрасте 6 месяцев.

В 1 месяц жизни дети от матерей с более низким уровнем ИПФР-1 в грудном молоке (ниже 12,0 нг/мл) имели меньшую среднюю МТ (4300 г vs 4400 г), но несколько более высокий показатель длины тела (55,5 см vs 55,0 см), таблица 29.

Таблица 29 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 1 месяца в зависимости от уровня ИПФР-1 в грудном молоке

Уровень ИПФР-1 у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 мес. граммы Q2 ($\tilde{x}$)*	Масса в 1 мес. IQR*	Длина тела в 1 мес. см. Q2 ($\tilde{x}$)*
Количество матерей с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	13	4300,0 [3600,0; 5350,0]	4300,0 (IQR: 4175,0-4850,0)	55,5 [53; 57,0]
Количество матерей с уровнем ИПФР-1 > 12,0 нг/мл	21	4400,0 [3650,0; 5100,0]	4400,0 (IQR: 4100,0-4650,0)	55,0 [52; 58,0]

Примечание здесь и далее: * – Q2 ($\tilde{x}$)* – медиана выборки, IQR-интерквартильный диапазон

В 3 месяца жизни дети от матерей с уровнем ИПФР-1 в грудном молоке ниже 12,0 нг/мл имели среднюю МТ 6050,0 граммов. Дети от матерей с уровнем ИПФР-

1 выше 12,0 нг/мл имели среднюю МТ 5800,0 граммов. Средняя длина тела детей в обеих группах оставалась одинаковой, составляя 61,0 см (таблица 30).

Таблица 30 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 3 месяцев в зависимости от уровня ИПФР-1 в грудном молоке

Уровень ИПФР-1 у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 3 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 3 мес. IQR*	Длина тела в 3 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	13	6050,0 [5100,0; 7200,0]	6050,0 (IQR: 5800,0-6425,0)	61,0 [59; 64,0]
Количество матерей с уровнем ИПФР-1 > 12,0 нг/мл	21	5800,0 [5250,0; 7860,0]	5800,0 (IQR: 5550,0-6250,0)	61,0 [58; 64,0]

В 6 месяцев жизни дети от матерей с уровнем ИПФР-1 в грудном молоке ниже 12,0 нг/мл имели среднюю МТ 7725,0 граммов. Дети от матерей с уровнем ИПФР-1 выше 12,0 нг/мл имели среднюю МТ 7550,0 граммов. Дети от матерей с низким уровнем ИПФР-1 также имели большую среднюю длину тела (69 см) по сравнению с детьми от матерей с высоким уровнем ИПФР-1 (67 см), что может указывать на положительное влияние более низкого уровня ИПФР-1 на физическое развитие детей в возрасте 6 месяцев (таблица 31).

В 9 месяцев дети от матерей с уровнем ИПФР-1 в грудном молоке ниже 12,0 нг/мл имели среднюю МТ 9225,0 граммов (с уровнем ИПФР-1 > 12,0 нг/мл – 9195,0 грамма).

В 9 месяцев дети от матерей с ИПФР-1 < 12,0 нг/мл имели среднюю длину тела 73,5 см, что на 0,5 см больше по сравнению с детьми от матерей с ИПФР-1 > 12,0 нг/мл (73,0 см). Это говорит о том, что уровень ИПФР-1, возможно, оказывает влияние на темпы роста детей в данном возрастном диапазоне (таблица 32).

Таблица 31 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 6 месяцев в зависимости от уровня ИПФР-1 в грудном молоке

Уровень ИПФР-1 у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 6 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 6 мес. IQR*	Длина тела в 6 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	13	7725,0 [7150,0; 9250,0]	7725,0 (IQR: 7350,0-8350,0)	69,0** [66; 71]
Количество матерей с уровнем ИПФР-1 $\geq$ 12,0 нг/мл	21	7550,0 [6750,0; 9100,0]	7550,0 (IQR: 7400,0-8000,0)	67,0 [64; 71]

Примечание: ** – отличия между группами статистически значимы, $p < 0,05$

Таблица 32 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 9 месяцев в зависимости от уровня ИПФР-1 в грудном молоке

Уровень ИПФР-1 у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 9 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 9 мес. IQR*	Длина тела в 9 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем ИПФР-1 < 12,0 нг/мл	13	9225,0 [8450,0; 10800,0]	9225,0 (IQR: 8550,0-9775,0)	73,5 [70,5; 78]
Количество матерей с уровнем ИПФР-1 $\geq$ 12,0 нг/мл	21	9195,0 [8400,0; 10300,0]	9195,0 (IQR: 8950,0-9500,0)	73,0 [70; 77,0]

В 12 месяцев дети от матерей с более низким уровнем ИПФР-1 в грудном молоке показали большую среднюю длину тела – 78,5 см (ИПФР-1 > 12,0 нг/мл 77,0 см). Различия в МТ между двумя группами составляет всего 25 граммов, что указывает на отсутствие значимых различий: с уровнем ИПФР-1 ниже 12,0 нг/мл средняя МТ составила 10500,0 граммов, с уровнем ИПФР-1 > 12,0 нг/мл – 10525,0 граммов (таблица 33).

Таблица 33 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 12 месяцев в зависимости от уровня ИПФР-1 в грудном молоке

Уровень ИПФР-1 у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 год граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 12 мес. IQR*	Длина тела в 12 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем ИПФР-1 <12,0 нг/мл	13	10500,0 [9250,0; 11650,0]	10500,0 (IQR: 9575,0- 11025,0)	78,5 [74; 80,5]
Количество матерей с уровнем ИПФР-1 $\geq$ 12,0 нг/мл	21	10525,0 [9550,0; 11250]	10525,0 (IQR: 10125,0- 10800,0)	77,0 [74; 80,0]

Исследование уровней адипонектина в грудном молоке позволило установить, что число матерей группы «И», имеющих уровень адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл, статистически значимо преобладает над группой «К» (таблица 34).

Таблица 34 – Уровень адипонектина в грудном молоке у матерей группы «И» в сравнении с таковым группы «К»

Объект исследования	Медиана ИМТ матерей	Всего матерей n (%) в каждой группе	Количество матерей n (%) с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл	Количество матерей n (%) с уровнем адипонектина <0,5 мкг/мл	χ^2	p
Матери группы «И»	33,9 [26,1; 43,0]	18 (58,1)	13 (41,9)	5 (16,2)	5,46	0,020**
Матери группы «К»	20,8 [18,8; 23,5]	13 (41,9)	3 (9,7)	10 (32,2)		
Всего	—	31 (100,0)	16 (51,6)	15 (48,4)		

Матери группы «И» с уровнем адипонектина в грудном молоке $\geq 0,5$ мкг/мл регистрировались в 4,3 раза чаще по сравнению с группой «К» (41,9% vs 9,7%; $\chi^2=5,46$, $p=0,020$).

Далее изучена возможная связь физического развития младенцев с уровнем адипонектина в грудном молоке у всех матерей («И» + «К») с целью выявления изолированного его влияния.

Как видно из результатов (таблицы 35–39), потребление грудного молока с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл в возрасте 3, 6, 9 месяцев ассоциируется с более высокими показателями МТ, хотя отличия статистически незначимы.

В анализируемых группах не выявлено зависимости показателей длины тела на первом году жизни с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл в грудном молоке.

В 1 месяц жизни средняя МТ детей от матерей с уровнем адипонектина в грудном молоке $\geq 0,5$ мкг/мл на 300 граммов больше, чем у детей от матерей с уровнем адипонектина $< 0,5$ мкг/мл (4600,0 vs 4300,0 грамм). В данном возрасте дети от матерей с более высоким уровнем адипонектина имели в среднем длину тела на 1,0 см больше (56 см vs 55 см), таблица 35.

Таблица 35 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 1 месяца в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке

Уровень адипонектина у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 1 мес. IQR*	Длина тела в 1 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл	16	4600,0 [3600,0; 5350,0]	4600,0 (IQR: 4000,0- 4950,0)	56,0 [53; 57,0]
Количество матерей с уровнем адипонектина $< 0,5$ мкг/мл	15	4300,0 [4000,0; 5100]	4300,0 (IQR: 4225,0- 4750,0)	55,0 [53; 58,0]

Уровень адипонектина в грудном молоке матерей не оказывал значительного влияния на МТ и длину тела детей в возрасте 3 месяцев, так как различия в этих показателях между группами не являются статистически значимыми (таблица 36).

Таблица 36 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 3 месяцев в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке

Уровень адипонектина у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 3 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 3 мес. IQR*	Длина тела в 3 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл	16	5950,0 [5100,0; 7200,0]	5950,0 (IQR: 5750,0- 6650,0)	61,0 [58-64,0]
Количество матерей с уровнем адипонектина $< 0,5$ мкг/мл	15	5900,0 [5550,0; 7860,0]	5900,0 (IQR: 5725,0- 6675,0)	61,0 [60; 64,0]

В 6 месяцев жизни дети от матерей с уровнем адипонектина в грудном молоке $\geq 0,5$ мкг/мл имели среднюю МТ 7725,0 граммов, с уровнем адипонектина $< 0,5$ мкг/мл – 7600,0 граммов. Однако влияние адипонектина на длину тела детей в этом возрасте минимально, поскольку средние показатели длины тела совпадают (таблица 37).

Таблица 37 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 6 месяцев в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке

Уровень адипонектина у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 6 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 6 мес. IQR*	Длина тела в 6 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл	16	7725,0 [6850,0; 9250,0]	7725,0 (IQR: 7325,0- 8350,0)	68,0 [64; 71,0]
Количество матерей с уровнем адипонектина $< 0,5$ мкг/мл	15	7600,0 [7400,0; 9150,0]	7600 (IQR: 7525,0- 8450,0)	68,0 [66; 71,0]

В 9 месяцев жизни дети от матерей с уровнем адипонектина в грудном молоке $\geq 0,5$ мкг/мл средняя МТ детей составляла 9300,0 граммов, при уровне $< 0,5$ мкг/мл – 9195,0 граммов. В данном возрасте между двумя группами различия по показателям длины тела незначительны: 73,0 см и 73,5 см соответственно (таблица 38).

Таблица 38 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 9 месяцев в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке

Уровень адипонектина у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 9 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 9 мес. IQR*	Длина тела в 9 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл	16	9300,0 [8400,0; 8550,0]	9300,0 (IQR: 8800,0- 10300,0)	73,0 [69; 78,0]
Количество матерей с уровнем адипонектина $< 0,5$ мкг/мл	15	9195,0 [8550,0; 10550,0]	9195,0 (IQR: 9150- 9475,0)	73,5 [70; 77,0]

В 12 месяцев жизни МТ детей групп сравнения идентична и не демонстрирует значимых различий, как и показатели длины тела (таблица 39).

Таблица 39 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 12 месяцев в зависимости от уровня адипонектина в грудном молоке

Уровень адипонектина у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 год граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 12 мес. IQR*	Длина тела в 12 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл	16	10550,0 [9250,0; 11650,0]	10550,0 (IQR: 10000,0- 11150,0)	77,0 [74; 80,5]
Количество матерей с уровнем адипонектина $< 0,5$ мкг/мл	15	10550,0 [9600,0; 11550,0]	10550,0 (IQR: 10400,0- 10800,0)	78,0 [74; 80,0]

Затем мы изучили возможную связь физического развития младенцев с уровнем грелина в грудном молоке с целью выявления изолированного его влияния (таблицы 42–47). Уровни грелина в грудном молоке ниже 0,6 пг/мл регистрировались исключительно в группе «И» (таблица 40).

Таблица 40 – Уровень грелина в грудном молоке у матерей группы «И» в сравнении с таковым группы «К»

Объект исследования	Медиана ИМТ матерей	Всего матерей n (%) в каждой группе	Количество матерей n (%) с уровнем грелина <0,6 пг/мл	Количество матерей n (%) с уровнем грелина ≥0,6 пг/мл	χ^2	p
Матери группы «И»	33,4 [29,5; 43,0]	16 (57,1)	9 (32,1)	7 (25,0)	7,54	0,006**
Матери группы «К»	20,7 [18,3; 24,7]	12 (42,9)	0	12 (42,9)		
Всего	—	28 (100,0)	9 (32,1)	19 (67,9)		

Матери группы «И» с уровнем грелина в грудном молоке < 0,6 пг/мл составили 32,1% (контроль – 0).

Как видно из результатов (таблицы 41-45) уровень грелина <0,6 пг/мл в возрасте 3, 6, 9, 12 мес. ассоциируется с несколько более высокими показателями МТ. Незначительное опережение роста выявлено в 6 и 12 месяцев жизни ребенка. Отличия статистически незначимы.

Таблица 41 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 1 месяца в зависимости от уровня грелина в грудном молоке

Уровень грелина у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 1 мес. IQR*	Длина тела в 1 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем грелина <0,6 пг/мл	9	4250,0 [3750,0; 5350,0]	4250,0 (IQR: 4150,0- 4900,0)	55,0 [53;57,0]
Количество матерей с уровнем грелина ≥0,6 пг/мл	19	4300,0 [3600,0; 5100,0]	4300,0 (IQR: 4000,0- 4750,0)	55,0 [52;58,0]

В возрасте 1 месяца жизни разница в средней МТ между детьми от матерей с уровнем грелина < 0,6 пг/мл (4250,0 граммов) и > 0,6 пг/мл (4300,0 граммов) составила всего 50 граммов, что указывает на отсутствие значимых различий в МТ

между двумя группами. Длина тела также идентична в обеих группах – 55,0 см (таблица 41).

В возрасте 3 месяцев жизни разница в средней МТ между двумя группами составила 300 граммов (6050,0 vs 5750,0 грамм), что может указывать на более высокую МТ у детей от матерей с более низким уровнем грелина ($<0,6$ пг/мл). Однако уровень грелина не оказал заметного влияния на параметр длины тела в рассматриваемом возрасте (таблица 42)

Таблица 42 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 3 месяцев в зависимости от уровня грелина в грудном молоке

Уровень грелина у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 3 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 3 мес. IQR*	Длина тела в 3 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем грелина $<0,6$ пг/мл	9	6050,0 [5350,0; 7200,0]	6050,0 (IQR: 5800,0- 6450,0)	61,0 [58;63,0]
Количество матерей с уровнем грелина $>0,6$ пг/мл	19	5750,0 [5100,0; 7860,0]	5750,0 (IQR: 5400,0; 6450,0)	61,0 [59; 64,0]

В возрасте 6 месяцев дети от матерей с уровнем грелина в грудном молоке $< 0,6$ пг/мл имели среднюю МТ 7575,0 граммов и длину тела 68,25 см; с уровнем грелина $> 0,6$ пг/мл – соответственно 7550,0 граммов и 67,0 см.

Группа детей с низким уровнем грелина показывает больший диапазон в показателях массы (IQR: 7350,0–8625,0 граммов) по сравнению с группой с высоким уровнем грелина (IQR: 7350,0–8000,0 граммов), таблица 43.

Таблица 43 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 6 месяцев в зависимости от уровня грелина в грудном молоке

Уровень грелина у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 6 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 6 мес. IQR*	Длина тела в 6 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем грелина <0,6 пг/мл	9	7575,0 [7050,0; 9250,0]	7575,0 (IQR: 7350,0-8625,0)	68,25 [64;70,0]
Количество матерей с уровнем грелина >0,6 пг/мл	19	7550,0 [6750,0; 9100,0]	7550,0 (IQR: 7350,0-8000,0)	67,0 [65;71,0]

В возрасте 9 месяцев незначительное преимущество в МТ (+125 грамм) имели дети от матерей с более низким уровнем грелина (9275,0 vs 9150,0 граммов). Средние показатели длины тела идентичны для обеих групп, соответствовали 73 см (таблица 44).

Таблица 44 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 9 месяцев в зависимости от уровня грелина в грудном молоке

Уровень грелина у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 9 мес. граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 9 мес. IQR*	Длина тела в 9 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем грелина <0,6 пг/мл	9	9275,0 [8400,0;10800,0]	9275,0 (IQR: 8550,0-10000,0)	73,0 [71; 78,0]
Количество матерей с уровнем грелина >0,6 пг/мл	19	9150,0 [8450,0; 10450,0]	9150,0 (IQR: 8700,0-9300,0)	73,0 [70; 77,0]

В возрасте 12 месяцев разница в средней МТ между двумя группами составляет 225 граммов, что указывает на небольшое преимущество в МТ у детей от матерей с более низким уровнем грелина (10675,0 vs 10450,0 граммов). Дети от матерей с низким уровнем грелина несколько выше (77,8 см) по сравнению с детьми от матерей с уровнем грелина >0,6 пг/мл (77,0 см), таблица 45.

Таблица 45 – Показатели массы и длины тела детей в возрасте 12 месяцев в зависимости от уровня грелина в грудном молоке

Уровень грелина у всех матерей с учетом порогового значения	Всего результатов	Масса тела в 1 год граммы Q2 ($\bar{x}$)*	Масса тела в 12 мес. IQR*	Длина тела в 12 мес. см. Q2 ($\bar{x}$)*
Количество матерей с уровнем грелина <0,6 пг/мл	9	10675,0 [9550,0; 11650,0]	10675 (IQR: 9675,0- 11075,0)	77,8 [75; 80,5]
Количество матерей с уровнем грелина >0,6 пг/мл	19	10450,0 [9250,0; 11400,0]	10450,0 (IQR: 9975,0- 10725,0)	77,0 [74; 80,0]

Таким образом, при изучении гормонов грудного молока в анализируемых группах были найдены пороговые значения показателей гормонов, которые статистически значимо преобладали у матерей с ИзМТ и ожирением: ИПФР-1 < 12,0 нг/мл ($p=0,0027$), адипонектин $\geq 0,5$ мкг/мл ($p=0,020$), грелин < 0,6 пг/мл ($p=0,006$). В данном исследовании не выявлено ассоциации ИзМТ и ожирения у матерей с гормоном ГМ лептином.

Исследование физического развитие всех детей в зависимости от уровня гормонов в грудном молоке показало, что группа детей, получавших грудное молоко с низким ИПФР-1 (<12 нг/мл) в возрасте 6 месяцев имела более высокие показатели длины тела, а в 2 года значимо большую МТ (16950 ± 761 г против 15300 ± 1059 г, $p=0,013$). В 3 года сохранялось превышение МТ (17075 ± 1146 г против 16225 ± 1068 г, $p=0,003$).

Группа детей, получавших грудное молоко с низким грелином (<0,6 пг/мл) в 3 года имела статистически значимо более высокую массу тела по сравнению с группой с повышенным грелином (17850 ± 1029 г против 16225 ± 1132 г, $p=0,043$). Полученные данные свидетельствуют о значимом влиянии гормонального состава грудного молока на параметры физического развития детей, особенно выраженном в возрасте 2-3 лет. Низкие уровни ИПФР-1 и грелина в грудном молоке ассоциированы с более высокой массой тела у детей в последующие годы жизни.

Вероятность (RR) изменения показателей гормонов ГМ, таких как ИПФР-1 ($<12,0$ нг/мл), адипонектин ($\geq 0,5$ мкг/мл), грелин ($<0,6$ пг/мл) при воздействии таких факторов, как ИзМТ и ожирение матери, возрастает: ИПФР-1 – в 9,5 раза, адипонектина – в 3,13, грелина – в 5,82 раза (таблицы 46).

Таблица 46 – Относительный риск изменения показателей гормонов грудного молока (ИПФР-1, адипонектин, грелин) в зависимости от МТ матерей

Наименование	ИПФР-1 <12,0 нг/мл	Адипонектин $\geq 0,5$ мкг/мл	Грелин <0,6 пг/мл
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,632	0,722	0,529
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,067	0,231	0,091
Относительный риск (RR)	9,474	3,130	5,824
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,982	0,527	0,980
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,383	1,114	0,852
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	64,907	8,793	39,793
Снижение относительного риска (RRR)	8,474	2,130	4,824
Разность рисков (RD)	0,565	0,491	0,439
Чувствительность (Se)	0,923	0,813	0,900
Специфичность (Sp)	0,667	0,667	0,556

Уровень ИПФР-1 в грудном молоке ниже 12,0 нг/мл является предиктором повышенного риска ИзМТ у ребенка как в 2-летнем, так и в 3-летнем возрасте. Для 2 лет значение AUC составило 0,78 (95% ДИ: 0,68–0,87), Se – 75%, Sp – 72%. Для 3 лет – AUC=0,81 (95% ДИ: 0,72–0,90), Se=78%, Sp=75% (рисунок 42).

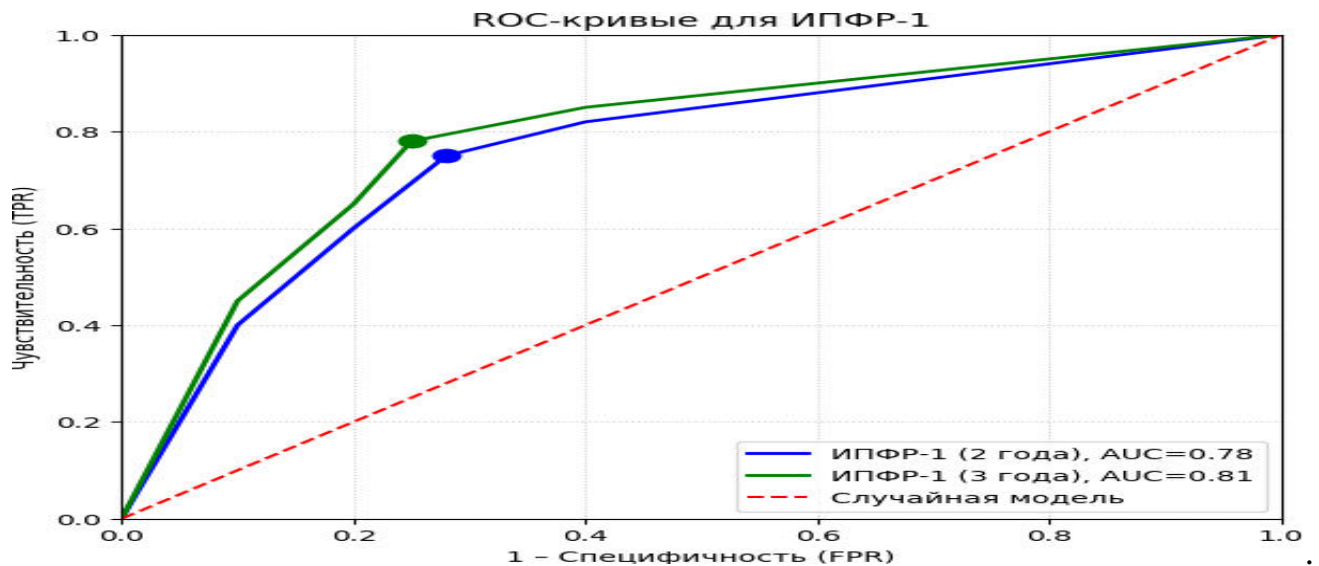


Рисунок 42 – ROC-анализ модели: уровень ИПФР-1 в грудном молоке $<12,0$ нг/мл во взаимосвязи с избыточной массой детей

Группа детей, потреблявших грудное молоко со сниженным уровнем грелина ($<0,6$ пкг/мл), в возрасте 3-х лет продемонстрировала статистически значимо более высокую массу тела по сравнению с группой детей, потреблявших грудное молоко с содержанием грелина $\geq 0,6$ пкг/мл: 17850 ± 1029 г против 16225 ± 1132 , соответственно ($p=0,043$), рисунок 43.

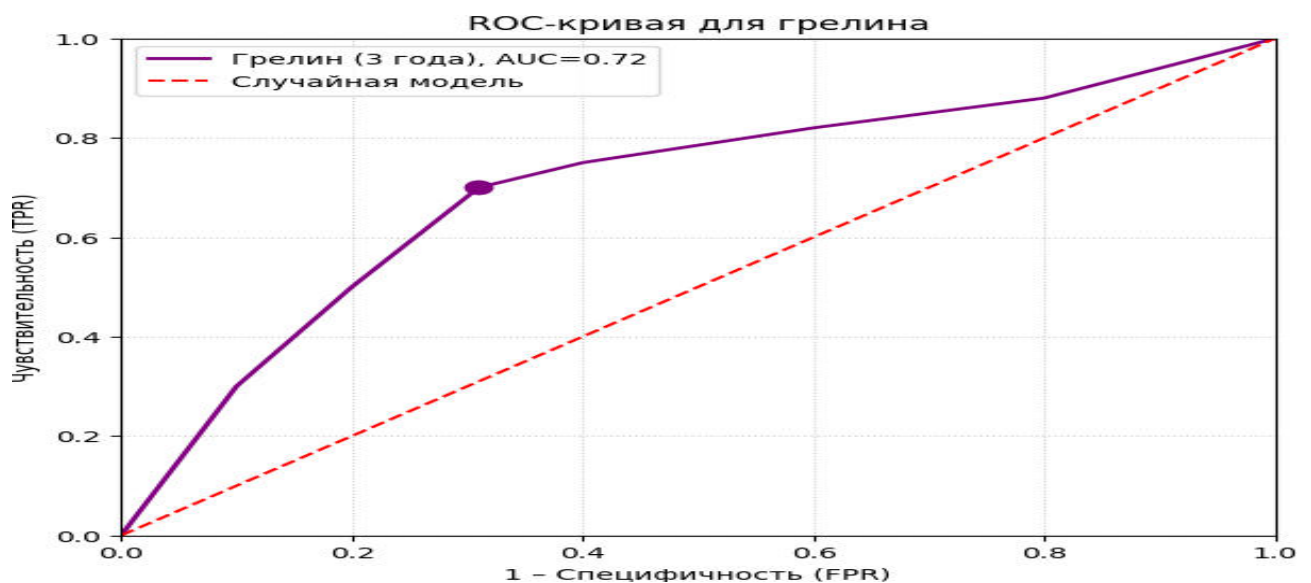


Рисунок 43 – ROC-анализ модели: уровень ИПФР-1 в грудном молоке $<12,0$ нг/мл во взаимосвязи с избыточной массой детей

Уровень грелина в грудном молоке ниже 0,6 пкг/мл является значимым предиктором развития ИзМТ в 3 года. Для данного возраста AUC составил 0,72 (95% ДИ: 0,61–0,83), Se – 70%, Sp – 69%.

Проведено сравнение средних уровней ИПФР-1, лептина, адипонектина и грелина в грудном молоке у матерей с ИМТ $\geq$ 30,0 кг/м² и нормальной МТ (ИМТ <25) (таблица 47).

Таблица 47 – Сравнение уровней ИПФР-1, лептина, адипонектина и грелина в грудном молоке в зависимости от ИМТ матерей (ИМТ $\geq$ 30,0 кг/м² и <25,0 кг/м²)

Группа (кг/м²)	среднее ± SD	Диапазон	p-value
ИПФР-1			
ИМТ ≥30	11,8 ± 0,7	11,6 (10,8–13,3)	0,02*
ИМТ <25	13,4 ± 2,1	12,6 (11,9–20,5)	
Лептин			
ИМТ ≥30	0,33 ± 0,10	0,28 (0,27–0,31)	0,02*
ИМТ <25	0,34 ± 0,13	0,25 (0,24–0,28)	
Адипонектин			
ИМТ ≥30	0,52 ± 0,14	0,52 (0,48–0,52)	0,006*
ИМТ <25	0,45 ± 0,12	0,40 (0,40–0,49)	
Грелин			
ИМТ ≥30	1,90 ± 3,00	0,59 (0,51–0,81)	0,45
ИМТ <25	1,56 ± 1,30	0,89 (0,65–2,23)	

Примечание: SD – стандартное отклонение; p-value рассчитан по тесту Манна-Уитни;

* – отличия между группами статистически значимы, $p < 0,05$

При сравнении медианных значений установлено, что у матерей с ИМТ $\geq$ 30 кг/м² уровень ИПФР-1 в грудном молоке ниже на 7,9% ($p=0,02$), уровень лептина выше на 12,0% ($p=0,02$) и адипонектина – на 30,0% ($p=0,006$) по сравнению с матерями с ИМТ < 25 кг/м². Уровень грелина статистически значимых различий не продемонстрировал ($p > 0,05$).

Снижение уровня ИПФР-1, повышение лептина и адипонектина в молоке матерей с ожирением может быть компенсаторным механизмом, направленным на защиту метаболизма младенца от негативного влияния ожирения матери. Адипонектин улучшает чувствительность к инсулину, и его наличие в молоке может играть важную роль в программировании обмена веществ у ребенка.

Таким образом, проведенное исследование гормонального профиля грудного молока у матерей с ИзМТ/ожирением и нормальной МТ позволило выявить следующие ключевые закономерности: с помощью логистической регрессии в общей когорте матерей определены пороговые значения уровней гормонов, ассоциированные с опережающим физическим развитием потомства и повышенным риском развития ожирения: ИПФР-1 $<12,0$ нг/мл и грелин $<0,6$ пкг/мл. Для ИПФР-1 отмечена высокая прогностическая способность в возрасте 2 лет ($AUC = 0,78$) и 3 лет ($AUC = 0,81$), для грелина – в 3 года ($AUC = 0,72$).

Наиболее выраженные различия в уровне гормонов грудного молока выявлены у матерей мальчиков основной группы по сравнению с контролем: снижение уровней грелина ($p=0,021$) и ИПФР-1 ($p=0,04$), повышение – лептина ($p=0,019$) и адипонектина ($p=0,014$). У матерей девочек группы «И» статистически значимо повышен только уровень адипонектина ($p=0,016$).

Контроль уровня данных гормонов в грудном молоке позволяет прогнозировать риск развития ожирения с чувствительностью для ИПФР-1 от 75% до 78% и специфичностью от 69% до 75%.

Установлено влияние уровней ИПФР-1 и грелина на физическое развитие детей раннего возраста: дети, получавшие грудное молоко с низким содержанием ИПФР-1 (<12 нг/мл), имели в среднем на 10,78% большую массу тела в 2 года и на 5,24% большую массу тела в 3 года ($p=0,003$) по сравнению с контрольной группой; при этом фиксировались увеличенные показатели роста. Дети, получавшие грудное молоко с низким уровнем грелина ($<0,6$ пкг/мл), имели на 10,02% большую массу тела в 3 года ($p=0,043$) по сравнению с контролем.

У матерей с ИМТ ≥ 30 кг/м² выявлены статистически значимые изменения гормонального состава грудного молока: на 7,9% ниже уровень ИПФР-1 ($p=0,02$), на 12,0% выше показатель лептина ($p=0,02$) и на 30,0% – адипонектина ($p=0,006$) по сравнению с матерями с нормальной МТ.

Полученные данные расширяют понимание механизмов раннего метаболического программирования и открывают новые возможности для персонализированной профилактики ожирения.

4.3. Роль материнского ожирения в развитии конституционально-экзогенного ожирения у детей 0-3 лет: вклад полиморфизма rs9939609 гена FTO и гормонов грудного молока

В рамках изучения полиморфизма rs9939609 гена FTO представлялось интересным оценить частотные характеристики носительства этого полиморфизма в когорте матерей с ИзМТ/ожирением (группа «И») и матерей без ожирения (группа «К»), а также определить взаимосвязь описанного полиморфизма с ожирением у матери и риском КЭО у потомства.

Проведен статистический анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs9939609 гена FTO у 92 матерей (таблица 48).

Медиана ИМТ группы «И» – 34,3 [31,8; 34,9], группы «К» – 20,8 [20,7; 22,0] кг/м² ($p<0,001$).

Таблица 48 – Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs9939609 гена FTO у матерей из группы исследования и группы контроля, абс.(%)

Группа	ТТ (абс., %)	АТ (абс., %)	АА (абс., %)	Всего
Все матери (n=92)	32 (34,8%)	45 (48,9%)	15 (16,3%)	100,0%
Группа "И" (n=40)	12 (30,0%)	21 (52,5%)	7 (17,5%)	100,0%
Группа "К" (n=52)	20 (38,4%)	24 (46,2%)	8 (15,4%)	100,0%

При учете всех матерей («И» и «К») частота носительства гетерозиготного генотипа АТ (48,9%) близка к частоте его встречаемости в РФ и европейской популяции – 46,4% [61, 170, 248].

В группе «И» частота рискованных генотипов полиморфизма rs9939609 составляет 70,0% (17,5% АА + 52,5% АТ). В группе «К» выявлена умеренная частота рискованных генотипов – 61,6% (15,4% АА + 46,2% АТ), ниже по сравнению с «И»-группой, но без статистических различий ($p > 0,05$).

Внутри группы «И» (n=40) проведен анализ частоты носительства ТТ-генотипа полиморфизма rs9939609 по сравнению с рискованными генотипами АТ+АА – статистических различий не выявлено ($F=0,19$, $\chi^2=1,25$, $p=0,264$).

Внутри группы «И» (n=40) проведен анализ частоты носительства рискованного аллеля А полиморфизма rs9939609 (n=7; 43,8%) по сравнению с аллелем Т (n=12; 56,2%): статистических различий не выявлено ($F=0,203$, $\chi^2=1,7$, $p=0,187$).

Внутри группы матерей без ожирения («К», n=52) статистически значимо преобладает носительство генотипа ТТ полиморфизма rs9939609 (n=20; 38,4%) над генотипом АА (n=8; 15,4%) ($F=0,008$, $\chi^2=5,91$, $p=0,016$), а также аллеля Т (n=32; 61,6%) над аллелем А (n=20; 38,5%) ($F=0,020$, $\chi^2=4,65$, $p=0,031$), таблица 49.

Таблица 49 – Распределение аллелей полиморфизма rs9939609 гена FTO в группе матерей «И» и «К»

Группа	Аллель Т (%)	Аллель А (%)	p-value (χ^2) сравнение внутри каждой группы	p-value (χ^2) сравнение между группами
Все обследованные	59,3%	40,7%	—	—
Группа «И»	56,2% (56,0)	43,8% (44,0)	$\chi^2=1,7$; $p=0,187$	$\chi^2=3,37$ $p=0,066$
Группа «К»	61,6% (62,0)	38,4% (38,0)	$\chi^2=4,65$; $p=0,031$ *	

Примечание здесь и далее: * – отличия статистически значимы, $p < 0,05$

При сравнении матерей группы «И» – носителей аллеля А полиморфизма rs9939609 – 44,0% и носителей аллеля Т данного полиморфизма – 56,0%, и матерей

группы «К» – носителей аллеля А – 38,0% и аллеля Т – 62,0%, полученный результат близок к статистически значимому ($\chi^2=3,37$, $df=1$, $p\approx 0,066$), что указывает на тенденцию к значимому различию.

При учете всех матерей носительство аллеля А полиморфизма rs9939609 регистрируется почти с той же частотой, что и у населения в РФ – 40,7% (РФ – 45,0%) [259].

У матерей из группы «И» выявлено более частое носительство аллеля риска А полиморфизма rs9939609 (43,8% против 38,4% в контроле, $\chi^2=0,523$; $p=0,469$) и генотипа АА (17,5% против 15,4% в контроле, $\chi^2=0,074$; $p=0,780$) (табл. 48-49), но без статистических различий.

У детей группы «И», рожденных от матерей, являющихся носителями генотипов АА и АТ полиморфизма rs9939609 гена FTO, наблюдались более высокие значения стандартных отклонений (SD) от нормативных средних показателей МТ (+1,9 и +2,02 SD соответственно) по сравнению с детьми от матерей с ожирением, но с генотипом ТТ (+1,27 SD, $p=0,012$), и детьми от матерей группы «К» независимо от генотипа ($p<0,05$).

Проведенный статистический анализ выявил значимые различия в МТ детей группы «И» в возрасте 3 лет в зависимости от генотипа rs9939609 их матерей. У детей, матери которых являлись носителями генотипа АА данного полиморфизма, МТ была статистически значимо выше по сравнению с детьми, матери которых имели генотип ТТ ($p=0,015$). Аналогичная тенденция наблюдалась для детей, матери которых являлись носителями генотипа АТ rs9939609, по сравнению с группой матерей с генотипом ТТ ($p=0,008$). При этом статистически значимых различий в МТ детей между группами матерей с генотипами АА и АТ выявлено не было ($p=0,500$), таблица 50. У матерей группы «К» регистрировались статистически значимое преобладание генотипа ТТ над генотипом АА полиморфизма rs9939609 гена FTO (38,4% против 15,4%, $p=0,016$) и носительства аллеля Т над аллелем А данного полиморфизма (61,6% против 38,4%, $p=0,031$). Данное носительство ассоциируется с протективным действием в отношении развития ожирения.

Таблица 50 – Масса тела и длина тела детей в возрасте 3 лет группы «И» в зависимости от генотипа rs9939609 матерей

Генотип rs9939609 (матери)	Медиана массы детей (г) [Q1-Q3]	Отклонение в SD для МТ	Медиана длины тела детей (см.) [Q1-Q3]	Отклонение в SD для длины тела	p-value (парные сравнения)
АА	17850 [17800; 17850]	+1,9 SD	99,0 [99,0; 99,0]	+0,29 SD	АА и ТТ: p=0,015* АА и ТТ: p=0,008* АА и АТ: p=0,500
АТ	18025 [17575; 18075]	+2,02 SD	98,0 [98,0; 101,0]	0 SD	
ТТ	16900 [15450; 18500]	+1,27 SD	98,0 [97,5; 100,0]	0 SD	
Аллель А	17850 [17825; 17850]	+1,9 SD	98,0 [98; 98,5]	0 SD	-
Аллель Т	17350 [16875; 18250]	+1,57 SD	98,0 [98,0; 99,5]	0 SD	-

Примечание: * – ANOVA: есть статистически значимые различия между генотипами АА/АТ и ТТ rs9939609 (p=0,012).

Результат исследования МТ детей от матерей данной когорты показал, что статистические различия по МТ у детей в 36 месяцев связаны с пороговым ИМТ матерей 26 кг/м² (на момент рождения потомства). Дети от матерей с ИМТ ≥ 26 кг/м² в возрасте 36 месяцев имели массу тела $\geq 17,0$ кг, что соответствует КЭО, по сравнению с детьми от матерей с ИМТ < 26 кг/м², у которых МТ была меньше ($\chi^2=17,03$, p<0,001) (таблица 51).

Таблица 51 – Доля детей с массой тела в возрасте 36 месяцев $\geq 17,0$ кг, рожденных от когорты матерей, участвующих в исследовании

ИМТ на момент рождения потомства	Всего матерей в каждой группе	Количество детей в возрасте 3 года с массой тела ≥ 17 кг	Количество детей в возрасте 3 года с массой тела < 17 кг	χ^2	р	OR/ОШ		95% ДИ
Матери с ИМТ ≥ 26 кг/м ²	20	17 (85,0%)	3 (15,0%)	17,03	<0,001*	73,6	5,667	6,84–792,4
Матери с ИМТ < 26 кг/м ²	14	1 (7,2%)	13 (92,8%)				0,077	

Было принято решение исследовать, какой из факторов – ИМТ матери или гормональный профиль грудного молока – оказывает более значимое влияние на МТ потомства в возрасте от 0 до 3 лет. Для этого проанализирована общая когорта: проведено сравнение влияния ИМТ матери, разделенной на группы $< 26 \text{ кг/м}^2$ и $\geq 26 \text{ кг/м}^2$, и уровней гормонов грудного молока на МТ ребенка в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Для оценки взаимосвязей использовались корреляционный анализ по методу Пирсона и множественный регрессионный анализ, в котором в качестве предикторов рассматривались: ИМТ матери, уровни ИПФР-1, лептина, адипонектина и грелина.

Корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона) показал статистически значимые связи между перечисленными материнскими факторами и МТ ребенка на всей совокупности данных (объединенные данные по матерям с ИМТ $< 26 \text{ кг/м}^2$ и $\geq 26 \text{ кг/м}^2$).

Анализ влияния материнской МТ в объединенной выборке позволил обнаружить устойчивую положительную связь с МТ ребенка, особенно выраженную в первые 9 месяцев жизни: наибольшая корреляция в 3 месяца ($r=0,52$, $p=0,03$). Постепенное ослабление связи отмечалось к 12 месяцам ($r=0,38$, $p=0,48$) (таблица 52).
Таблица 52 – Корреляционный анализ влияния материнских факторов на МТ ребенка в возрасте 1-12 месяцев

Фактор (r/p)	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
ИМТ матери	0,48* $p=0,04$	0,52* $p=0,03$	0,41* $p=0,045$	0,41* $p=0,02$	0,38* $p=0,48$
ИПФР-1	0,12 $p=0,57$	0,18 $p=0,33$	0,22 $p=0,19$	-0,21 $p=0,18$	-0,25 $p=0,12$
Лептин	-0,12 $p=0,65$	-0,08 $p=0,72$	-0,05 $p=0,82$	0,15 $p=0,32$	-0,08 $p=0,73$
Адипонектин	-0,09 $p=0,71$	-0,15 $p=0,52$	-0,12 $p=0,61$	-0,18 $p=0,25$	-0,14 $p=0,58$
Грелин	0,05 $p=0,82$	-0,10 $p=0,68$	0,08 $p=0,75$	-0,12 $p=0,47$	0,12 $p=0,62$

Далее исследована группа, в которой ИМТ матери составил ≥ 26 кг/м² (множественная регрессия).

Проведено сравнение вклада, который вносят гормоны грудного молока, и вклада материнского ожирения (≥ 26 кг/м²) в развитие ИзМТ и КЭО у ребенка в 1 месяц (таблица 53).

Таблица 53 – Влияние материнского ИМТ и гормонов грудного молока на массу тела ребенка в возрасте 1 месяц

Параметр	β	95% ДИ	p-value	Интерпретация
ИМТ матери ≥ 26 кг/м ²	+0,31	[0,12; 0,50]	0,002*	Увеличивает массу ребенка
ИПФР-1	-0,05	[-0,20; 0,10]	0,51	Нет значимого влияния
Лептин	-0,19	[-0,35; -0,03]	0,02*	Снижает массу (протективный эффект)
Адипонектин	+0,08	[-0,07; 0,23]	0,29	Нет значимого влияния
Грелин	+0,11	[-0,04; 0,26]	0,15	Нет значимого влияния
Пол (мужской)	+0,14	[0,01; 0,27]	0,04*	Мальчики имеют большую массу

Примечание здесь и далее: β (бета) – стандартизированный регрессионный коэффициент. В линейной регрессии показывает направление: (+) прямая связь, (–) обратная связь; * – статистически значимо ($p < 0,05$)

ИМТ матери ≥ 26 кг/м² значимо ассоциирован с повышенной МТ ребенка в возрасте 1 месяца (+0,3 SD) ($p=0,002$).

Лептин в грудном молоке снижает МТ ребенка, нейтрализуя часть эффекта ожирения матери ($p=0,02$). Другие гормоны (адипонектин, грелин) не показали значимого вклада в МТ детей.

Проведено сравнение вклада, который вносят гормоны грудного молока, и вклада материнского ожирения в развитие ИзМТ и КЭО у ребенка в 3 месяца (таблица 54).

Таблица 54 – Влияние материнского ИМТ и гормонов грудного молока на МТ ребенка в возрасте 3 месяца

Параметр	β	95% ДИ	p-value	Интерпретация
ИМТ матери ≥ 26 кг/м ²	+0,28	[0,09; 0,47]	0,004*	Повышает массу ребенка
ИПФР-1	-0,07	[-0,22; 0,08]	0,36	Нет влияния
Лептин	-0,21	[-0,37; -0,05]	0,01*	Протективный эффект
Адипонектин	+0,05	[-0,10; 0,20]	0,49	Нет влияния
Грелин	+0,09	[-0,06; 0,24]	0,23	Нет влияния
Пол (мужской)	+0,12	[-0,01; 0,25]	0,07	Тенденция к большей массе у мальчиков

ИМТ матери ≥ 26 кг/м² сохраняет значимую связь с МТ ребенка в 3 месяца (+0,28 SD), но влияние меньше, чем в 1 месяц (+0,31 SD) (p=0,004).

Лептин демонстрирует стабильный протективный эффект ($\beta=-0,21$, p=0,01). Грелин и адипонектин остаются статистически незначимыми. Комбинация ИМТ и лептина улучшает прогноз ИзМТ (AUC=0,79).

Проведено сравнение вклада, который вносят гормоны грудного молока, и вклада материнского ожирения в развитие ИзМТ и КЭО у ребенка в 6 месяцев (таблица 55).

Таблица 55 – Влияние материнского ИМТ и гормонов грудного молока на МТ ребенка в возрасте 6 месяцев

Параметр	β	95% ДИ	p-value	Интерпретация
ИМТ ≥ 26 кг/м ²	0,25	[0,07; 0,43]	0,008**	Умеренное влияние (+)
ИПФР-1	0,04	[-0,12; 0,20]	0,58	Нет влияния
Лептин	-0,24	[-0,40; -0,08]	0,004**	Защитный эффект (-)
Адипонектин	0,11	[-0,06; 0,28]	0,21	Не значимо
Грелин	0,13	[-0,03; 0,29]	0,11	Пограничная значимость

С 3 до 6 месяцев жизни ребенка влияние ИМТ матери снизилось на 12,0% (β с 0,28 до 0,25) ($p=0,008$). Эффект лептина усилился (β с -0,21 до -0,24) ($p=0,004$).

Проведено сравнение вклада, который вносят гормоны грудного молока, и вклада материнского ожирения в развитие ИзМТ и КЭО у ребенка в 9 месяцев. Выявлено снижение вклада ожирения матери (β от +0,31 в 1 месяц до +0,22 в 9 месяцев, $p=0,018$).

Отмечен рост влияния лептина (β от -0,21 в 3 месяца на -0,19 в 9 месяцев, $p=0,028$) (таблица 56).

Таблица 56 – Влияние материнского ИМТ и гормонов грудного молока на МТ ребенка в возрасте 9 месяцев

Параметр	β	95% ДИ	p-value	Интерпретация
ИМТ матери ≥ 26 кг/м ²	+0,22	[+0,04; +0,40]	0,018*	Снижение влияния против 6 мес. (было +0,25)
ИПФР-1	-0,03	[-0,20; +0,14]	0,71	Нейтральный эффект
Лептин	-0,19	[-0,36; -0,02]	0,028*	Сохраняется защитный эффект
Адипонектин	+0,09	[-0,08; +0,26]	0,31	Нет влияния
Грелин	+0,15	[-0,02; +0,32]	0,084	Пограничная значимость

Установлена U-образная зависимость между уровнем лептина в грудном молоке и МТ ребенка, при которой оптимальными считаются значения лептина в диапазоне 0,35–0,55 нг/мл. По-видимому, введение прикорма (после 6 месяцев) может ослаблять связь ИМТ матери и МТ ребенка. Уровни лептина ниже 0,35 нг/мл – ассоциированы с дефицитом МТ ($OR=3,1$, $p=0,02$), а выше 0,55 нг/мл повышают риск избытка МТ ($OR=2,8$, $p=0,03$).

Проведено сравнение вклада, который вносят гормоны грудного молока, и вклада материнского ожирения в развитие ИзМТ и КЭО у ребенка в 12 месяцев жизни (таблица 57).

Материнский ИМТ ≥ 26 остается значимым прогностическим фактором ИзМТ у ребенка к 12 месяцам ($p=0,003$), тогда как лептин в грудном молоке продолжает демонстрировать защитные свойства ($p=0,022$).

Таблица 57 – Влияние материнского ИМТ и гормонов грудного молока на МТ ребенка в возрасте 12 месяцев

Параметр	β	95% ДИ	p-value	Интерпретация
ИМТ матери ≥ 26	+0,35	[0,18; 0,52]	0,003	Увеличивает массу на 0,35 SD
Лептин	-0,21	[-0,39; -0,03]	0,022*	Протективный эффект
Грелин	+0,12	[-0,04; 0,28]	0,13	Без значимого влияния
Адипонектин	+0,07	[-0,11; 0,25]	0,44	Без значимого влияния
ИПФР-1	-0,02	[-0,19; 0,15]	0,81	Без значимого влияния

Проведено сравнение вклада, который вносят гормоны грудного молока, и вклада материнского ожирения в развитие ИзМТ и КЭО у ребенка в 24 месяца (таблица 58).

Таблица 58 – Масса тела ребенка в 24 месяца жизни с учетом ИМТ матери ≥ 26 кг/м² и гормональные показатели грудного молока

Параметр	ИМТ <26	ИМТ ≥ 26	Разница (p-значение)
Масса тела, г	15100 $\pm$ 800	16900 $\pm$ 1200	<0,001*
ИПФР-1	13,1 $\pm$ 1,5	11,9 $\pm$ 0,9	0,01*
Лептин	0,32 $\pm$ 0,11	0,47 $\pm$ 1,2	0,15
Адипонектин	0,47 $\pm$ 0,13	0,53 $\pm$ 0,15	0,20
Грелин	1,45 $\pm$ 1,3	1,2 $\pm$ 2,1	0,70

Дети матерей с ИМТ ≥ 26 кг/м² имели статистически значимо более высокую МТ в 24 месяца жизни ($p < 0,001$) и при сниженном уровне ИПФР-1 в грудном молоке ($p = 0,01$). После поправки на ковариаты (пол ребенка, уровни ИПФР-1, лептина, адипонектина и грелина в грудном молоке) связь МТ детей с ИМТ матерей ослабевала – влияние материнского ожирения снижалось ($p = 0,09$).

Проведено сравнение вклада, который вносят гормоны грудного молока, и вклада материнского ожирения в развитие ИзМТ и КЭО у ребенка в возрасте 36 месяцев (таблица 59).

Дети матерей с ИМТ ≥ 26 кг/м² имеют значимо более высокую МТ в 3 года (+1 850 г, $p < 0,001$). ИПФР-1 значимо ниже в группе ожирения ($p = 0,01$), как и в 24

месяца. Адипонектин показал тенденцию к связи с МТ ребенка ($p=0,10$). После поправки на ковариаты влияние материнского ожирения утрачивалось ($p=0,11$).

Таблица 59 – Масса тела ребенка в 36 месяцев жизни с учетом ИМТ матери ≥ 26 кг/м² и гормональные показатели грудного молока

Параметр	ИМТ <26	ИМТ ≥ 26	Разница (p-значение)
Масса (М-3Г), г	15 950 $\pm$ 1 100	17 800 $\pm$ 1 900	<0,001*
ИПФР-1	13,2 $\pm$ 2,1	11,8 $\pm$ 0,8	0,01*
Лептин	0,34 $\pm$ 0,12	0,45 $\pm$ 1,5	0,30
Адипонектин	0,48 $\pm$ 0,14	0,57 $\pm$ 0,16	0,10
Грелин	1,5 $\pm$ 1,3	1,4 $\pm$ 2,5	0,80

У матерей с ИМТ <26 кг/м² влияние ИМТ было незначимым ($\beta \leq 50$ г/кг/м², $p>0,1$ во все возраста).

Сводная таблица, демонстрирует динамику влияния ИМТ матери (рассматриваемого как непрерывная переменная) на МТ ребенка в разные возрастные периоды: от 3 до 36 месяцев (таблица 60).

Наибольшее влияние материнского ИМТ на МТ ребенка наблюдается в раннем возрасте (3–6 мес.), пик в 3 месяца ($p<0,001$), сохраняется до 12 месяцев ($p=0,005$), затем эффект снижается, становится незначимым к 24 мес. ($p=0,09$) – 3 годам ($p=0,11$).

Таблица 60 – Динамика влияния ИМТ матери (β -коэффициент регрессии) на МТ ребенка в различные возрастные периоды

Возраст ребенка	β -коэффициент (г на 1 кг/м ² ИМТ матери)	95% ДИ	p	Интерпретация
3 мес.	+215 г	[180,250]	<0,001*	Максимальное, статистически значимое влияние. Пиковый эффект.
6 мес.	+190 г	[150,230]	<0,001*	Влияние остается сильным, но начинает снижаться
12 мес.	+140 г	[95, 185]	0,005*	Статистически значимое, но ослабевающее влияние
24 мес.	+65 г	[-10,+140]	0,09	Влияние теряет статистическую значимость (пограничный уровень)
36 мес.	+45 г	[-10,+100]	0,11	Влияние становится статистически незначимым. β снизился на 79,0% от пикового значения

Таким образом, у матерей группы «И» установлена более частая регистрация аллеля риска А полиморфизма rs9939609 гена FTO (43,8% против 38,5% в контроле; $\chi^2 = 3,37$, $p=0,066$) и генотипа AA (17,5% против 15,4%), однако эти различия не достигали статистической значимости. Тем не менее, дети, родившиеся от матерей группы «И» – носителей генотипов AA и AT rs9939609, в возрасте 3 лет демонстрировали более выраженное отклонение стандартных девиаций (SD) МТ от нормативных средних значений (медианы +1,9 и +2,02 соответственно), по сравнению с потомками матерей – носителей генотипа TT (+1,27; $p=0,012$).

Носительство аллеля А rs9939609 (генотипы AA и AT) статистически значимо ассоциировано с более высокой МТ потомства в возрасте 3-х лет по сравнению с носительством генотипа TT ($p_{AA/TT} = 0,015$; $p_{AT/TT} = 0,008$).

Внутри контрольной группы («К») у матерей без ожирения, являвшихся носителями полиморфизма rs9939609, было обнаружено статистически значимое преобладание генотипа TT по сравнению с генотипом AA: частоты составили 38,4% и 15,4% соответственно ($p=0,016$).

Аналогично, среди матерей контрольной группы превалировал аллель Т по сравнению с аллелем А (61,6% против 38,5%; $p=0,031$). В группе с ожирением («И») таких значимых различий не выявлено. Полученные данные позволяют предположить, что материнский генотип TT rs9939609 может обладать протекторным эффектом, снижая риск развития ожирения.

На основании данных исследования можно сделать следующие выводы: материнское ожирение ($ИМТ \geq 26$ кг/м²) является мощным и устойчивым фактором риска ИзМТ у ребенка на протяжении первых трех лет жизни. Его влияние статистически значимо уже с 1 месяца и сохраняется в 3, 6, 9, 12, 24 и 36 месяцев ($p<0,05$). Максимальный прямой эффект на прирост МТ ребенка наблюдается в возрасте 3-6 месяцев.

В 2 и 3 года дети матерей с ожирением имеют статистически значимо более высокую МТ (соответственно 16900 ± 1200 vs. 15100 ± 800 и 17800 ± 1900 vs. 15950 ± 1100 г; $p<0,001$).

Гормональный состав грудного молока играет модулирующую роль, которая меняется с возрастом ребенка. До 12 месяцев лептин в грудном молоке оказывает значимый протективный эффект, ассоциируясь с меньшей МТ ($p < 0,05$). Другие гормоны (грелин, адипонектин, ИПФР-1) значимого влияния не показали.

В 24 и 36 месяца: гормональный профиль демонстрирует связь с метаболическим статусом матери. У матерей с ожирением обнаружен статистически значимо более низкий уровень ИПФР-1 в грудном молоке ($p = 0,01$), что указывает на его возможную роль как одного из биохимических механизмов, опосредующих долгосрочное влияние материнского ожирения на рост ребенка.

Таким образом, основным фактором ИзМТ у ребенка раннего возраста выступает факт наличия ожирения у матери. Гормоны грудного молока, в частности лептин (в первый год) и ИПФР-1 (как маркер статуса матери), являются значимыми, но вторичными биологическими факторами, которые могут усиливать или модулировать это влияние.

Полученные данные расширяют понимание эндокринной функции грудного вскармливания и обосновывают необходимость персонализированных подходов к профилактике ожирения у детей, включения оценки ИМТ матери, гормонального состава грудного молока (в первую очередь, ИПФР-1, лептина) и носительства ею аллеля риска А полиморфизма rs9939609 в алгоритмы наблюдения за детьми, рожденными от матерей с ИзМТ и ожирением для максимально раннего начала таргетной профилактики.

ГЛАВА 5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Современный подход к пониманию патогенеза КЭО предполагает изучение сложного взаимодействия средовых факторов и генетической предрасположенности. Настоящая глава представляет результаты оригинального комплексного исследования, в котором впервые в единой когорте российских детей с КЭО проведена параллельная оценка вклада в риск развития КЭО уровня 25(OH)D и ключевых генетических маркеров – полиморфизмов генов рецептора витамина D VDR (FokI, rs2228570), FTO (rs9939609), ADIPOQ (rs266729) и гормонального маркера - ИПФР-1.

5.1. Обеспеченность витамином D детей с конституционально-экзогенным ожирением: возрастные и гендерные особенности

Основные характеристики групп исследования. Дети с КЭО продемонстрировали статистически значимо более высокие значения стандартных отклонений индекса массы тела (SDS ИМТ) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Примечательно, что медианное значение SDS ИМТ в группе КЭО составило 2,85 [2,4-3,03] у мальчиков и 2,35 [2,0-3,0] у девочек. В контрольной группе соответствующие показатели были существенно ниже: 0,38 [-0,24-0,89] и -0,56 [-1,12-0,55]. Межполовые различия SDS ИМТ в группе КЭО не достигали статистической значимости (таблица 61).

Исследование выявило значимое снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей с КЭО (медиана 20,75 нг/мл [15,5-24,9]). Распределение по степени обеспеченности: выраженный дефицит (< 10 нг/мл): 5%; дефицит (10-20 нг/мл): 45%; недостаточность (21-29 нг/мл): 40%; норма (≥ 30 нг/мл): всего 10% (рисунок 44).

Таблица 61 – Сравнительная характеристика SDS ИМТ в исследуемых группах

КЭО	Пол	Медиана	Q1	Q 3	Межквартильный размах
	М	2,85	2,4	3,03	0,63
	Д	2,35	2,0	3,0	1
Контроль	М	0,38	-0,24	0,89	1,13
	Д	-0,56	-1,12	0,55	1,67

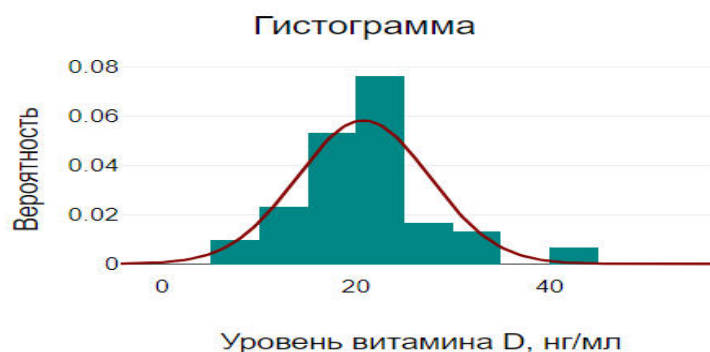


Рисунок 44 – Распределение уровней витамина D у детей с КЭО

Контрольная группа характеризовалась статистически значимо более высокими показателями витамина D (медиана 28,80 против 20,75 нг/мл в группе КЭО, $p < 0,001$). Примечательно, что дефицит витамина D встречался в 2,7 раза чаще при КЭО (50,0% против 18,3%); Нормальный уровень регистрировался у 40,0% детей контрольной группы против 10,0% в группе КЭО (таблица 62).

Таблица 62 – Сравнительный анализ уровня витамина D: КЭО и контроль

Параметр	Группа КЭО	Контрольная группа	p	Различия
Медиана 25(ОН)D (нг/мл)*	20,75	28,80	$<0,001$	↓ на 28% в КЭО
Межквартильный размах**	15,5-24,9	21,3-34,6	-	Более узкий в КЭО
Нормальный уровень (≥ 30 нг/мл)**	10,0%	40,0%	$<0,05$	↓ в 4 раза в КЭО
Недостаточность (20-29 нг/мл)	40,0%	41,7%	$>0,05$	Сопоставимо
Дефицит (< 20 нг/мл)**	50,0%	18,3%	$<0,05$	↑ в 2,7 раза в КЭО

Примечание: * – статистическая значимость (критерий Манна-Уитни): $Z = 4,32$, $p < 0,001$
 Интерпретация по шкале Коэна: размер полученного эффекта (r) = 0,39 (умеренный); **- $<0,05$

В группе КЭО гендерных различий не выявлено ($p>0,05$), хотя у мальчиков отмечались несколько более высокие медианные значения уровня витамина D (20,8 против 19,5 нг/мл у девочек) и сопоставимая распространенность дефицита (51,6% против 55,6%). В обеих гендерных группах более 80% детей имели недостаточный уровень витамина D (<30 нг/мл). Верхний предел значений у мальчиков выше (43,8 против 33,1 нг/мл), но различие статистически незначимо.

В контрольной группе: у мальчиков значительно более высокие средние (37,5 против 28,1 нг/мл, $p=0,003$) и медианные (33,2 против 27,9 нг/мл, $p=0,007$) значения витамина D по сравнению с девочками. Разница составляет в среднем ~ 9 нг/мл. Мальчики в 1,5 раза чаще имели нормальный уровень витамина D (63,3% против 43,3%). В контрольной группе девочки имели большую распространенность дефицита (23,3% против 13,3%), хотя различие не достигло статистической значимости. У девочек контрольной группы шире разброс значений (от 2,7 до 48,2 нг/мл), выраженный отрицательный эксцесс (-1,57) – больше крайне низких значений; у мальчиков, напротив, положительный эксцесс (0,86) – больше высоких значений, выше 75-го перцентиля (46,7 нг/мл против 34,7 у девочек) (таблица 63).

Таблица 63 – Гендерный сравнительный анализ уровня витамина D

Статистический показатель	Мальчики	Девочки	Сравнител.анализ
КЭО			
Среднее значение (нг/мл)	21,49 $\pm$ 7,69	19,27 $\pm$ 5,98	t = 1,29, p = 0,20
Медиана (Q1-Q3) (нг/мл)	20,8 (17,1-24,6)	19,5 (15,0-22,8)	U = 365, p = 0,28
Минимум-максимум (нг/мл)	9,18-43,8	9,54-33,1	-
Дефицит (<20 нг/мл), n (%)	51,6%	55,6%	$\chi^2 = 0,09$, p = 0,76
Недостаточность (20-30 нг/мл), n (%)	35,5%	37,0%	$\chi^2 = 0,02$, p = 0,89
Норма (≥ 30 нг/мл), n (%)	12,9%	7,4%	Fisher exact p = 0,68
Контроль			
Среднее значение*	37,5 $\pm$ 14,4	28,1 $\pm$ 10,5	p = 0,003 (t-критерий)
Медиана*	33,2	27,9	p = 0,007 (U-критерий)
Q1-Q3 (межквартильный размах)	27,8-46,7	21,2-34,7	-
Минимум-максимум	16,8-64,6	2,7-48,2	-
Дефицит (<20 нг/мл), %	13,3%	23,3%	p = 0,489 (χ^2)
Недостаточность (20-29), %	23,3%	33,3%	p = 0,565 (χ^2)
Норма (≥ 30 нг/мл), %	63,3%	43,3%	p = 0,176 (χ^2)

Возрастная динамика показателей. У детей с КЭО выявлены следующие возрастные закономерности: SDS ИМТ у мальчиков умеренно положительно коррелирует с возрастом ($+0,41$, $p=0,021$) (таблица 64).

Таблица 64 – Корреляция возраста и SDS ИМТ по гендерному признаку

Группа	Пол	r^*	p-value	Интерпретация
КЭО	Все	$+0,32$	$0,016^*$	Слабая положительная связь
	Мальчики	$+0,41$	$0,021^*$	Умеренная положительная
	Девочки	$+0,18$	$0,37$	Нет значимой связи
Контроль	Все	$-0,12$	$0,36$	Нет связи
	Мальчики	$-0,08$	$0,67$	Нет связи
	Девочки	$-0,15$	$0,43$	Нет связи

Примечание здесь и далее: * - $<r>$ - коэффициент корреляции Пирсона

Зафиксирована статистически значимая отрицательная корреляция возраста и уровня 25(ОН)D у мальчиков ($-0,47$, $p=0,007$). У девочек связь незначима ($-0,11$, $p>0,05$). В контрольной группе никаких значимых корреляций не выявлено. Все $p\text{-value} > 0,35$ (таблица 65, рисунок 45).

Таблица 65 – Корреляция возраста и уровня витамина D по гендерному признаку

Группа	Пол	r^*	p-value	Интерпретация
КЭО	Все	$-0,29$	$0,028$	Слабая отрицательная связь
	Мальчики	$-0,47$	$0,007$	Умеренная отрицательная
	Девочки	$-0,11$	$0,59$	Нет значимой связи
Контроль	Все	$+0,09$	$0,51$	Нет связи
	Мальчики	$+0,13$	$0,49$	Нет связи
	Девочки	$+0,05$	$0,79$	Нет связи

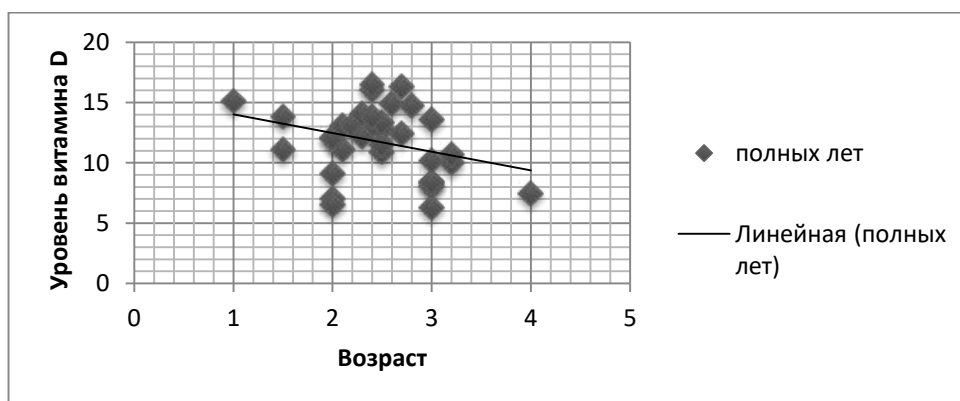


Рисунок 45 – Корреляционная зависимость концентрации витамина D в сыворотке крови от возраста мальчиков с КЭО

Таким образом, у мальчиков с ожирением с возрастом SDS ИМТ увеличился, а уровень витамина D снижался.

Подростки с КЭО (12-17 лет) демонстрировали наиболее неблагоприятные показатели уровней витамина D: дефицит – 55,9% (против 41,7% у младших детей) (таблица 66, рисунок 46).

В контрольной группе детей 6-11 лет и подростков 12-17 лет дефицит встречался в 2,6 раза реже (соотв. 15,6 и 21,4%). Недостаточность витамина D в контроле регистрировалась в обеих возрастных группах в сопоставимом проценте (~40%). Нормальные значения выявлены у 35-44% детей.

Таблица 66 – Анализ возрастной динамики дефицита витамина D в группах КЭО и контроля

Возрастная группа	n	Дефицит (<20 нг/мл)	Недостаточность (20-29 нг/мл)	Норма (≥ 30 нг/мл)
КЭО				
6-11 лет	24	41,7%	45,8%	12,5%
12-17 лет	36	55,9%*	35,3%	8,8%
Контроль				
6-11 лет	32	15,6%	40,6%	43,8%
12-17 лет	28	21,4%	42,9%	35,7%

*Статистически значимые различия ($p=0,038$, $\chi^2=4,30$)

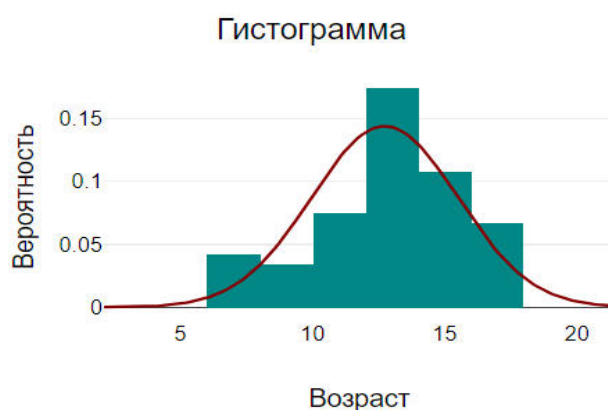


Рисунок 46 – Регистрация дефицита витамина D в зависимости от возраста у детей с КЭО

Таким образом, подростки с КЭО имели в 2,6 раза более высокую частоту дефицита витамина D по сравнению с их сверстниками из контрольной группы

(55,9% против 21,4%). Даже в младшей возрастной группе (6-11 лет) дети с КЭО имели в 2,7 раза более высокую частоту дефицита.

Установлена взаимосвязь антропометрических показателей и витаминного статуса (таблица 67). Выявлена умеренная обратная корреляция между ростом и уровнем витамина D у детей с КЭО ($\rho = -0,37$, $p = 0,003$). Корреляция между ростом и уровнем витамина D продемонстрировала более сильную связь при КЭО по сравнению с контролем ($-0,37$ против $-0,21$).

Таблица 67 – Общая корреляция (все дети) между ростом и уровнем витамина D

Статистика	Значение	Интерпретация
КЭО		
Коэффициент Спирмена (ρ)	$\rho = -0,37$ ($p = 0,003$)	Умеренная обратная связь
Контроль		
Коэффициент Спирмена (ρ)	$-0,21$ ($p = 0,11$)	Слабая отрицательная корреляция, статистически незначима

Наиболее выраженная зависимость наблюдалась у мальчиков ($\rho = -0,47$, $p = 0,006$), что может свидетельствовать о повышенной метаболической потребности при ускоренном росте. Установлено, что у мальчиков снижение витамина D происходит на каждое 0,47 SD увеличение роста, у девочек такой тренд есть, но статистически слабый.

В контрольной группе не установлено статистически значимой связи между ростом и уровнем витамина D ($p > 0,05$). У мальчиков отмечалась тенденция к снижению витамина D с увеличением роста ($\rho = -0,32$). У девочек связь практически отсутствует ($\rho = -0,08$) (таблица 68).

Таблица 68 – Связь роста и уровня витамина D с учетом гендерных различий

Группа	Корреляция (ρ)*	p-value	Интерпретация
КЭО			
Мальчики	-0,47	0,006**	Значимая обратная связь
Девочки	-0,23	0,24	Нет значимой связи
Контроль			
Мальчики	-0,32	0,082**	Умеренная отрицательная тенденция
Девочки	-0,08	0,67	Нет значимой связи

Примечание: * – ранговая корреляция Спирмена, которая показывает, насколько согласованно ранжируются данные двух переменных; ** – статистически значимо, $p < 0,05$

При оценке связи выраженного дефицита витамина D (<15 нг/мл) с антропометрическими показателями у детей с КЭО установлена сильная отрицательная корреляция между уровнем витамина D и SDS ИМТ ($r = -0,52$, $p = 0,002$), а также со скоростью роста ($r = -0,48$, $p = 0,005$) (таблица 69).

Таблица 69 – Статистический анализ подгруппы с дефицитом (<15 нг/мл)

Параметр	Дефицит <15 нг/мл (n=9)	Дети с уровнем ≥ 15 нг/мл (n=51)	p-value
SDS ИМТ (медиана)	3,1 [2,8-3,3]	2,7 [2,3-3,0]	0,019
Скорость роста (см/год)*	$7,8 \pm 2,1$	$5,9 \pm 1,8$	0,007
Возраст (лет)	$13,4 \pm 2,3$	$11,2 \pm 2,9$	0,032

Примечание: * – рассчитана по разнице между фактическим ростом и должным для данного возраста

Среди детей с КЭО и уровнем витамина D <15 нг/мл 78,0% находились в периоде пубертатного скачка роста (12-15 лет) и средний рост у них превышал возрастные нормативы на 1,3 SDS, а SDS ИМТ составил $>3SD$.

В контроле только 2 ребенка имели уровень <15 нг/мл и оба – девочки 13-14 лет в период менархе с SDS ИМТ в пределах 1,5-2SD; скорость роста не превышала возрастные нормы.

Подростки с пубертатным скачком роста (возраст 12–15 лет) имели медиану витамина D = 14,9 нг/мл (у детей младше 12 лет – 20,1 нг/мл, $p=0,009$) и 78,0% случаев дефицита <15 нг/мл приходилось на эту группу. Установлено, что ускоренный рост (>8 см/год) коррелирует с более низким уровнем 25(OH)D ($\rho=-0,52$, $p=0,007$).

У детей контрольной группы пубертатный скачок не приводил к значимому снижению витамина D (медиана 28,4 нг/мл до/после пубертата, $p=0,21$). Ключевое отличие: при сочетании ожирения и пубертата в 3,7 раза повышались шансы иметь дефицит витамина D (OR=3,7, 95% ДИ 1,5-8,9), таблица 70.

Таблица 70 – Сравнительная характеристика связи пубертатного скачка роста с уровнем витамина D в группах КЭО и контроля

Параметр	Группа КЭО	Контрольная группа	p-value
Средний возраст начала пубертатного скачка (лет)	11,8 ± 1,2	12,1 ± 1,3	0,18
Уровень 25(ОН)D до скачка, нг/мл*	22,3 ± 5,1	29,8 ± 6,4	<0,001
Уровень 25(ОН)D во время скачка, нг/мл*	14,7 ± 4,9	26,1 ± 7,2	<0,001
Снижение 25(ОН)D во время скачка, %*	-34%	-12%	0,003
Дети с дефицитом <20 нг/мл во время скачка, %*	68% (28/41)	19% (8/42)	<0,001
Скорость роста в период скачка, см/год*	8,1 ± 1,9	7,3 ± 1,5	0,03
Корреляция скорости роста и Δ25(ОН)D (ρ)**	-0,59	-0,22	0,008
Дети с SDS ИМТ >+3,0 во время скачка, %*	73% (30/41)	5% (2/42)	<0,001

Примечание: * – статистически значимые различия между группами; ** – сильная отрицательная связь – ранговая корреляция Спирмена, p=0,008

Проведен анализ сезонных колебаний уровня витамина D в зависимости от даты рождения (таблица 71).

Таблица 71 – Сезонные колебания уровня витамина D (нг/мл): КЭО и контроль

Параметр	Группа КЭО	Контрольная группа	Различия (p-value)
Зима (дек-фев)	17,3±5,1	25,7±7,2	<0,001
Весна (март-май)	16,8±4,9	28,1±8,5	<0,001
Лето (июнь-авг)	25,4±6,3	36,7±9,8	<0,001
Осень (сент-нояб)	19,1±5,7	29,5±7,4	<0,001
Амплитуда колебаний	8,6 нг/мл (↓32%)	11,0 нг/мл (↓30%)	0,12

Совпадение процентного снижения (32,0% против 30,0%) говорит о сохранении общей сезонной динамики. Выявлены ключевые особенности по группе КЭО (таблица 72): минимальные уровни витамина D отмечались у рожденных в феврале

($15,2 \pm 4,3$ нг/мл), максимальные - в июле ($26,8 \pm 5,9$ нг/мл); 68,0% детей с КЭО, родившиеся зимой, имеют дефицит (<20 нг/мл). По-видимому, на уровень витамина D у детей школьного возраста, рожденных в определенный период времени года, могли повлиять стартовые запасы витамина D: сезонная обеспеченность витамином D матерей во время беременности и потомства в ранний постнатальный период.

Таблица 72 – Связь сезона рождения и уровня витамин D в школьном возрасте: КЭО и контроль

Сезон рождения	КЭО (нг/мл)	Контроль (нг/мл)	Дефицит в КЭО (%)
Зима	$16,1 \pm 4,7$	$24,9 \pm 6,1$	68,0*
Весна	$18,3 \pm 5,2$	$27,3 \pm 7,5$	54,0
Лето	$22,6 \pm 5,9$	$32,4 \pm 8,2$	31,0
Осень	$19,4 \pm 5,3$	$28,1 \pm 7,0$	47,0

Примечание: * – в 2,2 раза выше, чем у рожденных летом ($p=0,002$)

У детей с КЭО наблюдалось значительно более выраженное снижение витамина D во время пубертатного скачка ($-34,0\%$ против $-12,0\%$). В этот период дефицит витамина D встречался в 3,6 раза чаще при КЭО (68,0% против 19,0%, $p<0,001$). Отрицательная корреляция между скоростью роста и уровнем витамина D значительно сильнее выражена при КЭО ($r=-0,59$ против $-0,22$).

Таким образом, установлено следующее: высокая распространенность низкого уровня витамина D у детей с ожирением (90% детей с ожирением имеют уровень витамина D <30 нг/мл);

- значительный вклад в развитие КЭО вносит дефицит витамина D, который ассоциируется с SDS ИМТ $>+3,0$, а также факторы риска выраженного дефицита: скорость роста >8 см/год, мужской пол;

- сильная корреляция между дефицитом D и SDS ИМТ ($r = -0,52$, $p = 0,002$) ставит в группу тяжелого дефицита детей с морбидным ожирением;

- в группе КЭО дефицит встречается в 2,5 раза чаще (45,0% против 18,3% в контроле);

- у детей с КЭО дефицит витамина D ассоциируется с более высоким ростом и скоростью роста, особенно у мальчиков с КЭО: чем выше рост (+0,41), тем ниже витамин D ($\rho = -0,47$, $p=0,006$). Более 70,0% мальчиков с КЭО имеют рост выше среднего (> 75 -го перцентиля) и из них у 43% – очень высокий рост ($SDS \geq +2,0$ с учетом возраста и пола);

- критическая группа риска – все подростки с КЭО 12–17 лет (дефицит витамина D у 55,9% подростков с ожирением против 21,4% в контроле);

- при сочетании ожирения и пубертата в 3,7 раза выше шансы иметь дефицит витамина D;

- отрицательная корреляция между скоростью роста и уровнем витамина D сильнее в группе КЭО ($\rho = -0,59$ против $-0,22$), в которой рост связан с более резким снижением витамина D;

- более выраженная угроза дефицита витамина D в группе КЭО для рожденных зимой (дефицит витамина D <20 нг/мл встречался у 68,0% против 31,0–54,0% в другие сезоны). В целом, у детей с ожирением отмечается снижение уровня витамина D с возрастом, что требует внедрения программ ранней диагностики и коррекции дефицита, особенно у подростков и мальчиков, для снижения риска осложнений и улучшения метаболического статуса. Выявленные закономерности подчеркивают необходимость персонализированного подхода к ведению детей с ожирением, особенно в пубертатном периоде. Ранняя диагностика и коррекция дефицита витамина D могут улучшить метаболические исходы и снизить риск осложнений. высокорослые дети с КЭО, особенно мальчики, нуждаются в контроле уровня витамина D.

5.2. Вклад полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR и дефицита витамина D в развитие ожирения

В данном исследовании была поставлена цель изучить роль полиморфизма FokI гена рецептора витамина D (VDR) в модуляции обеспеченности витамином D, как предикторов вклада в развитие ожирения.

Проведено генотипирование по полиморфизму rs2228570 (генотипы AA, AG, GG) и определение уровня 25(OH)D у 60 детей с КЭО.

Распределение генотипов: в основной группе частота генотипа AA составила 42,0% (24/60), AG – 43,0% (26/60), GG – 15% (9/60) (рисунок 47).

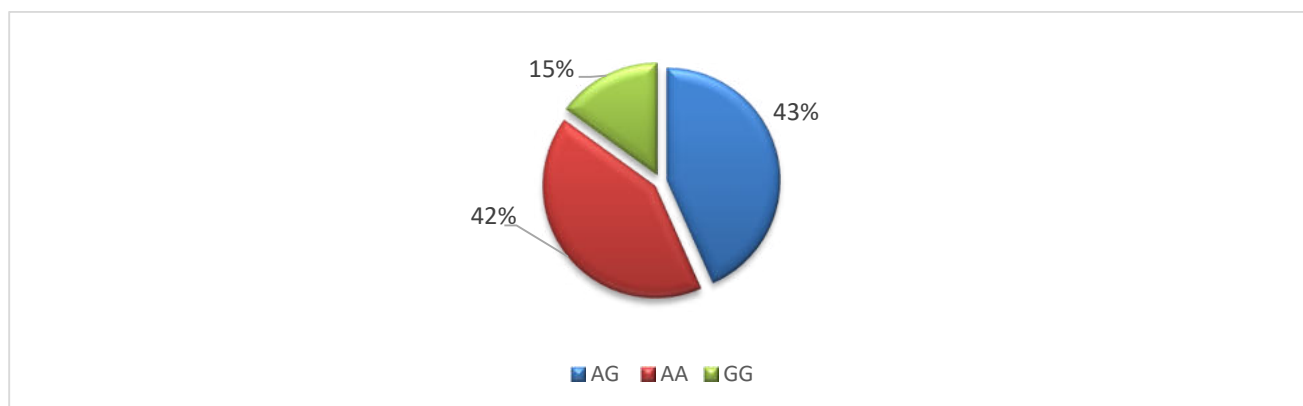


Рисунок 47 – Генотипы полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR у детей с КЭО в долевом сравнении

Дети с КЭО имели статистически значимо более низкий уровень витамина D по сравнению с контролем при всех генотипах FokI (rs2228570) гена VDR ($p < 0,05$), но наибольшая разница у AG-генотипа: AG-носители с КЭО имеют в 3,4 раза чаще дефицит витамина D, чем AG-контроль ($p < 0,001$).

Для AA и GG различия менее выражены, но также статистически значимы ($p < 0,003$, $p < 0,008$) (таблица 73).

В обеих группах GG-генотип ассоциирован с более высоким уровнем витамина D, но в контроле различия значимее. При КЭО даже GG-носители не достигают нормального уровня витамина D (медиана 23,4 нг/мл).

Таблица 73 – Распределение уровня витамина D по генотипам полиморфизма FokI (rs2228570) гена VDR (медиана [Q1-Q3], нг/мл)

Генотип	Группа КЭО	Контрольная группа	p-value (между группами)
AA	20,8 [15,6-24,7]	27,9 [22,2-32,8]	0,003*
AG	20,6 [17,1-22,9]	30,1 [26,8-37,5]	<0,001*
GG	23,4 [18,2-31,5]	36,7 [28,7-46,7]	0,008*

Примечание здесь и далее: * – статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

В группе КЭО наблюдается тенденция к более высокому проценту дефицита витамина D при AG-генотипе (61,5%) по сравнению с AA (48,0%) и GG (44,4%).

GG-генотип гена VDR при КЭО имеет наибольшую долю детей с нормальным уровнем витамина D – 33,3% (AG-3,8%, AA-8,0%) (таблица 74).

Таблица 74 – Генотипы полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR во взаимосвязи с уровнем витамина D в крови у детей с КЭО

Генотип	Всего	Дефицит витамина D <20,0 нг/мл	Недостаточность витамина D >20,0<30,0 нг/мл	Оптимальный уровень витамина D 30-50 нг/мл
AA	n-25 (100,0%)	n-12 (48,0%)	n-11 (44,0%)	n-2 (8,0%)
AG	n-26 (100,0%)	n-16 (61,5%)	n-9 (34,7%)	n-1 (3,8%)
GG*	n-9 (100,0%)	n-4 (44,5%)	n-2 (22,2%)	n-3 (33,3%)*
Всего	n-60 (100,0%)	n-32 (53,3%)	n-22 (36,7%)	n-6 (10,0%)

Статистически значимое различие обнаружено между AG и GG генотипами по частоте нормального уровня витамина D ($p=0,042$) (таблица 75).

Таблица 75 – Различия между генотипами полиморфизма FokI (rs2228570) гена VDR по статусу витамина D в группе КЭО

Сравнение генотипов	Дефицит (<20 нг/мл) p-value	Недостаточность (20-30 нг/мл) p-value	Оптимальный уровень (≥ 30 нг/мл) p-value
AA vs AG	0,346	0,507	1,000
AA vs GG	1,000	0,287	0,108
AG vs GG	0,462	0,698	0,042*

Таким образом, у детей с КЭО дефицит и недостаточность витамина D преимущественно регистрировались при AG-генотипе (96,2%) и AA-генотипе (92,0%), реже – при генотипе GG (66,7%).

При AG-генотипе отмечается максимальный процент дефицита в группе КЭО (61,5% случаев <20 нг/мл) и наибольший разрыв с контролем (снижение на 31,6% по медиане относительно контрольной группы).

GG-генотип дает защитный эффект, но недостаточный при ожирении: в контроле - 36,7 нг/мл (оптима), в группе КЭО – 23,4 нг/мл (недостаточность).

AA-генотип: при КЭО почти у 50% дефицит витамина D, но разница с контролем менее выражена.

При генотипе AG повышается риск дефицита витамина D (<20 нг/мл), так как показатель OR 4,36, что указывает на более чем в 4-кратно повышенную вероятность дефицита по сравнению с оптимальным уровнем ($p=0,08$).

Также AG-генотип связан с повышенным риском недостаточности (OR 5,4). Генотип GG ассоциирован с меньшим риском дефицита (OR 0,36; 64,0% снижения риска) и недостаточности (OR 0,30), что может указывать на защитную роль этого генотипа (таблица 76).

Таблица 76 – Отношения шансов (OR) иметь дефицит витамина D (<20 нг/мл) для каждого генотипа по сравнению с оптимальным уровнем витамина D

Генотип	Дефицит	Оптимальный уровень	OR (95% ДИ)	p-value
AA	12	2	1,80 (0,28-11,6)	0,37
AG	16	1	4,36 (0,42-45,4)	0,08
GG	4	3	0,36 (0,05-2,50)	0,30

Генотип AA имеет умеренный OR (около 1,8) для дефицита и 3,67 для недостаточности, что говорит о повышении риска по сравнению с оптимальным уровнем (таблица 77).

Таблица 77 – Отношения шансов (OR) иметь недостаточность витамина D (20-30 нг/мл) для каждого генотипа по сравнению с оптимальным уровнем витамина D

Генотип	20-29 нг/мл	≥30 нг/мл	OR (95% ДИ)	p-value
AA	11	2	3,67 (0,52-26,0)	0,20
AG	9	1	5,40 (0,48-60,4)	0,16
GG	2	3	0,33 (0,04-2,80)	0,30

При сравнении OR генотипов выявлено, что носители GG-генотипа rs2228570 имеют существенно меньший риск дефицита и недостаточности витамина D, чем носители AA ($p_2=0,03$) и AG генотипов ($p_1=0,04$, $p_2=0,03$). Между генотипами AA и AG разница незначима ($p_1=0,34$, $p_2=0,68$) (таблица 78).

Таблица 78 – Сравнение OR генотипов по риску развития дефицита и недостаточности витамина D

Сравнение	OR (95% ДИ)	p_1 -value
Дефицит		
AG vs AA	2,42 (0,38-15,3)	0,34
GG vs AA	0,20 (0,03-1,32)	0,09
GG vs AG	0,08 (0,01-0,87)	0,04*
Недостаточность		
Сравнение	OR (95% ДИ)	p_2 -value
AG vs AA	1,47 (0,23–9,34)	0,68
GG vs AA	0,09 (0,01–0,84)	0,03*
GG vs AG	0,06 (0,01–0,74)	0,03*

С помощью логистической регрессии подтверждена связь между такими признаками, как GG-генотип и уровень витамина D (AUC:0,612) (рисунок 48).

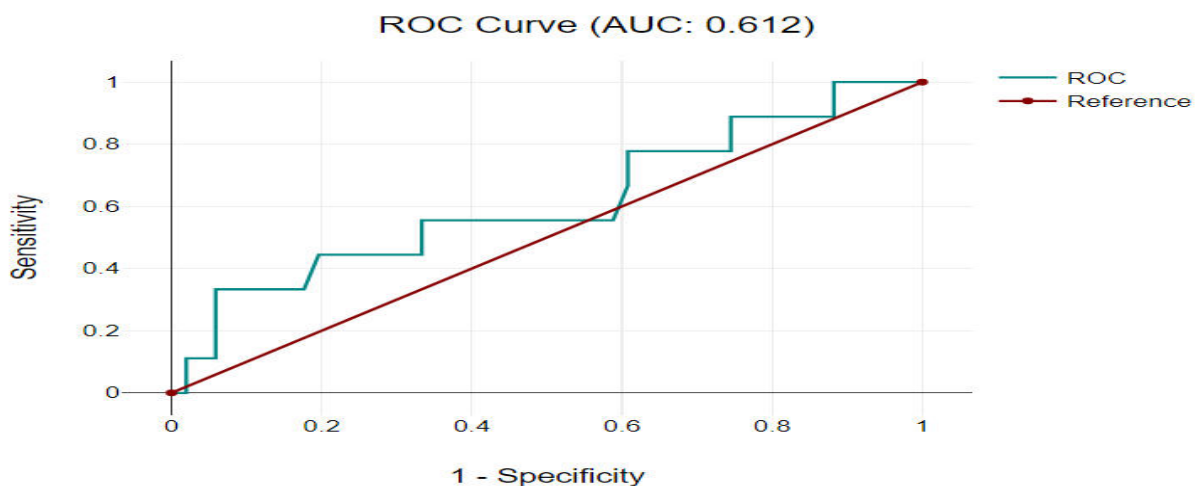


Рисунок 48 – ROC-анализ модели: GG-генотип rs2228570 (FokI) во взаимосвязи с уровнем витамина D у детей с КЭО

При генотипах AA+AG статистически значимо преобладал уровень витамина D ниже оптимального значения по сравнению с GG-генотипом ($F=0,038$, $\chi^2=6,4$,

$p=0,012$). Показатели, характерные для тяжелого дефицита витамина D ($\leq 10,0$ нг/мл), выявлены исключительно при AA и AG-генотипах (рисунок 49).



Рисунок 49 – Частота регистрации оптимального уровня витамина D: сравнение носителей аллеля А и GG-генотипа rs2228570

Корреляционный анализ: выявлена умеренная отрицательная корреляция между количеством аллелей А и уровнем 25(ОН)D ($r=-0,38$; $p=0,003$): чем больше аллелей А, тем ниже уровень витамина D.

При многофакторном анализе с поправкой на SDS ИМТ, пол и возраст генотип AA оставался независимым предиктором дефицита витамина D ($\beta=-5,8$; $p=0,015$). Каждый дополнительный аллель А снижал уровень витамина D в среднем на 3,5 нг/мл ($p=0,005$) (таблица 79).

Таблица 79 – Влияние количества аллелей А (FokI) на уровень витамина D у детей в группах КЭО и контроля

Параметр	Коэффициент	Ст. ошибка	t-значение	P ₁ -value	95% доверительный интервал	R ² (скор-рект.)
КЭО						
Константа (Intercept)	25,1*	1,9	13,2	<0,001	[21,3; 28,9]	0,14***
Количество аллелей А	-3,5	1,2	-2,9	0,005**	[-5,9; -1,1]	
Контроль						
Параметр	Коэффициент	SE	t-значение	P ₂ -value	95% ДИ	R ² (скор-рект.)
Intercept	36,2	2,8	12,9	<0,001	[30,6; 41,8]	0,06
Аллель А	-3,1	1,6	-1,9	0,061**	[-6,3; 0,1]	

Примечание: * – для GG (0 аллелей А) прогнозируемый уровень = 25,1 нг/мл; каждый дополнительный аллель А снижал уровень витамина D в среднем на 3,5 нг/мл, поэтому для AA (2 аллеля

А) прогноз: $25,1 - 2 \times 3,5 = 18,1$ нг/мл; **F-статистика: $p_1=0,005$, $p_2=0,061$; R^2 - коэффициент детерминации, ***Скорректированный R^2 : $0,14 \rightarrow$ модель объясняет 14% вариабельности уровня витамина D; $R^2 = 0,06$ (6% вариабельности объясняется моделью)

Регистрация аллеля А полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR статистически значимо выше в группе КЭО ($p<0,05$) (таблица 80).

Таблица 80 – Общая частота аллеля А rs2228570 в группах сравнения

Группа	КЭО (120 аллелей)	Контроль (120 аллелей)	Разница (КЭО vs Контроль)
КЭО*	81	64	+17 ($\uparrow 26,6\%$)
Контроль	39	56	-17 ($\downarrow 30,4\%$)
Частота аллеля А	67,5%	53,3%	+14,2%

Примечание: * – статистическая значимость: $\chi^2 = 5,08$, $p = 0,024$; OR = 1,82 (95% ДИ: 1,08-3,06); Точный критерий Фишера: $p = 0,028$

Полученные данные (OR=1,82) указывает на важность учета данного полиморфизма при диагностике ожирения: носители А-аллеля rs2228570 имеют в 1,8 раза выше шанс относиться к группе КЭО.

Далее проведено сравнение групп КЭО и контроля по гендеру. У мальчиков с ожирением аллель А встречается в 1,3 раза чаще, чем в контроле ($p<0,05$);

У девочек разница частота аллеля А незначима ($p>0,05$) (таблица 81).

Таблица 81 – Сравнение групп КЭО и контроля с учетом гендера по частоте носительства аллеля А rs2228570

Группа	Частота А	OR (КЭО/контроль)	p-value (χ^2 /Фишер)
Мальчики			
КЭО	55,2%	1,81	0,047*
Контроль	40,6%	(95% ДИ: 1,01–3,25)	
Девочки			
КЭО	58,6%	1,64	0,16
Контроль	46,4%	(95% ДИ: 0,82–3,29)	

Примечание здесь и далее: * – статистически значимые различия, $p<0,05$

У мальчиков с КЭО носительство аллеля А увеличивает риск нарушения метаболизма витамина D в 1,8 раза по сравнению с контролем. У девочек такой связи не выявлено.

Таким образом, полиморфизм FokI гена VDR вносит существенный вклад в вариабельность уровня витамина D у детей с КЭО.

Генотип AG связан с максимальным риском дефицита и недостаточности витамина D: наибольший разрыв с контролем (разница медиан: 9,5 нг/мл, $p < 0,001$), OR=4,36 для дефицита (< 20 нг/мл), что означает в 4,4 раза более высокий риск по сравнению с оптимальным уровнем.

Каждый дополнительный аллель А rs2228570 снижает уровень витамина D на ~3,5 нг/мл (линейная регрессия, $R^2 = 0,14$, $p = 0,005$). Генотипы AG и AA не различаются между собой ($p > 0,05$), но оба хуже влияют на уровень витамина D, чем генотип GG.

Носительство аллеля А полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR преобладает при КЭО. Общая частота составляет 67,5% (КЭО) против 53,3% (контроль), OR=1,82 ($p = 0,024$).

Носительство аллеля А rs2228570 статистически преобладает у мальчиков с КЭО (OR=1,8, $p = 0,047$), что увеличивает риск снижения уровня витамина D у мальчиков ниже оптимального в 1,8 раза. Для девочек статистической значимости не выявлено ($p = 0,16$).

GG-генотип снижает риск дефицита и недостаточности витамина D: на 64,0% ниже вероятность дефицита (OR=0,36) против AG ($p = 0,04$). Это единственный генотип, при котором у детей с КЭО встречается нормальный уровень витамина D (33,3%). Генотип GG может быть защитным: вероятность его влияния на нормальный уровень витамина D оценивается средней прогностической силой (AUC = 0,612).

Результаты анализа исследования продемонстрировали генетико-нутритивную связь VDR-vitD (аллель А, генотип AG – витамин D < 20 нг/мл) в ассоциации с ожирением у детей.

На следующем этапе изучен генетический вклад носительства rs9939609 гена FTO в развитие КЭО во взаимосвязи с уровнем витамина D и ИПФР-1.

5.3. Влияние полиморфизма rs9939609 гена FTO на SDS ИМТ, уровень витамина D и ИПФР-1 в крови детей с ожирением

Проведен комплексный анализ ассоциации rs9939609 гена FTO с антропометрическими показателями, уровнем витамина D и инсулиноподобным фактором роста-1 (ИПФР-1) с целью выявления ген-опосредованных метаболических связей.

В исследование включены дети школьного возраста с КЭО (n-60) и нормальной массой тела (n-70). Проведено генотипирование по полиморфизму rs9939609 (генотипы ТТ, АТ, АА), определение уровня 25(ОН)D и ИПФР-1 в сыворотке крови.

Генетическая характеристика групп. По результату исследования: у каждого второго пациента с КЭО выявлен генотип АТ (n-33/55,0%) полиморфизма rs9939609 гена FTO, у каждого третьего – ТТ (n-17/28,3%), каждый пятый имеет генотип АА (n-10/16,7%). В контрольной группе выявлены отличия: генотип ТТ rs9939609 превалирует – регистрируется практически у каждого второго ребенка (n-32/45,7%).

Результат сравнения двух групп продемонстрировал следующие генотипические различия: ТТ-генотип статистически реже встречался в группе КЭО (28,3% против 45,7% в контроле, $p=0,041$), что соответствует 53,0% снижению риска ожирения ($OR=0,47$). Наличие ТТ-генотипа снижало шансы попасть в группу КЭО в 2 раза. Частота встречаемости АТ-генотипа статистически не отличалась между группами КЭО и контроля (55,0% против 42,9%, $p=0,14$) (таблица 82).

Аллельные различия: аллель А показал тенденцию к более высокой частоте при КЭО (44,2% против 32,9%, $p=0,062$). Соответственно, аллель Т с большей частотой представлен в контрольной группе (67,1% против 55,8%). Полученные дан-

ные согласуются с известной ролью FTO как гена предрасположенности к ожирению. Обнаруженная тенденция для А-аллеля соответствует литературным данным о его ассоциации с повышенным ИМТ [520].

Таблица 82 – Сравнительный анализ носительства полиморфизма rs9939609 гена FTO между группами КЭО (n=60) и контроля (n=70).

Генотип/аллель)	КЭО n (%)	Контроль (%)	OR (95% ДИ)	p-value
AA	10 (16,67)	8 (11,43)	1,55 (0,56-4,31)	0,39
AT	33 (55,00)	30 (42,86)	1,63 (0,83-3,20)	0,14
TT	17 (28,33)	32 (45,71)	0,47 (0,23-0,96)	0,041*
A	53 (44,17)	46 (32,86)	1,62 (0,97-2,68)	0,062
T	67 (55,83)	94 (67,14)	0,62 (0,37-1,03)	0,062
Равновесие Харди-Вайнберга (χ^2)	$\chi^2=0,39$ (p=0,82)	$\chi^2=0,02$ (p=0,99)	-	-

А-аллель и АТ-генотип показывают тенденцию к риску ожирения в основной группе (p=0,14). ТТ-генотип, по-видимому, обладает умеренным защитным эффектом (p=0,041, OR=0,47 – почти вдвое меньшие шансы на развитие ожирения). Частота встречаемости аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO соответствует величине этого показателя у людей с ожирением в европейских популяциях, где она составляет 41,0 % [259].

Показатель медианы SDS ИМТ при АА-генотипе выше, чем при генотипах АТ и ТТ. При учете генотипов с аллелем А (АА/АТ) медианный показатель SDS ИМТ=+2,85. 90% детей при АА-генотипе и 86% с генотипами АА/АТ имеют ожирение $\geq$ II степени (SDS>+2,5) против 67% при ТТ-генотипе (таблица 83).

Таблица 83 – Сравнительный анализ SDS ИМТ по генотипам FTO (rs9939609) в группе КЭО

Генотип	Медиана SDS [Q1-Q3]	Диапазон SDS	% детей с SDS>+2,5
AA	+3,05 [+2,82-3,30]	[+2,65-+3,45]	90%
AT	+2,83 [+2,45-3,08]	[+2,01-+3,40]	85%
TT	+2,50 [+2,20-2,80]	[+1,98-+3,05]	67%
AA+AT	+2,85 [+2,50-3,10]	[+2,01-+3,45]	86%

А-аллель полиморфизма rs9939609 гена FTO статистически значимо связан с более высоким SDS ИМТ ($\rho=+0,38$, $p=0,003$). Установлена прямая корреляция между SDS ИМТ и частотой регистрации АА-генотипа: чем больше А-аллелей, тем выше SDS ИМТ. Носители АА-генотипа имеют наибольшие значения (+3,05 SDS). Отмечается тенденция к обратной связи между SDS ИМТ и частотой регистрации генотипа ТТ. Т-аллель проявляет «защитный» эффект ($\rho=-0,38$) (таблица 84).

Таблица 84 – Корреляция аллелей полиморфизма rs9939609 гена FTO (А/Т) с SDS ИМТ

Количество	Коэффициент (ρ)	p-value	Интерпретация
А-аллелей	+0,38	0,003	Умеренная позитивная связь
Т-аллелей	-0,38	0,003	Умеренная негативная связь

Каждый А-аллель увеличивает SDS ИМТ на 0,45 пункта ($p=0,002$) (таблица 85).

Таблица 85 – Линейная регрессия корреляции аллелей полиморфизма rs9939609 гена FTO (А/Т) с SDS ИМТ

Параметр	Коэффициент	SE	t-значение	p-value	95% ДИ
Intercept	2,55	0,12	21,3	<0,001	[2,31, 2,79]
А-аллель	0,45	0,14	3,2	0,002	[0,17, 0,73]

Примечание: качество модели: ($R^2 = 0,16$) (16% вариации SDS ИМТ объясняется А-аллелями); F-тест: $p=0,002$ (модель значима)

Регрессионный анализ позволил установить тесную взаимосвязь между такими признаками, как генотип АА rs9939609 и SDS ИМТ. Так, как экспертная шкала AUC, по которой можно судить о качестве модели, находится в интервале

0,7-0,9 (AUC:0,701), то можно сказать, что модель обладает хорошим (70,1%) качеством. Генотип AA rs9939609 ассоциируется с повышенным риском ожирения (рисунок 50).

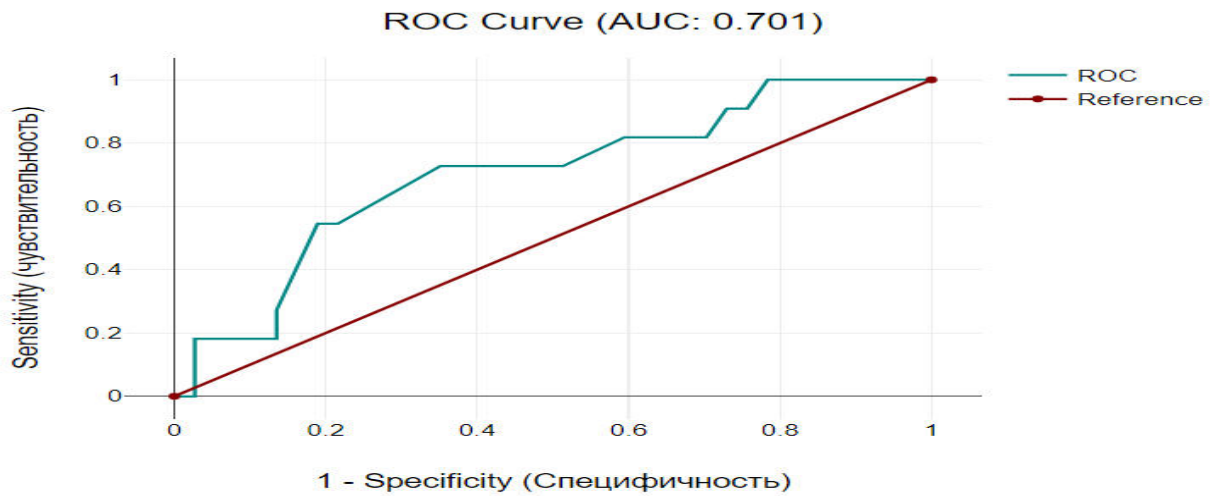


Рисунок 50 – ROC-анализ модели: генотип AA rs9939609 во взаимосвязи с SDS ИМТ детей с КЭО

Установлена взаимосвязь между такими признаками, как генотип ТТ rs9939609 и SDS ИМТ детей с КЭО. Так как экспертная шкала AUC находится в интервале 0,6-0,7 (AUC:0,606), то можно сказать, что модель обладает средней (60,6%) прогностической силой (рисунок 51).

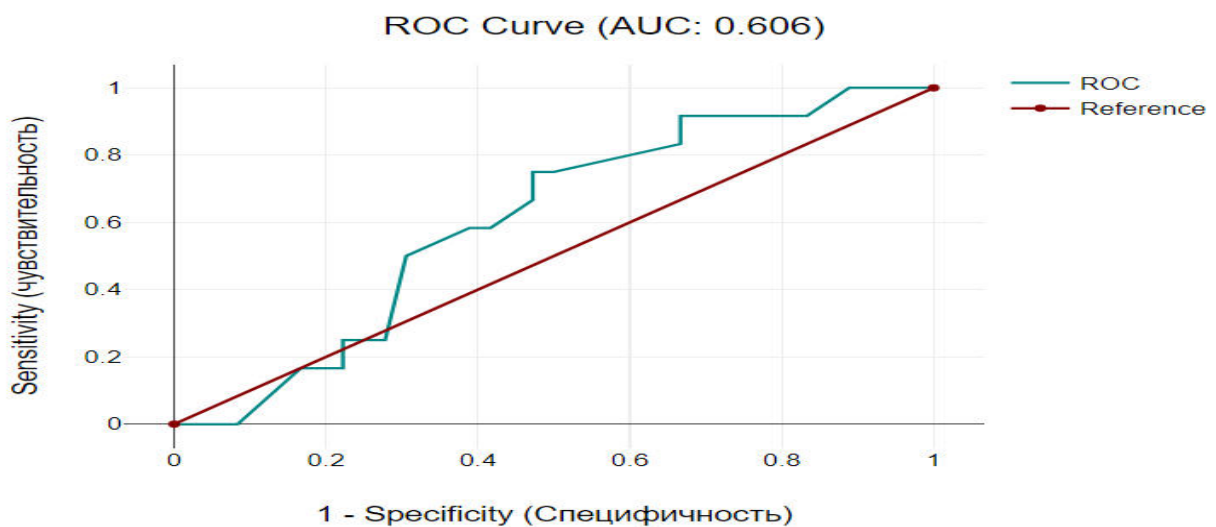


Рисунок 51 – ROC-анализ модели: генотип ТТ rs9939609 во взаимосвязи с SDS ИМТ детей с КЭО

Таким образом, генотип ТТ rs9939609 ассоциируется с более низким риском ожирения.

В исследуемой группе детей с КЭО генотипы АА и ТТ rs9939609 гена FTO в 2 раза чаще выявлялся у мальчиков – 27,8% и 33,4% соответственно (девочки: FTO-АА – 13,0%; FTO-ТТ – 17,4%). Генотип АТ данного полиморфизма статистически значимо преобладал у девочек – 69,6% (мальчики – 38,8%; $\chi^2=4,13$, $p=0,042$).

Дефицит витамина D у детей с КЭО превалировал при генотипе АТ rs9939609 гена FTO – 50,0%, недостаточность – при генотипе ТТ – 56,3%, а оптимальный уровень витамина D – при генотипе АА – 23,0% (таблица 86).

Таблица 86 – Распределение частоты регистрации дефицита, недостаточности и оптимального уровня витамина D с учетом генотипов гена FTO

Генотип гена FTO	Дефицит вит. D	Недостаточность вит. D	Оптимальный вит. D
АА	38,5%	38,5%	23,0%
АТ	50,0%	43,3%	6,7%
ТТ	37,5%	56,3%	6,2%

Самая низкая медианная концентрация витамина D обнаружена при генотипе АТ – 19,5 [min 9,18; max 41,0] нг/мл, против генотипа ТТ – 20,5 [9,54; 32,8] и АА – 21,0 [12,0; 43,8] нг/мл ($p>0,05$).

Преобладание оптимальных значений витамина D при генотипе АА rs9939609 гена FTO, по-видимому, связано с более частым сочетанием данного генотипа с генотипом GG rs2228570 (FokI) гена VDR (30,8%) по сравнению с вариантами FTO-АТ+VDR-GG (13,4%) и FTO-ТТ+VDR-GG (6,3%). Исследование показало, что генотип GG rs2228570 статистически значимо ассоциируется с оптимальным уровнем витамина D у детей с ожирением ($p=0,042$).

В контроле с каждым рисковым аллелем А гена FTO медиана уровня витамина D снижалась – ТТ>АТ>АА (соответственно 30,45; 28,3; 25,2 нг/мл).

Данные объединенной выборки без учета гендера продемонстрировали, что аллель Т ассоциирован с более высоким уровнем витамина D (U-тест: $p = 0,04$).

Гендерные различия в общей выборке: у девочек при FTO-TT выше уровень витамина D – 28,6 [Q1:22,2; Q3: 34,3] (против FTO-AA – 18,5 [15,0; 25,5] ($p=0,07$) и AT – 21 [19,2; 25,4] ($p=0,01$) нг/мл; у мальчиков, напротив, при FTO-TT ниже уровень витамина D – 21,25 [14,4; 28,5] (AA-30,5 [25,2; 34,4] и AT-29,0 [23,5; 34,6] нг/мл, что, по-видимому, обусловлено большим влиянием гена рецептора витамина D и его определенных генотипов, а не FTO на уровень витамина D (комбинации генотипов FTO x VDR будут изучены в подглаве 5.5).

У 91,6% обследуемых нами детей с ожирением уровень ИПФР-1 находился в диапазоне нормы. С увеличением массы тела уровень ИПФР-1 снижается ($p=0,047$) (рисунок 52).

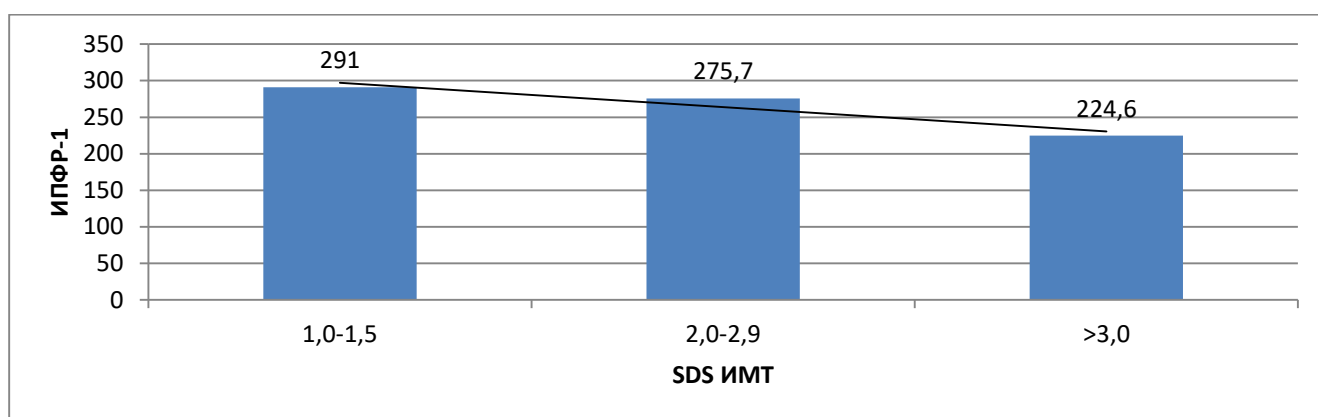


Рисунок 52 – Уровни ИПФР-1 в зависимости от SDS ИМТ

В группе КЭО медиана ИПФР-1 ниже при AA-генотипе – 265,0 [132,2; 303,6] нг/мл. Самый высокий уровень ИПФР-1 при генотипе TT – 295,2 [230,0; 343,7] нг/мл. В контроле такой же тренд с учетом генотипов, но уровни ИПФР-1 значительно ниже: AA 100,7 [67,7; 100,7]; AT 123,2 [62,0; 123,5]; TT 146,7 [86,2; 146,7] ($p<0,05$) (рисунок 53).

Надо отметить, что снижение уровня ИПФР-1 с увеличением МТ является парадоксальным явлением. В норме, высокая МТ должна была бы способствовать некоторому повышению ИПФР-1, так как ИПФР-1, связываясь с рецепторами инсулина (IGF-1R), обладает анаболическим действием. Это можно наблюдать по результатам сравнения: средний уровень ИПФР-1 при каждом генотипе гена FTO в

группе детей с КЭО более чем в два раза превышает показатели ИПФР-1 в контрольной группе.

По-видимому, при патологическом ожирении наблюдается обратная картина. Снижение ИПФР-1 при КЭО, скорее всего, объясняется не прямым эффектом жировой ткани, а метаболическими осложнениями ожирения: печеночной инсулинорезистентностью и хроническим системным воспалением, которые подавляют выработку ИПФР-1 в печени.

Выявленная тенденция к снижению ИПФР-1 направлена в сторону аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO. Это связано с тем, что носители аллеля А, и в особенности гомозиготы по АА-генотипу, демонстрируют наибольшую величину SDS ИМТ, что указывает на более выраженную степень ожирения и, соответственно, более выраженные метаболические нарушения, приводящие к подавлению синтеза ИПФР-1.

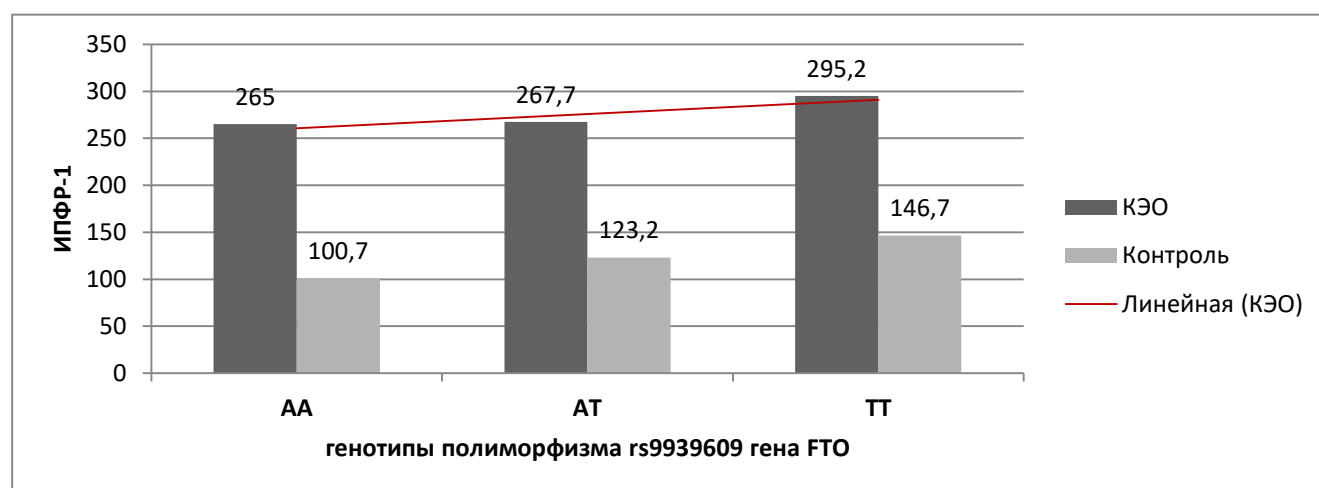


Рисунок 53 – Медиана концентрации ИПФР-1 (нг/мл) в крови у детей с КЭО в сравнении с контролем с учетом генотипа rs9939609 гена FTO

В группе КЭО генотип ТТ rs9939609 FTO ассоциирован с существенно более высоким уровнем ИПФР-1, чем генотип АА ($p < 0,05$). Генотип ТТ также отличается от генотипа АТ данного полиморфизма с трендом на значимость ($p = 0,076$). Генотипы АА и АТ различий не показывают ($p = 0,70$).

В контроле такая же закономерность: ИПФР-1 при ТТ>АА ($p=0,003$), ТТ>АТ ($p=0,048$), АА и АТ не различаются ($p=0,177$) (таблица 87).

Таблица 87 – Статистическая значимость различий в уровне ИПФР-1 между генотипами FTO (АА, АТ, ТТ)

Генотипы	Z-значение	Скорр. p-value
КЭО		
АА vs АТ	0,38	0,70
АА vs ТТ	2,17	0,046*
АТ vs ТТ	1,95	0,076
Контроль		
АА vs АТ	1,35	0,177
АА vs ТТ	3,02	0,003*
АТ vs ТТ	1,98	0,048*

Примечание: использован критерий Крускала-Уоллиса; * – статистически значимо, $p<0,05$

Принято считать, что прогноз у пациентов с ожирением и низкой концентрацией ИПФР-1 менее благоприятный, чем при оптимальных или высоких уровнях ИПФР-1. Масса висцеральной жировой ткани имеет обратную корреляцию с уровнем свободного ИПФР-1 [275; 434].

Для установления тесноты взаимосвязи между такими признаками, как генотип АА rs9939609 и уровнем ИПФР-1 у детей с КЭО использован регрессионный анализ (рисунок 54). Так как экспертная шкала AUC, по которой можно судить о качестве модели, находится в интервале 0,6-0,7 (AUC:0,61), то можно сказать, что модель обладает средней прогностической силой (61,0%).

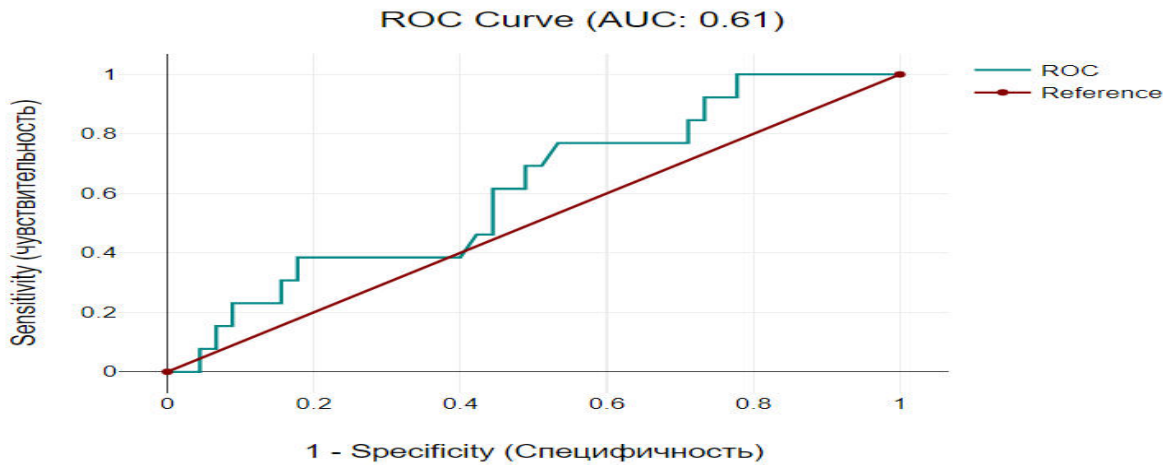


Рисунок 54 – ROC-анализ модели: генотип AA rs9939609 во взаимосвязи с уровнем ИПФР-1 в крови у детей с КЭО

Установлена взаимосвязь между такими признаками, как генотип ТТ rs9939609 гена FTO и уровнем ИПФР-1 у детей с КЭО (рисунок 55). Экспертная шкала AUC, по которой можно судить о качестве модели, находится в интервале 0,6-0,7 (AUC:0,626), свидетельствуя, что модель обладает средней прогностической силой (62,6%).

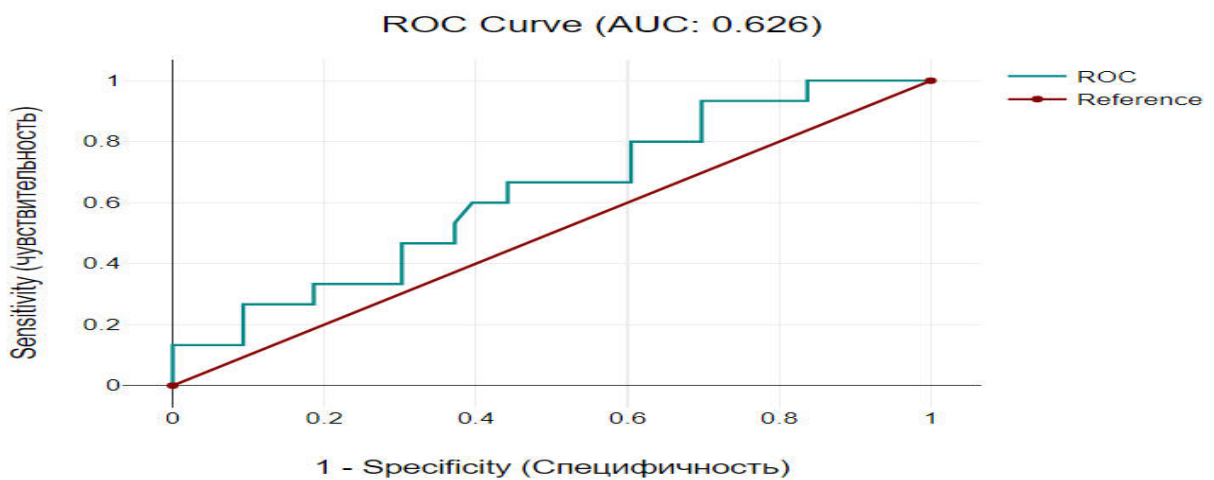


Рисунок 55 – ROC-анализ модели: генотип ТТ rs9939609 во взаимосвязи с уровнем ИПФР-1 в крови у детей с КЭО

С помощью регрессионного анализа и ROC-анализа была подтверждена вероятность влияния AA-генотипа и ТТ-генотипа rs9939609 на уровень ИПФР-1 в

крови пациентов с ожирением, так как построенные модели обладают средней прогностической силой (соответственно 61,0%; 62,6%). Генотип АА rs9939609 ассоциируется с более низким уровнем ИПФР-1, а ТТ-генотип, напротив, с более высокими показателями.

Таким образом, выявлена генетическая предрасположенность к ожирению с учетом полиморфизма rs9939609 гена FTO:

- у детей с КЭО преобладает гетерозиготный генотип АТ (55,0%) и при этом генотипе отмечалась самая низкая медианная концентрация витамина D – 19,5 [min 9,18; max 41,0] нг/мл;

- установлена умеренная обратная корреляция между количеством аллелей Т и величиной SDS ИМТ ($p=0,003$). Данный результат подтверждает, что Т-аллель проявляет «защитный» эффект в отношении ИМТ: чем больше Т-аллелей наследует ребенок, тем, в среднем, ниже его показатель SDS ИМТ;

- ТТ-генотип rs9939609 снижает риск КЭО в 2 раза ($OR=0,47$; $p=0,041$), демонстрируя защитный эффект.

Установлено влияние генотипа полиморфизма rs9939609 гена FTO на степень ожирения: АА-генотип rs9939609 ассоциирован с тяжелыми формами ожирения (+3,05) и более высокими значениями SDS ИМТ (90% детей с $SDS > +2,5$);

- каждый аллель А этого полиморфизма увеличивает SDS ИМТ на 0,45 пункта ($p=0,002$), объясняя 16% вариабельности массы тела ($R^2=0,16$);

- прогностическая ценность АА-генотипа для ожирения высокая ($AUC=0,701$).

Обнаружена связь с метаболическими параметрами – уровнем витамина D и ИПФР-1: носители аллеля Т rs9939609 имели более высокие показатели витамина D ($p=0,04$), что указывает на возможную связь генетики и метаболизма витамина D;

- гомозиготы по Т-аллели (ТТ) rs9939609 стабильно ассоциированы с наиболее высоким статусом ИПФР-1, что согласуется с гипотезой о «защитном» эффекте Т-аллеля на метаболические параметры;

- АА-генотип rs9939609 связан со сниженным уровнем ИПФР-1 в крови (265,0 нг/мл), что коррелирует с неблагоприятным прогнозом у детей с ожирением. Прогностические модели для ИПФР-1 обладают умеренной силой (AUC 0,61–0,626). В контрольной группе наблюдалась аналогичная, но более выраженная статистически значимая закономерность: уровень ИПФР-1 снижался по мере увеличения доли рискованного А-аллеля: ТТ>АТ ($p=0,048$), ТТ>АА ($p=0,003$).

Клинические и гендерные особенности: генотипы АА и ТТ полиморфизма rs9939609 гена FTO в 2 раза чаще выявлялись у мальчиков с ожирением, генотип АТ преобладал у девочек ($p=0,042$); у мальчиков (объединенная выборка) при генотипе ТТ полиморфизма rs9939609 гена FTO ниже уровень витамина D – 21,25 (против АА – 30,5 и АТ – 29,0 нг/мл); ожирение $\geq$ II степени установлено у 86,0% носителей А-аллеля (АА/АТ) rs9939609 против 67,0% при ТТ-генотипе. Интеграция генетических и гормональных факторов: комбинация AG-генотипа VDR и высокого SDS ИМТ ($>+3,0$) увеличивает вероятность дефицита витамина D до 73,0% ($p<0,001$). У детей с одновременным носительством AG-генотипа и пубертатным скачком скорость снижения витамина D достигает -0,59 SD ($p=0,008$). Результаты исследования имеют практическую значимость, так как подтверждают роль FTO как гена-модификатора метаболических нарушений при ожирении. Генотип ТТ rs9939609 может рассматриваться как маркер сниженного риска тяжелого ожирения и более благоприятного метаболического профиля. Генотип АА данного полиморфизма требует ранней профилактики и интенсивной терапии дефицита витамина D и ИПФР-1. Полученные данные обосновывают целесообразность генетического тестирования в клинической практике.

5.4. Ассоциация полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ с ожирением у детей

Исследование полиморфизма rs266729 гена адипонектина (ADIPOQ) проведено с целью оценить его влияние на массу тела и метаболические параметры в когорте детей с КЭО.

Генотипирование по полиморфизму rs266729 (генотипы CC, CG, GG) позволило распределить пациентов с КЭО следующим образом: CC – 47 детей (78,3%), CG-8 (13,3%), GG – 5 детей (8,4%) (рисунок 56).

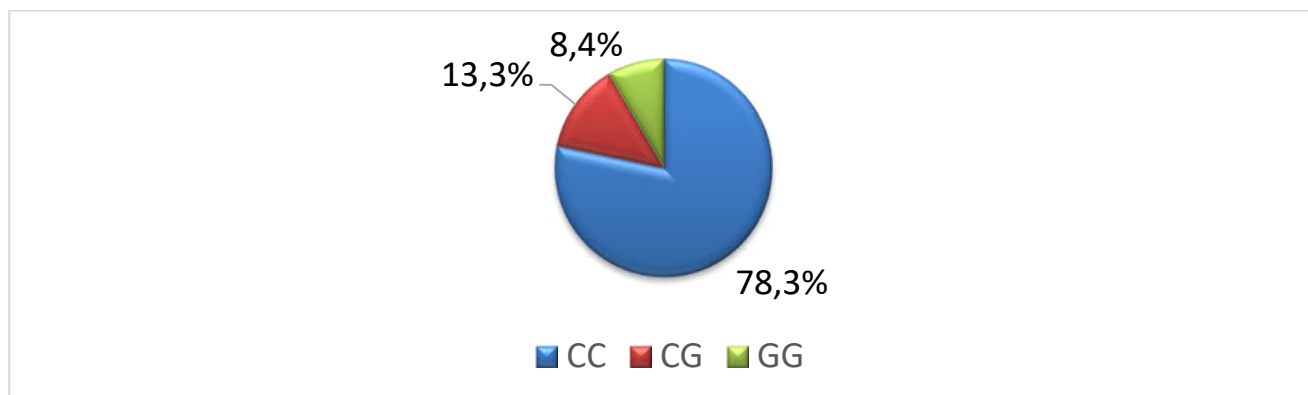


Рисунок 56 – Распределение генотипов rs266729 у детей с КЭО

Аллель G и генотип CG ассоциировались с более высокой медианой SDS ИМТ по сравнению с генотипом CC ($p=0,016$) (таблица 88, рисунок 57).

Таблица 88 – Показатели SDS ИМТ детей с КЭО с учетом генотипов rs266729

Генотипы rs266729	Медиана [Q ₁ ... Q ₃] SDS ИМТ
GG	+2,35 [2,20; 2,8]
CG	+3,10 [3,0; 3,2]
CC	+2,70 [2,25; 3,1]
(CG/GG)	+3,0 [2,4; 3,2]

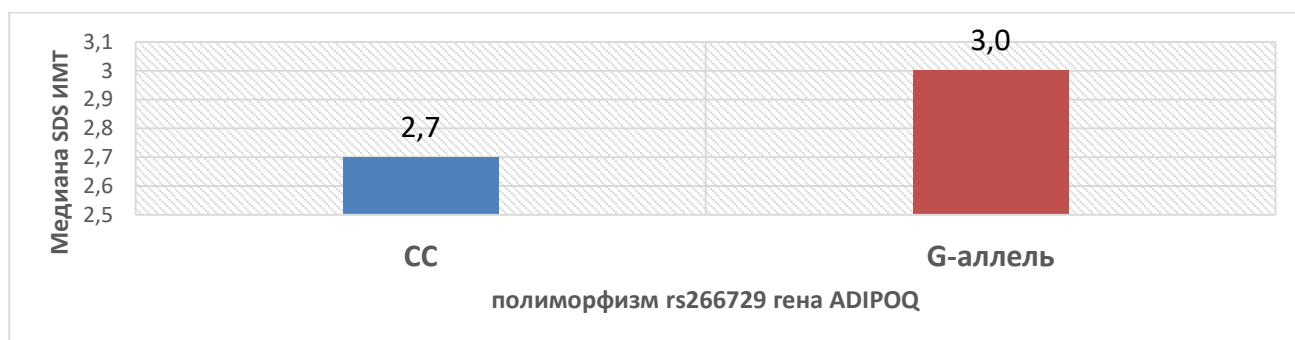


Рисунок 57 – Медиана SDS ИМТ детей с КЭО с учетом CC-генотипа и G-аллеля rs266729

В основной группе частота генотипа GG полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ составила 8,4% (5/60), что в 2 раза превышало частоту в группе сравнения – 4,2% (3/70, $p>0,05$).

Проведен регрессионный анализ между СС-генотипом rs266729 и SDS ИМТ детей с КЭО. Не удалось установить убедительной взаимосвязи между такими признаками как СС-генотип rs266729 и SDS ИМТ. Экспертная шкала AUC, по которой можно судить о качестве модели, находится в интервале 0,5-0,6 (AUC:0,585), что указывает на отсутствие дискриминационной способности модели.

Для установления тесноты взаимосвязи между такими признаками, как CG-генотип rs266729 и SDS ИМТ у детей с КЭО использован регрессионный анализ. Экспертная шкала AUC, по которой можно судить о качестве модели, находится в интервале 0,7-0,8 (AUC:0,709), свидетельствуя, что модель обладает хорошей прогностической силой (70,9%) (рисунок 58).

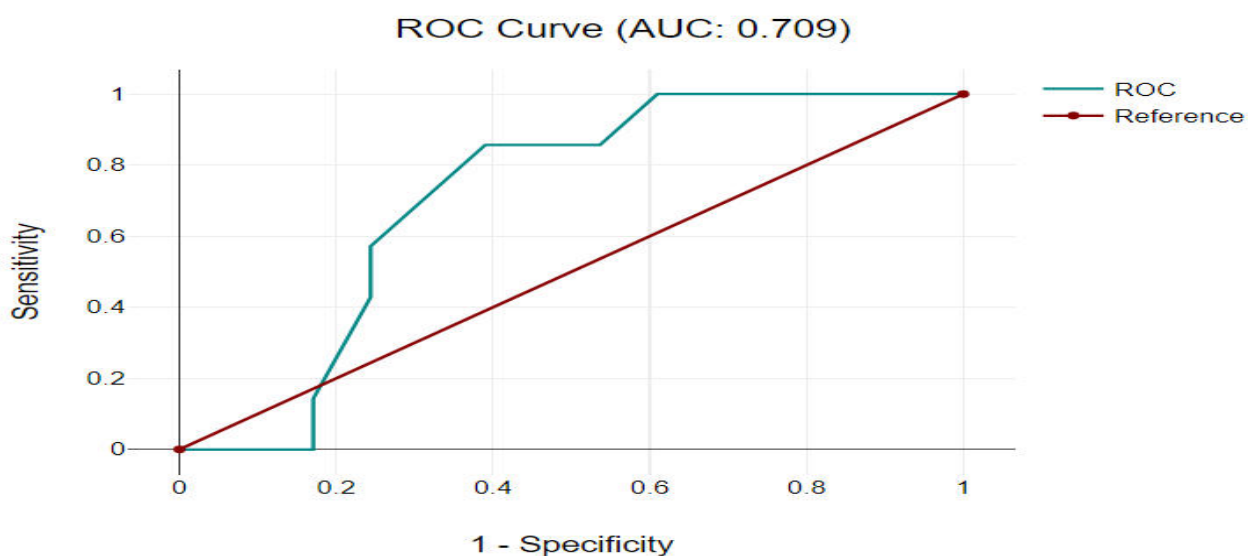


Рисунок 58 – ROC-анализ модели: CG-генотип rs266729 во взаимосвязи с SDS ИМТ у детей с КЭО

Для установления тесноты взаимосвязи между такими признаками, как GG-генотип rs266729 и SDS ИМТ у детей с КЭО использован регрессионный анализ (рисунок 59). Так как экспертная шкала AUC, по которой можно судить о качестве

модели, находится в интервале 0,6-0,7 (AUC:0,645), то можно сказать, что модель обладает средней прогностической силой (64,5%).

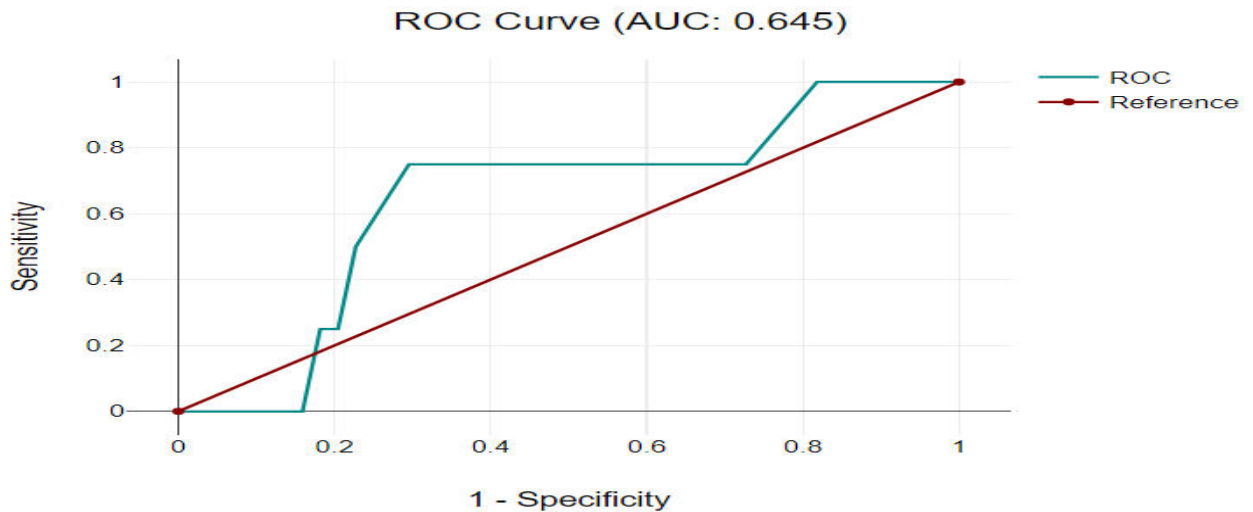


Рисунок 59 – ROC-анализ модели: GG-генотип rs266729 во взаимосвязи с SDS ИМТ у детей с КЭО

С помощью регрессионного анализа и ROC-анализа была подтверждена вероятность влияния CG и GG-генотипов на SDS ИМТ, так как построенные модели обладают соответственно хорошей (70,9%) и средней прогностической силой (64,5%).

Самые высокие показатели ИПФР-1 в крови у детей с КЭО регистрируются при GG-генотипе полиморфизма rs266729 в гене ADIPOQ. Однако, при учете генотипов с аллелем G (CG+GG) показатель ИПФР-1 становится ниже по сравнению с группой CC-генотипа, хотя отличия и не достигают статистической значимости ($p=0,401$) (таблица 89).

Таблица 89 – Показатели ИПФР-1 в зависимости от генотипа rs266729 у детей с КЭО

Генотипы rs266729	n	Среднее значение	Стандартное отклонение
CC	47	261,67	90,21
CG	8	204,12	125,36
GG	5	283,92	106,56
CG + GG	13	244,02	115,96
Total	60	255,65	97,37

Статистический анализ выявил снижение уровня ИПФР-1 у носителей CG-генотипа гена ADIPOQ по сравнению с CC-генотипом ($204,12 \pm 125,36$ нг/мл vs $261,67 \pm 90,21$ нг/мл; $p=0,048$), что соответствует среднему снижению на 57,55 нг/мл (22,0% от среднего значения в группе CC) (таблица 90).

Таблица 90 - Попарные сравнения генотипов rs266729 по уровню ИПФР-1

Сравнение	Разница медиан	U-статистика*	p-value
CC vs CG	+57,55	103,5	0,048*
CC vs GG	-22,25	96,0	0,715
CG vs GG	-79,80	8,0	0,083

Примечание: * – статистически значимо $p<0,05$ (критерий Манна-Уитни)

Проведен регрессионный анализ связи CC-генотипа rs266729 и ИПФР-1. Не удалось установить убедительной связи между CC-генотипом rs266729 и ИПФР-1 у детей с КЭО. Экспертная шкала AUC находится в интервале 0,5-0,6 (AUC:0,534) – модель обладает неудовлетворительной прогностической силой (53,4%).

Для установления тесноты связи между такими признаками, как CG-генотип rs266729 и ИПФР-1 у детей с КЭО использован регрессионный анализ (рисунок 60).

Так как экспертная шкала AUC, по которой можно судить о качестве модели, находится в интервале 0,6-0,7 (AUC:0,63), то можно сказать, что модель обладает средней прогностической силой (63,0%).

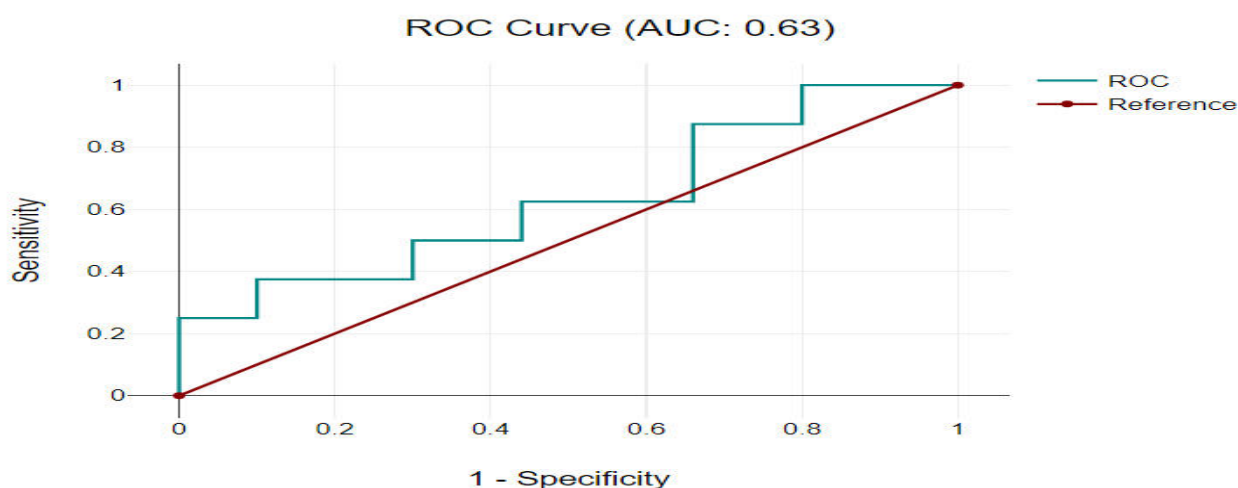


Рисунок 60 – ROC-анализ модели: CG-генотип rs266729 в связи с ИПФР-1 у детей с КЭО

Для установления тесноты связи между такими признаками, как GG-генотип rs266729 и ИПФР-1 у детей с КЭО использован регрессионный анализ. Экспертная шкала AUC, по которой можно судить о качестве модели, находится в интервале 0,6-0,7 (AUC:0,621) – модель обладает средней прогностической силой (62,1%) (рисунок 61).

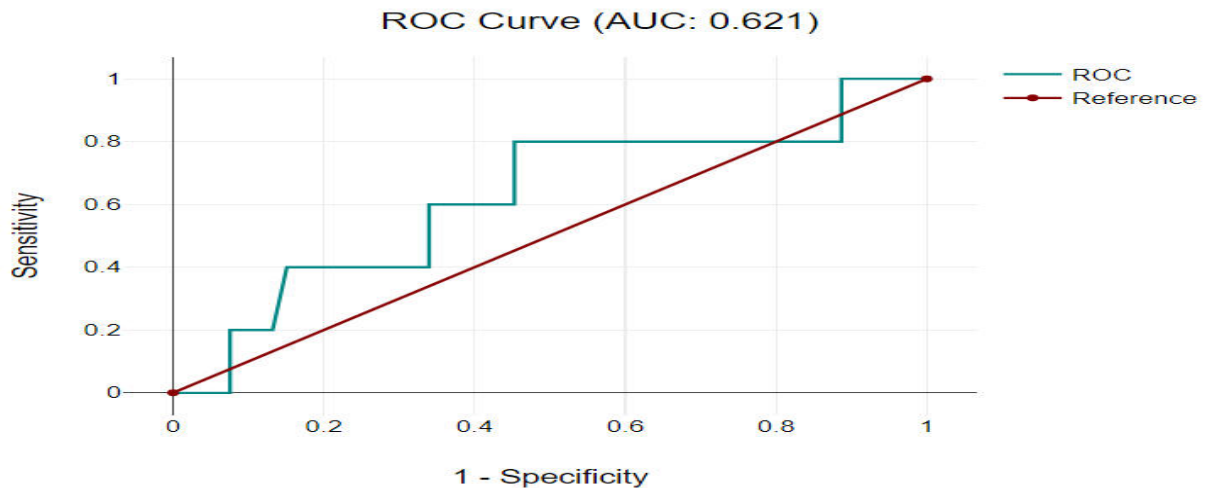


Рисунок 61 – ROC-анализ модели: GG-генотип rs266729 в связи с ИПФР-1 у детей с КЭО

Результаты логистической регрессии подтвердили связь между ИПФР-1 и генотипами изучаемого полиморфизма, в составе которых присутствует аллель G.

Не удалось установить убедительной связи между CC-, CG-, GG-генотипами rs266729 и уровнем витамина D. Показатели AUC соответствуют неудовлетворительным моделям (соответственно: 0,541, 0,583, 0,534), поэтому можно считать, что они обладают слабой прогностической силой.

Таким образом, анализ генотипов rs266729 гена ADIPOQ выявил следующее распределение генотипов и ассоциацию с ожирением:

- в группе КЭО преобладает CC-генотип (78,3%), тогда как GG-генотип встречается реже (8,4%), но в 2 раза чаще, чем в контроле (4,2%, $p > 0,05$);
- CG-генотип ассоциирован с наиболее высокими значениями SDS ИМТ (+3,10 против +2,70 для CC, $p = 0,016$), что подтверждается хорошей прогностической силой модели (AUC=0,709).

Выявлена связь rs266729 гена ADIPOQ с ИПФР-1:

- GG-генотип связан с максимальными уровнями ИПФР-1 (283,92 нг/мл), однако при объединении с CG-генотипом средние значения снижаются (244,02 нг/мл), носители G-аллеля (CG+GG) имеют более низкие средние уровни ИПФР-1 по сравнению с CC-генотипом;
- носители CG-генотипа имеют статистически значимо более низкий уровень ИПФР-1 по сравнению с CC-генотипом ($p=0,048$);
- модели для CG и GG-генотипов демонстрируют среднюю прогностическую силу (AUC 0,63 и 0,621 соответственно) в отношении ИПФР-1;
- не выявлено значимой ассоциации между генотипами rs266729 и уровнем витамина D (все модели с AUC 0,5–0,6).

Результаты исследования позволили представить клиническую интерпретацию исследованных ассоциаций:

- аллель G (особенно в сочетании CG) может рассматриваться как фактор риска более тяжелого ожирения (высокий SDS ИМТ) и более низкого уровня ИПФР-1;
- отсутствие связи с уровнем витамина D указывает на специфичность влияния ADIPOQ преимущественно на метаболизм ИПФР-1 и массу тела.

Результаты исследования продемонстрировали, что полиморфизм rs266729 гена ADIPOQ модулирует тяжесть ожирения у детей с КЭО, преимущественно через влияние на SDS ИМТ и ИПФР-1.

Наибольший метаболический риск ассоциирован с CG-генотипом, что требует дальнейшего изучения в контексте персонализированной профилактики.

Влияние rs266729 ADIPOQ гена на метаболические изменения после гипокалорийной диеты было описано у взрослых пациентов, где генотип CC демонстрировал лучший метаболический ответ [338].

Кроме того, одно из последних российских исследований выявило статистически значимую связь GG-генотипа с большей величиной ИМТ [191].

Роль rs266729 гена ADIPOQ у детей, особенно в контексте регуляции оси ИПФР-1 и тяжести ожирения, в доступной литературе ранее не изучалась.

5.5. Комбинированное влияние полиморфизмов rs9939609 и rs2228570 на уровень витамина D и ИПФР-1 в крови детей с ожирением

Проведен статистический анализ взаимодействия изучаемых полиморфизмов генов FTO × VDR на уровень витамина D. Результаты исследования в группе КЭО и контроля продемонстрировали, что аллельные варианты полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs2228570 (FokI) гена VDR не только по отдельности влияют на метаболизм витамина D, но и при сочетанном действии усиливают свое влияние (таблица 91).

Таблица 91 – Уровни витамина D в крови детей с КЭО и контрольной группы при сочетанном действии изучаемых полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs2228570 (FokI) гена VDR, нг/мл, Ме [Q1; Q3]

Генотип rs9939609	Генотип rs2228570	Медиана витамина D		Q1–Q3	
		КЭО	Контроль	КЭО	Контроль
AA*	AA*	21,25	25,1	15,6-25,5	19,3–28,8
AA	AG	20,8	28,3	16,4-21,8	21,9–32,3
AA	GG	26,25	-	21,0-32,7	-
AT	AA	19,85	30,5	16,5-25,6	18,5–34,6
AT	AG	20,7	29,0	17,9-24,8	26,7–37,5
AT	GG	19,5	37,2	16,0-32,7	28,8–49,3
TT**	AA**	17,25	28,3	13,1-21,7	21,7–62,8
TT	AG	21,25	30,1	17,5-24,6	24,1–42,4
TT	GG	12,5***	29,3	-	25,2–32,1

Примечание: *– самый низкий уровень витамина D при данной комбинации в группе контроля;

** – самый низкий уровень витамина D при данной комбинации в группе КЭО;

*** – в выборку не включался один ребенок ($n=1$) с сочетанием генотипов TT rs9939609 и GG rs2228570 и уровнем витамина 12,5 нг/мл, поскольку данный случай нерепрезентативен для анализа медианных значений

В группе КЭО самый низкий уровень витамина D (медиана 17,25 нг/мл) выявлен при сочетании генотипов ТТ rs9939609 гена FTO и АА rs2228570 гена VDR (на 28% ниже, чем в среднем по выборке; $p=0,002$).

Самый высокий уровень витамина D в группе КЭО – при сочетании генотипов АА rs9939609 и GG rs2228570 (медиана 26,25 нг/мл).

Разница в уровне витамина D между двумя группами (низкого и высокого уровня витамина D) составила +9,0 нг/мл ($p=0,008$).

Каждый дополнительный G-аллель rs2228570 повышает уровень витамина D на 2,8 нг/мл ($\beta=2,8$, $p=0,039$). В группе КЭО генотип GG rs2228570, возможно, повышает чувствительность рецепторов к витамину D.

В группе контроля самая неблагоприятная комбинация генотипа АА rs9939609 и генотипа АА rs2228570 для уровня витамина D, а самая благоприятная – для генотипа АТ rs9939609 и генотипа GG rs2228570 ($p=0,006$).

Влияние полиморфизма rs9939609 гена FTO на уровень витамина D зависит от генотипа полиморфизма rs2228570 гена VDR, что подтверждается значительным разбросом медианных значений витамина D при разных комбинациях генотипов. Это согласуется с результатами дисперсионного анализа (таблица 92), показавшего значимое взаимодействие rs9939609 $\times$ rs2228570.

Изучено влияние группы (дети с ожирением vs контроль) и двух генетических полиморфизмов (rs9939609 гена FTO и rs2228570 гена VDR) на количественный признак – уровень витамина D в крови.

Исследование выявило значимое влияние как основного заболевания (группы), так и генетических факторов на изучаемый признак. Наибольший вклад в изменчивость признака вносит принадлежность к группе пациентов ($\eta^2=0,21$). Полиморфизм rs2228570 также оказывает заметное влияние ($\eta^2=0,15$), тогда как эффект полиморфизма rs9939609 слабее ($\eta^2=0,08$).

Важнейший результат – это наличие сложного трехфакторного взаимодействия между двумя полиморфизмами и заболеванием ($p=0,039$), это означает, что

комбинированный эффект изучаемых полиморфизмов на признак (уровень витамина D) различается между группой КЭО и контрольной группой (таблица 92).

Таблица 92 – Анализ главных эффектов и сочетанного действия: группа, rs9939609, rs2228570

№	Источник изменчивости	Степени свободы (df1, df2)	F-значение	p-value	Частичный η^2
1	Группа (КЭО vs Контроль)	(1; 45,3)	15,62	<0,001***	0,21
2	Генотип rs9939609	(2; 38,1)	3,84	0,042*	0,08
3	Генотип rs2228570	(2; 25,7)	5,43	0,016*	0,15
4	rs9939609 $\times$ rs2228570	(4; 32,9)	3,89	0,013*	0,19
5	rs9939609 $\times$ Группа	(2; 41,5)	4,13	0,028*	0,09
6	rs2228570 $\times$ Группа	(2; 28,3)	1,99	0,140	0,04
7	rs9939609 $\times$ rs2228570 $\times$ Группа	(4; 35,1)	2,97	0,039*	0,12

Примечание: степени свободы (df1, df2) – параметры, определяющие F-распределения в ANOVA; $F > 3,35$ (критическое значение при $\alpha=0,05$), эффект значим. Частичный η^2 – это мера эффекта, используемая в дисперсионном анализе для оценки доли дисперсии зависимой переменной, объясняемой конкретным фактором, с учётом других факторов в модели: $0,01 \leq \eta^2_p < 0,06$ – малый эффект; $0,06 \leq \eta^2_p < 0,14$ – средний эффект; $\eta^2_p \geq 0,14$ – большой эффект; уровни значимости - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

1. Группа (КЭО vs Контроль): наблюдается сильное и статистически значимое различие в среднем уровне изучаемого признака (витамин D) между группой детей с КЭО и контрольной группой ($p < 0,001$). Величина эффекта ($\eta^2=0,21$): большой эффект. Групповая принадлежность объясняет 21% дисперсии уровня витамина D в общей выборке, после учета всех остальных факторов в модели (rs9939609 гена FTO, rs2228570 гена VDR и их взаимодействий).

2. Генотип rs9939609 гена FTO. Существует основной эффект этого полиморфизма: значения признака (уровень витамина D) различаются между носителями разных вариантов генотипа (AA, AT, TT) независимо от группы и второго гена. Величина эффекта ($\eta^2=0,08$, $p=0,042$): средний эффект, объясняет 8% дисперсии.

3. Генотип rs2228570 гена VDR. Основной эффект этого полиморфизма также значим ($p=0,016$): различия в признаке существуют между носителями разных генотипов (AA, AG, GG). Величина эффекта ($\eta^2=0,15$): большой эффект, сильнее, чем у rs9939609 (15% дисперсии).

4. Общее взаимодействие генов (гено-гено): выявлено статистически значимое сочетанное действие (эпистаз) rs9939609 (FTO) $\times$ rs2228570 (VDR) на уровень витамина D статистически значимо ($p=0,013$, $\eta^2=0,19$).

5. Взаимодействие rs9939609 $\times$ Группа: влияние генотипа по гену FTO (rs9939609) на признак различно в группах пациентов и контроля ($p=0,028$). Это указывает на то, что данный полиморфизм гена FTO модифицирует влияние заболевания (КЭО) на изучаемый признак (уровень витамина D).

6. Взаимодействие rs2228570 $\times$ Группа: нет статистических доказательств того, что влияние генотипа по гену VDR на признак по-разному проявляется в двух группах ($p=0,140$). Его основной эффект, по-видимо, относительно постоянен.

7. Групповая специфичность взаимодействия (гено-гено-средовое). Важным является, что это взаимодействие различается у детей с КЭО и контроля. Трехфакторное взаимодействие rs9939609 $\times$ rs2228570 $\times$ Группа: демонстрирует, что характер эпистатического взаимодействия между изучаемыми полиморфизмами двух генов неодинаков в группе КЭО и в контрольной группе. Комбинация генотипов rs9939609 и rs2228570 по-разному влияет на уровень витамина D в зависимости от наличия ожирения, тогда как в контрольной группе эта комбинация может иметь иной эффект или не иметь его вовсе ($p=0,039$). Величина эффекта ($\eta^2=0,12$): средний эффект, подчеркивает его биологическую и клиническую важность.

Таким образом, полиморфизм rs2228570 гена VDR оказывает статистически более сильное самостоятельное влияние на уровень витамина D ($p=0,016$, $\eta^2=15\%$), тогда как влияние rs9939609 гена FTO не только слабее, ($p=0,042$, $\eta^2=8\%$), но и зависит от наличия ожирения (значимое взаимодействие rs9939609 $\times$ Группа, $p=0,028$).

Обнаружено значимое эпистатическое взаимодействие между этими генами ($p=0,013$, $\eta^2=19\%$): их сочетанное действие на уровень витамина D не является простой суммой, а изменяется в зависимости от конкретной комбинации генотипов.

Важно отметить, что влияние генотипа rs9939609 (FTO) на уровень витамина D зависит от клинического статуса (взаимодействие с Группой: $p=0,028$), в то время

как влияние rs2228570 (VDR) является более универсальным и не показывает значимой зависимости от группы ($p=0,140$). Это указывает на сложный характер гено-гено-средового взаимодействия, где эффект гена FTO модифицируется наличием заболевания (КЭО), а эффект гена VDR – нет.

Таким образом, для клинических решений необходимо учитывать не только группу, но и комбинацию rs9939609 + rs2228570.

На основании полученных результатов обоснованы целевые уровни витамина D и дозировки для детей с КЭО, которые выведены из: фактических данных по распределению витамина D в группах, физиологических норм при ожирении, генетических поправок на метаболизм витамина D, Международных рекомендаций с адаптацией под КЭО.

Рекомендации основаны на комплексном анализе данных, включая статистические данные исследования. Медианные значения уровня витамина D по генотипам: генотипы с самым низким уровнем (ТТ rs9939609+AA/AG rs2228570): 17,25–21,25 нг/мл (дефицит); генотипы с более высоким уровнем (AA rs9939609+GG rs2228570; АТ rs9939609+GG rs2228570): 26,25–37,2 нг/мл (норма). Разница между группами: максимальный разрыв: +9–12 нг/мл между генотипами ТТ rs9939609+AA rs2228570 и AA rs9939609+GG rs2228570 ($p=0,004–0,008$).

Дети с КЭО имеют повышенную жировую массу тела (витамин D больше депонируется в жире и меньше в крови) и частую резистентность к стандартным дозам, поэтому целевые уровни для них выше, чем для детей без ожирения (30–35 нг/мл против 20–25 нг/мл).

Исходя из полученных комбинаций генотипов rs9939609 + rs2228570 и связанных с ними уровней витамина D, сформированы клинические рекомендации по профилактике гиповитаминоза D при КЭО у детей (таблица 93).

Для группы пациентов с генотипами AA/AG rs9939609 + GG по rs2228570 достижение и поддержание витамина D в диапазоне 20–25 нг/мл считается достаточным и не требует дополнительного увеличения дозировки или особых корректирующих мер.

Таблица 93 – Обоснование целевого уровня витамина D при КЭО

Комбинация генотипов rs9939609+rs2228570	Риск дефицита	Обоснование целевого уровня	Источник
ТТ rs9939609+AA/AG rs2228570	Высокий	Исходный уровень <20 нг/мл - требуется коррекция	Endocrine Society (2017) [391]
АТ rs9939609+AA rs2228570	Повышенный	Медиана 19,85 нг/мл - доза 1000–2000 МЕ/сут	ESPGHAN (2018) [352]
АА rs9939609+GG rs2228570	Умеренный	Достаточно поддержания 20–25 нг/мл	Исследование Luxwolda et al. (2012) [450]

Формула для начальной дозы витамина D: Доза (МЕ/сут) = (Целевой уровень – Текущий уровень) × МТ (кг) × 2,5, где коэффициент 2,5 основан на эмпирических данных о фармакокинетике холекальциферола у детей [310]. Коэффициент 2,5 – это 2,5 МЕ/кг/сут на 1 нг/мл дефицита витамина D холекальциферола (витамина D₃). По данным ранее проведенных исследований для повышения уровня 25(OH)D в сыворотке крови на 1 нг/мл (или 2,5 нмоль/л) требуется примерно 40–100 МЕ витамина D₃ в сутки (в зависимости от исходного статуса) [383; 384; 385; 390; 509; 564].

Пример: диагноз КЭО с сочетанием генотипа ТТ полиморфизма rs9939609 гена FTO + генотипа АА полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR, МТ 50 кг и уровнем витамина D 15 нг/мл. Начальная доза витамина D (МЕ/сут) = (30 – 15) × 50 × 2,5 ≈ 1875 МЕ/сут (до 2000 МЕ).

Поправки на генотип: носителям генотипа ТТ rs9939609 гена FTO (в сочетании с генотипом АА или АG rs2228570 гена VDR) добавляем +20% к стандартной дозе (сочетание данных полиморфизмов связано с более низким уровнем витамина D).

Для носителей генотипа GG rs2228570 гена VDR снижаем дозу на 15% (с этим генотипом связан более высокий уровень витамина D). Поправка +20% для генотипа ТТ rs9939609 гена FTO (20% – компромисс между эффективностью и безопасностью). Носители генотипа ТТ rs9939609 (в сочетании с генотипом АА или

AG rs2228570) имеют в среднем на 15–25% более низкий уровень 25(OH)D по сравнению с другими генотипами [559]. 15% – медианное значение для минимизации риска недостаточной коррекции. Носители генотипа GG rs2228570 достигают целевого уровня D на 15% меньшими дозами [528; 559; 529].

В примере получена начальная доза витамина D – 2000 МЕ. Далее, с учетом поправки на сочетание генотипов TT rs9939609+AA rs2228570, производится перерасчет дозы: $2000 \text{ МЕ} \times 1,2 \text{ (или } +20,0\%) = 2400 \text{ МЕ}$. Таким образом, при КЭО с сочетанием генотипов TT rs9939609+AA rs2228570, МТ 50 кг и уровнем витамина D 15 нг/мл доза витамина D составит 2400 МЕ.

Мониторинг (таблицы 94-95): частота контроля зависит от исходного уровня витамина D: <20 нг/мл – контроль через 3 мес.; 20–30 нг/мл – через 6 мес.; при сочетании генотипов TT rs9939609+AA rs2228570 – обязательный частый контроль (риск дефицита); генотипов AA rs9939609+GG rs2228570 – редкий контроль (устойчивый уровень).

Таблица 94 – Сводная таблица обоснований итоговых доз витамина D при КЭО

Параметр	Генотипы TT rs9939609 + AA/AG rs2228570	Генотипы AA rs9939609 + GG rs2228570
Исходный уровень витамина D	17,25 нг/мл (дефицит)	26,25 нг/мл (норма)
Физиологическая потребность	выше на 30–40%	Стандартная
Поправочный коэффициент	$\times 1,2$ (эффект генотипа TT rs9939609)	$\times 0,85$ (эффект генотипа GG rs2228570)
Итоговая доза	Высокая (4000 МЕ)	Низкая (1000 МЕ)

Примечание: Коэффициенты 1,2 и 0,85 выведены для европеоидной популяции.

Пациентам с генотипом GG требуется меньше препарата для коррекции дефицита [352; 559; 564].

Лечебные дозы (курс 2-3 месяца) [352; 390; 564].

Таблица 95 – Профилактические рекомендации для детей с КЭО

Комбинация генотипов rs9939609+ rs2228570	Уровень риска	Целевой уровень витамина D	Профилактическая доза	Лечебная доза*	Контроль анализов
ТТ rs9939609+ AA/AG rs2228570	Высокий	30-35 нг/мл	2000 МЕ/сут	4000 МЕ/сут	Каждые 3 мес.
АТ rs9939609+AA rs2228570	Повышенный	25-30 нг/мл	1000-2000 МЕ/сут	3000 МЕ/сут	1 раз в 3-6 мес.
AA rs9939609 + GG rs2228570/ АТrs9939609+ GG rs2228570	Умеренный	20-25 нг/мл	800-1000 МЕ/сут	2000 МЕ/сут	1 раз в 6 мес.

Вывод: 2–3 месяца – это усредненный срок, учитывающий фармакокинетику, клинические данные и риски длительного приема высоких доз. Индивидуальный курс корректируют по результатам анализов. После коррекции дефицита витамина D рекомендуется переход на профилактическую дозу. При КЭО необходим частый контроль уровня витамина D (каждые 3-6 мес.).

Дети с нормальной МТ могут осуществлять мониторинг уровня витамина D 1 раз в 6-12 месяцев в зависимости от комбинации генотипов rs9939609× rs2228570, из которых менее благоприятным является сочетание генотипов AA rs9939609 × AA rs2228570, и поддерживать уровень витамина D за счет инсоляции и питания (таблица 96).

Таблица 96 – Рекомендации по профилактике гиповитаминоза D для детей с нормальной МТ

Комбинация генотипов rs9939609× rs2228570	Уровень D нг/мл	Мониторинг витамина D
АТ rs9939609 + GG rs2228570	Высокий (37,2)	по показаниям
AA rs9939609 + AA rs2228570	Низкий (25,1)	1 раз в 6 мес.
Остальные	Средний (28,3)	1 раз в 12 мес.

Возрастозависимое влияние полиморфизма rs9939609 гена FTO на уровень ИПФР-1.

Результаты исследования в группе КЭО продемонстрировали, что генотипы rs9939609 гена FTO влияют на уровень ИПФР-1 в крови (уровень при генотипах $AA < AT \approx TT$). Самые низкие показатели ИПФР-1 в крови у детей с генотипом AA rs9939609 в возрасте до 12 лет.

У детей <12 лет разница в уровне ИПФР-1 между носителями генотипа AA и носителями генотипа TT rs9939609 составляет +39,0 нг/мл ($p=0,047$). У детей в возрасте ≥ 12 лет значимых различий по уровню ИПФР-1 между носителями различных генотипов полиморфизма rs9939609 гена FTO нет ($p>0,1$). Носители всех генотипов данного полиморфизма демонстрируют значительное увеличение ИПФР-1 в пубертатном возрасте (≥ 12 лет). Влияние генотипов rs9939609 на уровень ИПФР-1 статистически значимо только у детей <12 лет ($p=0,038$), но не у подростков ($p=0,152$) (таблица 97).

Таблица 97 – Возрастные различия уровня ИПФР-1 по генотипам полиморфизма rs9939609 гена FTO у детей с КЭО

Генотип FTO	Возрастная группа	Медиана ИФР-1 [IQR] (нг/мл)	Прирост ИПФР-1 (нг/мл)	p-value
AA	<12 лет	201,5 [158,3-265,0]		
	≥ 12 лет	291,4 [272,5-325,1]	+89,9	0,015*
AT	<12 лет	230,5 [164,1-274,0]		
	≥ 12 лет	307,8 [290,1-338,0]	+77,3	0,003**
TT	<12 лет	240,5 [199,4-278,0]		
	≥ 12 лет	325,2 [299,0-366,0]	+84,7	0,021*

Примечание: уровни значимости – * $p<0,05$, ** $p<0,01$

Наибольший прирост ИПФР-1 с возрастом отмечается у носителей генотипа AA rs9939609 (+89,9 нг/мл). Наименьший прирост – у носителей генотипа AT (+77,3 нг/мл), но при этом генотипе изначально (до 12 лет) был более высокий уровень ИПФР-1 (медиана – 230,5 против 201,5 нг/мл при генотипе AA). Различия между возрастными группами статистически значимы для всех генотипов ($p<0,05$).

Зависимость от массы тела. Корреляция ИПФР-1 с МТ (р Спирмена) при генотипе АА rs9939609: +0,51 ($p=0,08$), при генотипе АТ: +0,62 ($p=0,001$), при генотипе ТТ: +0,43 ($p=0,18$). У носителей генотипа АА и АТ rs9939609 масса тела статистически значимо влияет на уровень ИПФР-1 в крови, но сильнее влияние при генотипе АТ.

Таким образом, генотипы rs9939609 гена FTO модулирует возрастную динамику ИПФР-1, что важно для ранней диагностики прогрессирования ожирения и нарушений роста у детей с ожирением. При всех генотипах полиморфизма rs9939609 гена FTO наблюдается статистически значимое повышение медианы ИПФР-1 при переходе из группы до 12 лет в группу старше 12 лет (диапазон прироста ИПФР-1 составляет ~ от 77 до 90 нг/мл). В младшей и старшей группе самый высокий уровень ИПФР-1 (соответственно 240,5 и 325,2 нг/мл) при ТТ-генотипе данного полиморфизма.

Исходя из вышеизложенного, у детей с КЭО при генотипе АА rs9939609 гена FTO до 12 лет возможна задержка роста, что указывает на необходимость контроля роста и уровня ИПФР-1.

Исследование показало выраженный прирост ИПФР-1 у детей в группе КЭО с возрастом при всех генотипах rs9939609 гена FTO, что может приводить к значительному увеличению МТ в пубертате, так как ИПФР-1 обладает анаболическим действием. Особенно от интенсивной прибавки МТ могут страдать дети с генотипом ТТ изучаемого полиморфизма: в этой группе самый высокий уровень ИПФР-1.

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что гомозиготный генотип АА rs9939609 гена FTO не только коррелирует с наибольшим значением SDS ИМТ (+3,05 SDS), но и с большим приростом уровня ИПФР-1 к периоду пубертата (+89,9 против генотипов АТ +77,3 и ТТ +84,7 нг/мл). Сочетание этих двух факторов, по-видимому, может влиять на более частую регистрацию морбидного ожирения в группе детей с генотипом АА rs9939609.

В группе контроля наибольший прирост ИПФР-1 с возрастом наблюдается у носителей генотипа ТТ rs9939609 ($p < 0,001$).

Гендерная специфичность связи полиморфизма rs9939609 гена FTO с массой тела.

Не выявлено значимых различий SDS ИМТ между мальчиками и девочками в целом ($p=0,601$), но при стратификации по генотипам rs9939609 становится видна специфичность (таблица 98).

Таблица 98 – Гендерная специфичность связи rs9939609 с массой тела (по SDS ИМТ) в группе КЭО

Параметр	Мальчики	Девочки	p-value
Средний SDS ИМТ	$+2,55 \pm 0,43$	$+2,61 \pm 0,39$	0,601
Средний SDS ИМТ при генотипе АА	$+2,48 \pm 0,31$	$+2,53 \pm 0,29$	0,712
Средний SDS ИМТ при генотипе АТ	$+2,57 \pm 0,41$	$+2,63 \pm 0,38$	0,423
Средний SDS ИМТ при генотипе ТТ	$+2,83 \pm 0,35^*$	$+2,68 \pm 0,32$	0,038

Примечание: * – $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни

Наиболее выраженные половые различия в группе КЭО выявлены при носительстве генотипа ТТ rs9939609: мальчики: $+2,83$ SDS, девочки: $+2,68$ SDS. Разница: $+0,15$ SDS. При ТТ-генотипе rs9939609 SDS ИМТ выше у мальчиков ($p=0,038$). Половые различия у носителей ТТ-генотипа становятся статистически значимыми в возрасте старше 10 лет. Таким образом, носители генотипа ТТ данного полиморфизма гена FTO с КЭО демонстрирует половую специфичность влияния на МТ у детей, что требует дифференцированного подхода к наблюдению и профилактике осложнений.

В контрольной группе половая специфичность влияния rs9939609 на МТ также проявляется только для генотипа ТТ ($p=0,041$). При генотипе ТТ мальчики имеют более высокий ИМТ SDS (медиана $-0,14$) по сравнению с девочками ($-0,35$). Половые различия у носителей генотипа ТТ усиливаются после 12 лет ($p=0,028$ для подростков). У детей <12 лет половые различия незначимы ($p=0,152$).

Взаимодействие носительства полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR и уровня витамина D в регуляции содержания ИПФР-1.

Генотип полиморфизма FokI модулирует связь между уровнями витамина D и ИПФР-1 (таблица 99).

Таблица 99 – Сочетанное действие полиморфизма FokI гена VDR и уровня витамина D в регуляции содержания в крови ИПФР-1 у детей с КЭО

Генотип полиморфизма FokI	Медиана витамина D [IQR]	Медиана ИПФР-1 [IQR]	Корреляция (ρ) витамин D-ИПФР-1
AA	20,0 [15,6-22,9] нг/мл	274,0 [230,5-315,8]	+0,32 (p=0,085)
AG	20,7 [17,9-23,1] нг/мл	261,5 [221,8-307,8]	+0,41 (p=0,012*)
GG	24,2 [19,2-30,2] нг/мл	253,3 [124,2-373,9]	+0,68 (p=0,003**)

Примечание: * – <0,05; ** – <0,01

Установлено влияние полиморфизма FokI гена VDR на связь «витамин D-ИПФР-1» ($R^2=0,38$, $p<0,001$). Сочетанное действие полиморфизма FokI × витамин D: $\beta=0,42$, $p=0,008$.

Выявлены различия в содержании витамина D в крови между носителями генотипов полиморфизма FokI: GG vs AA: +4,2 нг/мл витамина D ($p=0,032$); GG vs AG: +3,5 нг/мл ($p=0,047$).

Анализ общей корреляции Спирмена (ρ) между уровнем витамина D и ИПФР-1 показывает, что с возрастом прямая связь между этими двумя показателями ослабевает. В младшей возрастной группе (<12 лет) корреляция является сильной и высоко значимой ($\rho=+0,51$; $p=0,003$). Это указывает на то, что у детей до 12 лет уровень витамина D играет более сильную роль в регуляции анаболического фактора ИПФР-1. У младших детей контроль осуществляется через ось: полиморфизм FokI гена VDR → Витамин D → ИПФР-1.

В старшей возрастной группе (≥ 12 лет) корреляция ослабевает и становится статистически незначимой ($\rho=+0,29$; $p=0,052$). По-видимому, на уровень ИПФР-1 начинают сильнее влиять другие факторы, связанные с пубертатом и прогрессированием ожирения, такие как соматотропный гормон, как главный стимулятор

ИПФР-1 и инсулинорезистентность, которая подавляет печеночную продукцию ИПФР-1.

Клинически значимые выводы. Носители генотипа GG полиморфизма FokI гена VDR демонстрируют наиболее значимую положительную связь между уровнем витамина D и ИПФР-1 ($\rho=+0,68$; $p=0,003$). Кроме того, носители GG-генотипа данного полиморфизма имеют самый высокий медианный уровень витамина D в общей выборке (24,2 нг/мл) при сохранении высокого уровня ИПФР-1 (253,3 нг/мл). Оптимальная целевая концентрация витамина D, рекомендуемая для этой группы с целью обеспечения наиболее эффективной (сильной) регуляции оси vitD – ИПФР-1, должна стремиться к более высокому целевому уровню витамина D в диапазоне 30-35 нг/мл. Обоснование: учитывая, что генотип GG полиморфизма FokI ассоциирован с более высоким естественным уровнем витамина D по сравнению с генотипами AA и AG (разница $\geq 3,5$ нг/мл), достижение верхнего порога референсных значений может быть необходимым для максимального проявления его биологического действия на ИПФР-1 в условиях ожирения.

Носители генотипа AA полиморфизма FokI гена VDR демонстрируют наименее выраженную корреляцию ($\rho=+0,32$; $p=0,085$) и самый низкий медианный уровень витамина D (20,0 нг/мл). Для достижения того же клинического ответа, что и у генотипа GG полиморфизма FokI, для носителей генотипа AA требуются более высокие дозы витамина D (на 15-20%) от стандартной заместительной дозы витамина D, назначаемой пациентам с GG –генотипом. Целевой уровень витамина D для этой группы должен быть не ниже 25 нг/мл, но для достижения оптимального ИПФР-1 (учитывая низкую корреляцию), возможно, потребуются титровать дозу до 30 нг/мл и выше под строгим контролем уровня витамина D в крови.

Носители AG-генотипа полиморфизма FokI гена VDR занимают промежуточное положение как по медианам уровня витамина D (20,7 нг/мл), так и по силе корреляции ($\rho=+0,41$). Для этой группы следует применять среднюю стратегию, ориентируясь на стандартные целевые уровни витамина D (25-30 нг/мл).

Таким образом, полиморфизм FokI гена VDR значимо модулирует влияние витамина D на ИПФР-1 у детей с ожирением, что обосновывает персонализированный подход к коррекции дефицита витамина D.

В контрольной группе уровень витамина D также возрастает от носителей генотипа AA к носителям генотипа GG полиморфизма FokI гена VDR ($p=0,002$). Наиболее высокий уровень ИПФР-1 выявлен у носителей генотипа GG. Сила связи витамин D-ИПФР-1 увеличивается с количеством G-аллелей. При генотипе GG максимальная чувствительность ИПФР-1 к витамину D. Каждые +10 нг/мл витамина D прибавляют +15-20 нг/мл ИПФР-1.

Установлена нелинейная зависимость витамина D и массы тела.

Анализ показал значимое влияние генотипов полиморфизма rs9939609 гена FTO на уровень витамина D.

Оптимальные уровни витамина D и эффект генотипа полиморфизма rs9939609 гена FTO: генотип AA значимо влияет на оптимальный уровень витамина D ($p=0,04$). У носителей генотипа AA rs9939609 наблюдался более высокий медианный уровень витамина D (30-35 нг/мл) по сравнению с носителями генотипа TT (25-30 нг/мл). Разница составила в среднем 5,0 нг/мл (доверительный интервал: 0,3; 9,7 нг/мл), что соответствует малому/умеренному размеру эффекта ($d=0,42$).

Клиническое значение и дифференцированный подход: данная разница в 5,0 нг/мл клинически релевантна, поскольку требует дифференцированного подхода к назначаемым дозировкам витамина D для достижения целевых показателей.

Носителям генотипа AA rs9939609 необходимо поддерживать уровень витамина D в крови на 5,0 нг/мл выше, чем носителям генотипа TT данного полиморфизма, для обеспечения профилактики дефицита и оптимизации метаболических показателей (таблица 100).

Таблица 100 – Влияние носительства различных генотипов полиморфизма rs9939609 гена FTO на оптимальный уровень витамина D

Параметр	Генотип АА	Генотип ТТ	Разница в уровне вита- мина D (АА-ТТ)	p- value	Стат. значим.	Клиническое значение
Оптимальный уровень вита- мина D	30-35 нг/мл	25-30 нг/мл	+5 нг/мл	0,04	$p < 0,05$	Персонализа- ция целевых значений D
95% довери- тельный интер- вал разницы	-	-	[0,3;9,7] нг/мл	-	-	Истинная разница 0,3- 9,7 нг/мл
Размер эффекта (Cohen's d)*	-	-	0,42	-	Малый/ умерен.	Клинически значимая разница

Примечание: * – Cohen's d – это стандартизированный количественный показатель размера эффекта, который оценивает разницу между средними значениями двух групп в единицах стандартного отклонения. Размер эффекта: Cohen's d = 0,42 – умеренное влияние генотипа.

«Пик эффективности» (соответствие минимальному уровню, при котором наблюдается более низкий показатель SDS ИМТ): выявлено, что для носителей генотипа АА rs9939609 оптимальным (обеспечивающим максимальную пользу) был пик эффективности при уровне витамина D в крови в диапазоне 20-25 нг/мл. Более высокие уровни витамина D у носителей генотипа АА также коррелировали с более низким SDS ИМТ. В то же время, для носителей генотипа ТТ rs9939609 пик эффективности наблюдался при более низком уровне витамина D в крови – 15-20 нг/мл.

Для носителей генотипа АА rs9939609 лучше поддерживать витамин D на уровне 30–35 нг/мл (таблица 101).

Для носителей генотипа ТТ: достаточно 25–30 нг/мл, чтобы получить тот же положительный эффект (защита от ожирения). Избыток (>35 нг/мл) может не давать дополнительных преимуществ (у носителей генотипа ТТ отмечается высокий ИПФР-1).

Таблица 101 – Новые паттерны сочетанного действия, объединяющие результаты анализа

Сочетанное действие	Группа Условие	Эффект (p-value)	Клиническая интерпретация
rs9939609 × FokI на уровень витамина D	КЭО	p=0,002 (rs9939609× FokI)	Генотип GG полиморфизма FokI компенсирует дефицит витамина D у носителей генотипа TT rs9939609. При сочетании носительстве генотипов TT rs9939609+AA FokI назначать усиленные дозы витамина D
	Контроль	p=0,013	Влияние выражено слабее, чем в группе КЭО
Полиморфизм rs9939609 гена FTO × возраст на ИПФР-1	<12 лет	p=0,038	Самый низкий уровень ИПФР-1 у носителей генотипа AA rs9939609. Требуется контроль задержки роста у младших детей
	≥12 лет	Незначимо	В пубертате различия нивелируются
Полиморфизм rs9939609 гена FTO × пол на массу тела	Генотип TT rs9939609 у мальчиков с КЭО	p=0,038 (+0,15 SDS ИМТ)	Мальчики с генотипом TT rs9939609 имеют более высокий SDS ИМТ. Разница становится статистически значимой после 10 лет. Необходим усиленный метаболический контроль
	Генотип TT rs9939609 у мальчиков контрольной группы	p=0,041 (SDS ИМТ медиана -0,14 по сравнению с девочками -0,35)	Мальчики с генотипом TT rs9939609 имеют выше показатель SDS ИМТ. Различия по ИМТ усиливаются после 12 лет (p=0,028)
Полиморфизм FokI гена VDR × витамин D на ИПФР-1	Генотип GG FokI в группе КЭО	p=+0,68 (p=0,003)	Генотип GG FokI усиливает связь витамина D и ИПФР-1. Оптимум витамина D: 30-35 нг/мл.
	Генотип AA FokI в группе КЭО	p=+0,18 (p>0,05)	Слабое влияние. Требуются альтернативные методы коррекции ИПФР-1. Доза витамина D на 15-20% больше
Оптимум витамина D в зависимости от генотипа rs9939609 гена FTO*	По массе тела (U-образная кривая)	p=0,003 (квадратичный член – учтена нелинейная зависимость между переменной и откликом)	Носителям генотипа AA rs9939609 требуется доза витамина D на 5 нг/мл выше, чем носителям генотипа TT. Для детей с генотипом AA rs9939609 чтобы получить тот же положительный эффект (защита от ожирения) лучше поддерживать уровень витамин D на уровне 30–35 нг/мл; для носителей генотипа TT rs9939609: достаточно 25–30 нг/мл

Примечание: * – по данным исследования всей выборки, но с учётом стратификации по генотипу, оптимальным диапазоном является диапазон концентрации витамина D 25–35 нг/мл, при котором наблюдается максимальная защита от ожирения. Уровни витамина ниже оптимума и выше

оптимума связаны с повышенным риском ожирения или менее выраженным защитным эффектом. Генотип-зависимые различия (при полиморфизме rs9939609 гена FTO): у носителей генотипа AA пик пользы смещен в сторону более высоких значений (30–35 нг/мл), тогда как при генотипе TT оптимальный диапазон ниже (25–30 нг/мл). Разница в 5 нг/мл между генотипами статистически значима ($p=0,003$), что подчеркивает важность персонализации.

Таким образом, сочетанное действие изученных генетических полиморфизмов генов FTO и VDR значимо влияет на статус витамина D и ИПФР-1, особенно у детей с ожирением. Для достижения лучшего метаболического ответа (улучшение показателей МТ у детей с ожирением, защиты от развития ожирения) необходим генотип-персонализированный подход к назначению дозировок витамина D. Оптимальные уровни витамина D должны определяться с учетом генотипа, возраста и пола. Мальчики с генотипом TT rs9939609 гена FTO требуют особого наблюдения из-за более высокого риска метаболических нарушений.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что впервые показано комплексное влияние полиморфизмов rs9939609 гена FTO и Fok 1 гена VDR на уровень витамина D; выявлены возрастная динамика и половые различия в действии различных генотипов полиморфизма rs9939609 гена FTO; предложена концепция генотип-зависимого оптимума витамина D. Полученные данные открывают перспективы для персонализированных подходов к коррекции уровня витамина D у детей с КЭО.

5.6. Взаимодействие генетических и метаболических факторов: формирование комплексного риска

Для расчета интегрального генетического риска (ИГР) КЭО использовались данные по трем ключевым генетическим маркерам: rs9939609 гена FTO; rs2228570 (FokI) гена VDR; rs266729 гена ADIPOQ, а также учитывались метаболические параметры: уровень 25(OH)D (витамина D) и ИПФР-1 в крови. Для оценки независимого вклада каждого генетического маркера в риск КЭО использовали пошаговый

алгоритм построения модели. Шаг 1. На основании наших данных выделены значимые ассоциации, которые представлены в таблицах 102-104.

Таблица 102 – Оценка вклада каждого генотипа rs9939609 гена FTO в риск КЭО

rs9939609				
Генотип	Риск КЭО	OR (95% ДИ)	AUC (прогностическая сила)	Вклад в риск
AA	Высокий	2,3 (1,04–5,0)	0,701 (хорошая)	+2 балла
AT	Умеренный	1,85 (1,12–3,06)	0,61 (средняя)	+1 балл
TT	Низкий	0,54 (0,33–0,9)	0,626 (средняя)	–1 балл

Таблица 103 – Оценка вклада каждого генотипа FokI гена VDR в риск КЭО

rs2228570				
Генотип	Риск витамин D-дефицита	OR (риск дефицита)	AUC	Вклад в риск
AG	Высокий	4,36	0,612	+2 балла
AA	Умеренный	1,80	–	+1 балл
GG	Низкий (защитный)	0,36	–	0 баллов

Таблица 104 – Оценка вклада каждого генотипа rs266729 гена ADIPOQ в риск КЭО

rs266729			
Генотип	Риск КЭО	AUC	Вклад в риск
CG	Высокий	0,709	+1 балл
GG	Умеренный	0,645	+0,5 балла
CC	Низкий (нейтральный)	<0,6	0 баллов

Шаг 2. Учет метаболических факторов. Дефицит витамина D (<20 нг/мл) → +1 балл (распространен у 90% детей с КЭО); низкий ИПФР-1 (ассоциация с генотипами AA rs9939609 гена FTO /AG FokI гена VDR и CG rs266729 гена ADIPOQ) расценивается как +0,5 балла. Шкала ИГР КЭО: генетический риск рассчитывается как сумма баллов по трем генам (с учетом генотипов) и метаболическим параметрам (таблица 105).

Таблица 105 – Рекомендации с учетом интегрального риска развития КЭО

Балл	Риск КЭО	Рекомендации
≤1	Низкий	Коррекция питания и образа жизни.
2–3	Умеренный	Контроль МТ, витамина D, генетическое консультирование семьи
≥4	Высокий	Требуется немедленное, мультидисциплинарное вмешательство с привлечением узких специалистов, назначением конкретных программ лечения и постоянным мониторингом: консультация детского эндокринолога, диетолога, врача ЛФК, генетическое консультирование семьи; индивидуальная диета, назначение витамина D, регулярные упражнения с учетом возраста и уровня подготовки, мониторинг осложнений

ИГР получен путем суммирования количества «риск-аллелей» по трем локусам: rs9939609 (A) в гене FTO, rs266729 (G) в гене ADIPOQ и rs2228570 FokI (A) в гене VDR. Каждый аллель ассоциирован с повышенным риском ожирения или дефицита витамина D (что усугубляет метаболические нарушения). Определение риск-аллелей. Шаг 1. На основании данных нашего исследования определены аллели, повышающие риск КЭО (таблица 106).

Таблица 106 – Аллели, повышающие риск КЭО

Ген / Полиморфизм	Риск-аллель	Нейтральный/защитный аллель	Обоснование
FTO (rs9939609)	A	T	Аллель A увеличивает ИМТ (OR=1,85, p<0,05) и снижает уровень витамина D
VDR (rs2228570)	A	G	Аллель A ассоциирован с дефицитом витамина D (OR=4,36 для AG, p<0,01)
ADIPOQ (rs266729)	G	C	Аллель G связан с более высоким ИМТ (p=0,016) и метаболическими нарушениями

Шаг 2. Подсчет риск-аллелей. Каждый человек несет две копии каждого гена (по одной от каждого родителя). Каждый пациент мог иметь от 0 до 6 риск-аллелей. Максимально возможное число риск-аллелей – 6 (2 аллеля × 3 гена). Формула: [$\text{ИГР} = (\text{Аллель A rs9939609 гена FTO}) + (\text{Аллель A rs2228570 гена VDR}) + (\text{Аллель G rs266729 гена ADIPOQ})]$.

Шаг 3. Интерпретация суммы риск-аллелей (таблица 107).

Таблица 107 – Интегральный риск развития КЭО с учетом риск-аллелей

Сумма риск-ал- лелей	Уровень риска КЭО	Клинические рекомендации
0–1	Низкий	Достаточно коррекции питания и физической активности
2–3	Умеренный	Контроль ИМТ, мониторинг витамина D, возможна нутритивная поддержка
4–5	Высокий	Индивидуальная диета, скрининг на метаболический синдром, витамин D ≥ 30 нг/мл
6	Очень высокий	Метаболическая коррекция, генетическое консультирование семьи

Шаг 4. Дополнительная коррекция по фенотипическим данным. Дефицит витамина D (<20 нг/мл): +1 балл к ИГР; Низкий ИПФР-1 (<200 нг/мл): +0,5 балла. Метод подсчета риск-аллелей позволяет количественно оценить генетическую предрасположенность к ожирению: rs9939609 (A), rs2228570 (A) и rs266729 (G) – ключевые аллели риска. У детей с ИГР ≥ 4 требуется ранняя профилактика КЭО. Дефицит витамина D усугубляет риск, поэтому необходима его коррекция.

В ходе исследования: установлена прямая зависимость между величиной ИГР и SDS ИМТ ($r=0,52$; $p<0,001$); пациенты с высоким ИГР (4-6 аллелей) имели более низкий уровень 25(OH)D по сравнению с пациентами с низким ИГР (0-2 аллеля) ($p<0,01$); многофакторный регрессионный анализ показал, что ИГР является независимым предиктором тяжести ожирения и сопутствующих метаболических нарушений.

Таким образом, совокупное носительство аллелей риска по изученным полиморфизмам генов FTO, ADIPOQ и VDR оказывает синергический эффект, усугубляя фенотип КЭО и ассоциированные метаболические нарушения. Оценка интегрального генетического риска позволяет стратифицировать пациентов по степени риска для персонализации превентивных и лечебных мероприятий. Этот подход может быть использован для персонализированных рекомендаций по образу жизни и нутритивной поддержке.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МНОГОФАКТОРНОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

6.1. Обоснование и методология построения прогностической модели

Данный этап исследования посвящен разработке интегрированной системы прогнозирования индивидуального риска развития КЭО у детей. В основе системы лежит комплексный анализ эпигенетических, генетических, гормональных и анамнестических факторов, признанных наиболее значимыми на предыдущих этапах.

Для построения модели использовался комбинированный подход, включающий на первом этапе метод Вальда для первичного (предварительного) отбора наиболее информативных признаков, позволяющий оценить вклад каждого независимого фактора в общий прогностический индекс.

На втором этапе для классификации объектов и оценки силы связи факторов с исходом применялись методы: многофакторный логистический регрессионный анализ для построения финальных моделей, с расчетом интегрального показателя риска для каждого возрастного периода, расчет OR, RR и этиологической доли (EF).

Качество моделей оценивалось с помощью анализа ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic), расчета площади под кривой (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Статистическая значимость различий оценивалась по критерию χ^2 .

Были выделены наиболее показательные критерии (таблицы 108-114). Выявленные в ходе исследования факторы риска при ИзМТ, продемонстрировали сходство с факторами риска при КЭО, поэтому учтены в таблицах прогноза, и служат ранним прогнозом по формированию ожирения у детей.

Таблица 108 – Наследственный и семейный анамнез у ребенка

№	Признак	χ^2	p	RR 95% ДИ	EF %	ПК	OR 95% ДИ
Признак «да»							
1	Семейный анамнез отягощен по совокупности заболеваний (ожирение, СД2, АГ, бронхиальная астма)	22,9	<0,001	1,72 [1,36; 2,16]	41,8	2,35	3,109 [1,96 - 4,92]
2	Ожирение у отца	21,7	<0,001	13,22 [3,2; 54,3]	92,4	11,2	15,87 [3,72 - 67,67]
3	Ожирение у матери	17,4	<0,001	8,22 [2,5; 26,5]	87,8	9,15	9,67 [2,87 - 32,52]
4	Ожирение у родственников по линии отца	12,3	0,0005	15,87 [2,1; 117,3]	93,7	12,0	17,64 [2,32 - 133,85]
5	Ожирение у двух родителей	5,91	0,016	9,6 [1,26-74,1]	89,5	9,8	10,29 [1,31-80,7]
6	СД2 у родственников	6,93	0,008	2,2 [1,23; 3,9]	60,0	3,42	2,518 [1,3 - 4,9]
7	Артериальная гипертензия у родственников	3,39	0,065	7,04 [0,89; 55,7]	85,8	8,48	7,35 [0,91 - 59,48]

Таблица 109 – Перинатальные факторы и раннее развитие ребенка

№	Признак	χ^2	p	RR 95% ДИ	EF %	ПК	OR 95% ДИ
Признак «да»							
1	С рождения у ребенка и в первые 3 года отмечаются опережения темпов физического развития	49,7	<0,001	48,0 [6,7; 344,2]	98,0	16,8	64,35 [8,77 - 471,94]
2	Заметная прибавка массы тела с 8 лет	3,94	0,048	3,2 [1,08-9,7]	68,7	5,1	3,4 [0,58-1,09]
Признак «нет»							
2	Отягощенная беременность	13,5	0,0002	0,32 [0,17; 0,59]	-212	-4,9	0,248 [0,12 - 0,52]
3	Отягощенные роды	8,9	0,003	0,33 [0,15; 0,70]	-203	-4,9	0,282 [0,13 - 0,67]
4	Преждевременные роды	6,76	0,009	0,15 [0,03; 0,67]	-566	-8,3	0,150 [0,03 - 0,7]

Таблица 110 – Профессиональная занятость родителей

№	Признак	χ^2	p	RR 95% ДИ	EF %	ПК	OR 95% ДИ
Признак «да»							
1	Мать индивиду- альный предпри- ниматель	8,34	0,004	7,24 [1,67; 31,4]	86,2	8,6	7,81 [1,75 - 34,9]
2	Отец индивиду- альный предпри- ниматель	5,74	0,016	4,82 [1,35; 17,2]	79,2	6,8	5,4 [1,41 - 20,71]
3	Руководящая должность матери	4,84	0,027	2,16 [1,12; 4,15]	53,7	3,34	2,36 [1,14 - 4,86]
4	Ребенок воспиты- вается в неполной семье (с матерью, опекуном)	3,97	0,047	1,45 [1,0; 2,1]	31,0	1,6	1,64 [1,1 - 2,68]
Признак «нет»							
5	Руководящая должность отца	9,05	0,002	0,085 [0,02; 0,62]	-1,07	- 10,7	0,07 [0,01 - 0,55]
6	Отец рабочая спе- циальность	4,09	0,043	0,607 [0,38; 0,97]	-64,7	-2,2	0,48 [0,25 - 0,93]
7	Мать низкоквали- фицированный труд (уборщица, дворник)	4,01	0,045	0,443 [0,21; 0,94]	-125	-3,5	0,41 [0,18 - 0,93]

Таблица 111 – Клинико-anamнестические маркеры у ребенка

№	Признак	χ^2	p	RR 95% ДИ	EF %	ПК	OR 95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7	8
Жалобы: признак «да»							
1	Головная боль	33,4	<0,001	2,46 [1,78; 3,39]	59,3	3,9	3,86 [2,43 - 6,11]
2	Высокие темпы прибавки МТ (прирост >1,0 SDS за год)	21,8	<0,001	25,0 [3,4; 182,6]	96,0	14	28,73 [3,85 - 214,39]
3	Повышенный ап- петит	12,9	0,0003	9,5 [2,25; 40,21]	89,5	9,8	10,5 [2,4 - 45,62]
Данные осмотра: признак «да»							
4	Стрии в пубер- татном периоде	77,3	<0,001	35,0 [8,7; 140,6]	97,2	15,4	55,5 [13,36 - 230,76]
5	Артериальная гипертензия	41,7	<0,001	22,0 [5,4; 89,4]	95,5	13,4	28,5 [6,8-119,59]

Продолжение таблицы 111

1	2	3	4	5	6	7	8
6	Рост $\geq +2\text{SDS}$	12,1	0,0005	2,9 [1,56; 5,44]	65,5	4,6	3,51 [1,73 - 7,11]
Патология в анамнезе: признак «да»							
7	≥ 2 диагнозов, выставленных неврологом	23,6	$<0,001$	10,33 [3,2; 33,2]	90,3	10,2	12,2 [3,66 - 40,68]
8	Головные боли напряженного типа	5,88	0,015	2,36 [1,2; 4,6]	57,6	3,7	2,59 [1,24 - 5,4]
9	Реактивный панкреатит	8,16	0,004	4,5 [1,5; 13,1]	77,8	6,5	4,88 [1,62 - 14,7]
10	Хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы	5,10	0,024	5,5 [1,23; 24,5]	81,8	7,4	5,78 [1,26 - 26,46]
11	Хронические воспалительные заболевания ЛОР органов, в том числе гипертрофия миндалин	4,06	0,044	1,71 [1,04; 2,8]	41,6	2,3	1,89 [1,05 - 3,37]
12	Аллергические заболевания (все учтенные)	3,00	0,083	1,36 [0,97; 1,9]	26,5	1,3	1,54 [0,97 - 2,43]
13	Аллергическая реакция со стороны органов дыхания	6,13	0,013	2,75 [1,25; 6,02]	64,3	4,4	2,98 [1,29 - 6,89]
14	Пищевая аллергия	3,79	0,051	1,87 [1,03; 3,38]	46,5	2,7	2,02 [1,04 - 3,92]

Таблица 112 – Параклинические маркеры у ребенка

№	Признак	χ^2	p	RR 95% ДИ	EF %	ПК	OR 95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7	8
Лабораторные маркеры: признак «да»							
1	Снижение уровня ЛГ в крови (снижение ФСГ)	10,5	0,0012	12,0 [1,69; 85,2]	91,7	10,8 (10, 4)	23,0 [2,66 - 198,67]
2	Носительство аллеля A rs9939609 гена FTO (Генотип AA)	3,04	0,062	1,34 [0,98-1,83]	25,4	1,3 (1,6)	1,62 [0,97-2,68]

Продолжение таблицы 112

1	2	3	4	5	6	7	8
Признак «нет»							
3	Носительство аллеля T rs9939609 гена FTO	3,04	0,062	0,83 [0,68 – 1,01]	-20,5	-0,8	0,62 [0,37-1,03]
4	Носительство генотипа TT rs9939609 гена FTO	4,2	0,041	0,62 [0,38-0,99]	-61,2	-2,1	0,47 [0,23-0,96]
Инструментальные маркеры: Признак «да»							
5	Внутричерепная гипертензия	7,32	0,007	2,27 [1,27; 4,06]	55,9	3,6	2,99 [1,4 - 6,38]
6	Умеренные нарушения БЭА головного мозга	4,39	0,036	2,0 [1,09; 3,66]	50,0	3,0	4,00 [1,25 - 12,84]
7	Снижение кровенаполнения в бассейнах сонных артерий	10,5	0,0012	12 [1,69; 85,2]	91,7	10,7 9	23,00 [2,66 - 198,67]
8	Костный возраст опережает паспортный $\geq 2,0$ г.	5,0	0,025	7,31 [1,02; 52,3]	86,3	8,64	10,06 [1,31 - 87,67]

Таблица 113 – Генетические и метаболические маркеры у матери

№	Признак	χ^2	p	RR 95% ДИ	EF %	ПК	OR 95% ДИ
Признак «да»							
1	ИПРФ-1 < 12,0 нг/мл	9,06	0,0027	9,47 [1,38 – 64,9]	89,4	9,8	24,0 [2,57 – 223,8]
2	Адипонектин $\geq 0,5$ мкг/мл	5,46	0,020	3,13 [1,11 – 8,79]	68,0	5,0	8,67 [1,66-45,2]
3	Грелин <0,6 пг/мл	7,54	0,006	6,75 [0,98 – 46,3]	85,1	7,9	14,4 [1,46 – 137,3]
4	ИМТ матери на момент рождения ребенка >26 кг/м ²	17,0	<0,001	11,9 [1,78 – 79,4]	91,5	10,8	73,67 [6,8 – 792,5]
5	Носительство аллеля A rs9939609 гена FTO	3,37	0,06**	1,16 [0,83-1,62]	13,8	1,1	1,28 [0,73-2,25]
Признак «нет»							
6	Носительство генотипа TT rs9939609 гена FTO	5,91	0,016	2,5 [1,21 – 5,16]	60,0	-4,0	3,43 [1,34 – 8,78]

Примечание: ** – тенденция к статистической значимости

Таблица 114 – Критерии риска развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени на фоне ожирения

№	Признак	χ^2	p	RR 95% ДИ	EF %	ПК	OR 95% ДИ
1	Ожирение у отца	6,73	0,0095	3,03 [1,68-5,46]	66,9	4,8	6,08 [1,627-22,78]
2	Неполная семья	4,70	0,030	2,51 [1,42-4,44]	57,8	4,0	4,78 [1,28-17,76]
3	Гипертрофия небных миндалин	6,08	0,0137	3,25 [1,58-6,67]	69,2	5,1	6,65 [1,61-27,18]
4	Высокие темпы прибавки массы тела в первые 3 года	12,1	0,0005	4,46 [2,39-8,33]	77,5	6,4	9,66 [2,54-36,65]
5	ИМТ $\geq +3$ SD	8,65	0,0033	3,03 [1,86-4,90]	66,9	4,8	7,76 [1,93-31,30]
6	Рост $\geq +2,0$ SD	8,22	0,0041	2,95 [1,81-4,78]	66,1	4,6	7,5 [1,85-30,29]
7	Высокое АД	4,82	0,0281	2,53 [1,43-4,47]	60,5	4,0	4,84 [1,30-17,93]
8	Задержка полового развития	4,08	0,043	2,85 [1,28-6,32]	64,9	4,5	5,6 [1,27-24,86]
9	Лабораторный признак: повышение мочевой кислоты, триглицеридов, ОХС, МАУ, снижение ЛПВП	6,30	0,012	2,04 [1,57-2,65]	50,9	3,0	11,41 [1,41-91,93]

Алгоритм формирования групп риска КЭО

Ключевые прогностические факторы, включены в несколько моделей.

Модель прогноза для общего риска развития КЭО с учетом возраста детей: (до 3-х лет; с 3-х до 18 лет). Производится алгебраический подсчет прогностических коэффициентов до получения суммы больше или равно 13 баллов со знаком плюс (порог принятия решения, при котором вероятность ошибки не превышает 5%). Развитие КЭО с вероятностью 95% прогнозируют, если сумма ПК больше или равно 13 со знаком плюс. Если итоговый показатель ПК равен сумме больше или равно 12 баллов со знаком плюс, решение о включении ребенка в группу высокого

риска КЭО принимает педиатр по результатам дополнительного обследования (таблицы 115-117).

Таблица 115 – Прогноз риска развития КЭО у детей в возрасте до 3-х лет

Фактор	Есть / нет фактора	ПК	Информативность
1. Снижение уровня ИПФР-1 грудном молоке матери <12,0 нг/мл	Да	+9,8	1,38
	Нет	-4,0	0,57
2. Повышение уровня адипонектина в грудном молоке $\geq 0,5$ мкг/мл	Да	+5,0	0,61
	Нет	-4,4	0,54
3. Снижение грелина в грудном молоке <0,6 пг/мл	Да	+7,7	0,84
	Нет	-2,9	0,31
4. ИМТ матери на момент рождения ребенка ≥ 26 кг/м ²	Да	+10,8	2,09
	Нет	-7,9	1,54
5. Носительство матерью аллеля A rs9939609 гена FTO	Да	+1,1	0,05
	Нет	-2,6	0,11
6. Носительство матерью генотипа TT rs9939609 гена FTO	Да	-4,0	0,23
	Нет	+1,4	0,08

Таблица 116 – Прогноз риска развития КЭО у детей в возрасте с 3-х до 18 лет

Фактор	Есть / нет фактора	ПК	Информативность
1	2	3	4
Жалобы			
1. Жалобы на головную боль	Да	+3,9	0,28
	Нет	-2,0	0,14
2. Жалобы ребенка на повышенный аппетит	Да	+9,8	0,22
	Нет	-0,4	0,01
Наследственный анамнез			
3. Ожирение у матери	Да	+9,15	0,33
	Нет	-0,7	0,03
4. Ожирение у отца	Да	+11,2	0,46
	Нет	-0,8	0,03
5. Ожирение у двух родителей	Да	+9,8	0,14
	Нет	-0,3	0,00
6. Ожирение у родственников по линии отца	Да	+12,3	0,30
	Нет	0,0	0,01

Продолжение таблицы 116

1	2	3	4
7. Ожирение у разных родственников (с учетом всех известных родственников)	Да	+6,8	0,62
	Нет	-2,2	0,20
8. Сахарный диабет 2 типа у родственников	Да	+3,4	0,10
	Нет	-0,6	0,02
Акушерско-гинекологический анамнез матери			
9. Отягощенная беременность у матери (на фоне пиелонефрита, уреаплазмоза, затяжные, гипоксия плода, на фоне анемии, на фоне НЦД по гипертоническому типу, внутриутробной инфекции, преэклампсия второй половины беременности)	Да	-5,0	0,25
	Нет	+1,1	0,06
10. Отягощенные роды (преждевременные, затяжные, тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода, ягодичное предлежание, низкие баллы по шкале Апгар)	Да	-4,9	0,14
	Нет	+0,5	0,02
Профессия родителей			
11. Мать – индивидуальный предприниматель	Да	+8,6	0,15
	Нет	-0,3	0,01
12. Отец – индивидуальный предприниматель	Да	+6,8	0,18
	Нет	-0,5	0,01
13. Низкоквалифицированный труд матери – уборщица, дворник	Да	-3,5	0,06
	Нет	+0,3	0,01
14. Отец имеет рабочую специальность	Да	-2,2	0,09
	Нет	+1,0	0,04
15. Отец занимает руководящую должность	Да	-10,7	0,42
	Нет	+0,8	0,03
Анамнез ребенка			
16. С рождения у ребенка отмечают опережения темпов физического развития (роста и массы тела)	Да	+16,8	1,06
	Нет	-1,3	0,08
17. Опережение массы тела с 8 лет	Да	+5,1	0,06
	Нет	-0,2	0,00
18. В анамнезе ребенка диагноз: головные боли напряженного типа	Да	+3,7	0,08
	Нет	-0,4	0,01

Продолжение таблицы 116

1	2	3	4
19. В анамнезе ребенка диагноз: реактивный панкреатит	Да	+6,5	0,12
	Нет	-0,3	0,01
20. В анамнезе ребенка различные аллергические проявления со стороны органов дыхания	Да	+4,4	0,08
	Нет	-0,4	0,01
21. В анамнезе ребенка хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы	Да	+7,4	0,09
	Нет	-0,2	0,00
22. В анамнезе ребенка наличие 2-х и более неврологических диагнозов*	Да	+10,1	0,38
	Нет	-0,7	0,03
Данные осмотра			
23. Выявленное при осмотре высокое артериальное давление	Да	+13,4	0,76
	Нет	-1,1	0,06
24. Рост очень высокий (более + 2 SDS)	Да	+4,6	0,18
	Нет	-0,8	0,03
25. Стрии в пре- и пубертатном периоде	Да	+15,4	1,41
	Нет	-2,0	0,18
26. Наличие гипертрофии небных миндалин	Да	+7,1	0,26
	Нет	-0,7	0,03
27. Наличие хронического воспалительного заболевания ротоносоглотки	Да	+2,3	0,12
	Нет	-1,5	0,07
Данные лабораторного обследования			
28. Снижение в крови уровня лютеинизирующего гормона в пубертатном периоде	Да	+10,8	1,24
	Нет	-2,8	0,32
29. Снижение в крови уровня фолликулостимулирующего гормона в пубертатном периоде	Да	+10,4	1,08
	Нет	-2,5	0,26
30. Аллель А полиморфизма rs9939609 гена FTO / Генотип AA полиморфизма rs9939609 гена FTO	Да	+1,3/+1,6	0,04
	Нет	-0,8	0,02
31. Генотип TT полиморфизма rs9939609 гена FTO	Да	-2,1	0,09
	Нет	+1,2	0,05

Продолжение таблицы 116

1	2	3	4
Данные инструментального обследования			
32. Повышение эхогенности, увеличение поджелудочной железы, выявленные при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости	Да	+3,4	0,18
	Нет	-1,3	0,07
33. Внутричерепная гипертензия по данным ЭХО-ЭГ	Да	+3,6	0,18
	Нет	-1,2	0,06
34. Умеренные нарушения биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии	Да	+3,0	0,25
	Нет	-3,0	0,25

Примечание здесь и далее: * – наличие в анамнезе 2-х и более диагнозов, таких как вегетативная дисфункция, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, резидуальное поражение ЦНС, последствие черепно-мозговой травмы, астено-невротический синдром, невроз навязчивых движений (обсессивно-компульсивное расстройство), логоневроз, респираторный невроз (респираторные тики, гипервентиляционный синдром), судорожный синдром, криптогенная эпилепсия, неврозоподобный энурез

Таблица 117 – Прогностическая таблица КЭО в сочетании с МАЖБП

Фактор	Есть / нет фактора	ПК	Информативность
1. Ожирение у отца	Да	+4,8	0,49
	Нет	-3,0	0,30
2. Неполная семья	Да	+4,0	0,36
	Нет	-2,8	0,25
3. Гипертрофия небных миндалин	Да	+5,1	0,53
	Нет	-3,1	0,32
4. Высокие темпы прибавки массы тела	Да	+6,4	0,76
	Нет	-3,4	0,39
5. SDS ИМТ $\geq +3,0$	Да	+4,8	0,56
	Нет	-4,1	0,48
6. Рост очень высокий $\geq +2,0$ SD	Да	+4,6	0,54
	Нет	-4,1	0,47
7. Высокое АД	Да	+4,0	0,37
	Нет	-2,8	0,26
8. Задержка полового развития	Да	+4,5	0,44
	Нет	-3,0	0,29
9. Повышение мочевой кислоты и/или триглицеридов/ ОХС/ МАУ/ снижение ЛПВП	Да	+3,0	0,36
	Нет	-7,5	0,86

Далее была поставлена цель: создание модели прогнозирования совокупного риска развития КЭО, которая основана на оценке силы влияния каждого фактора риска с использованием ключевых показателей доказательной медицины: относительного риска (RR) и этиологической доли (EF).

На основе рассчитанных значений RR и EF была разработана классификация факторов риска по степени их вклада в развитие КЭО [16; 120; 121; 155; 205; 206; 229].

Все факторы были распределены по пяти уровням этиологической обусловленности (таблица 118).

Таблица 118 – Стратификация факторов риска развития КЭО по силе ассоциации

Категория риска	Диапазоны RR и EF	Факторы риска
1	2	3
1. Низкий	$1,0 < RR < 1,5$ EF < 33%	• Воспитание в неполной семье • Аллергические заболевания (кроме пищевой и респираторной) • Носительство аллеля А гена FTO (rs9939609)
2. Умеренный	$1,5 \leq RR < 2,0$ EF 33–50%	• Пищевая аллергия • Умеренные нарушения на ЭЭГ • Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов
3. Высокий	$2,0 \leq RR < 3,2$ EF 51–66%	• Жалобы на головную боль • СД2 у родственников • Руководящая должность матери • Головные боли напряжения в анамнезе • Высокий рост ($\geq +2$ SDS) • Респираторная аллергия • Реактивные изменения поджелудочной железы (УЗИ) • Внутричерепная гипертензия (ЭХО-ЭГ)
4. Очень высокий	$3,2 \leq RR \leq 5,0$ EF 67–80%	• Ожирение в семье родственников (кроме пупков в графе 5) • Отец – индивидуальный предприниматель • Заметное увеличение массы тела с 8 лет • Реактивный панкреатит в анамнезе • Адипонектин в грудном молоке $\geq 0,5$ мкг/мл

Продолжение таблицы 118

1	2	3
5. Максимальный	RR > 5,0 EF 81–100%	• Хронические воспалительные заболевания мочеполовых путей у матери в анамнезе¹ • Повышенный аппетит у ребенка • Ожирение у отца • Ожирение у матери • Ожирение у родственников по линии отца • Ожирение у обоих родителей • Артериальная гипертензия у родственников • Мать – индивидуальный предприниматель • Опережение темпов физического развития с рождения • Наличие двух неврологических диагнозов в анамнезе у ребенка • Наличие стрий • Артериальная гипертензия у ребенка • Снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови • Опережение костного возраста по данным рентгенологического исследования (≥ 2 лет относительно паспортного) • ИМТ матери на момент рождения ребенка > 26 кг/м² • Уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) в грудном молоке < 12,0 нг/мл • Уровень грелина в грудном молоке < 0,6 пг/мл

Малый уровень влияния ($1,0 < RR < 1,5$; EF < 33%): факторы, незначительно повышающие риск КЭО. К ним относятся социально-бытовые условия (воспитание в неполной семье), сопутствующая патология (аллергические заболевания) и генетическая предрасположенность (носительство аллеля А гена FTO).

Средний уровень влияния ($1,5 < RR < 2,0$; EF 33-50%): факторы с умеренным вкладом в развитие КЭО. В эту группу входят анамнестические данные (пищевая аллергия), данные осмотра (хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов) и результаты инструментальных исследований (умеренные нарушения на ЭЭГ).

Высокий уровень влияния ($2,0 < RR < 3,2$; EF 51-66%): факторы, существенно увеличивающие вероятность КЭО. Включают жалобы (головная боль), отягощенную наследственность по СД2, антропометрические (высокий рост) и инструментальные признаки (реактивные изменения поджелудочной железы, внутричерепная гипертензия), а также социальный статус семьи (руководящая должность матери).

Очень высокий уровень влияния ($3,2 < RR \leq 5,0$; EF 67-80%): весомые предикторы КЭО. Наиболее значимы: семейный анамнез ожирения, особенности развития (заметное увеличение массы тела с 8 лет), перенесенные заболевания (реактивный панкреатит) и биохимические маркеры раннего возраста (высокий уровень адипонектина в грудном молоке).

Практически полный уровень влияния ($RR > 5,0$; EF 81-100%): факторы максимального риска. Эта группа объединяет наиболее значимые предикторы, вклад которых в развитие КЭО крайне высок. Сюда входит отягощенная наследственность (ожирение у родителей, артериальная гипертензия у родственников), клинические симптомы у ребенка (повышенный аппетит, стрии, артериальная гипертензия, опережение костного возраста), данные анамнеза (хронические воспалительные заболевания мочеполовых путей, два неврологических диагноза) и специфические маркеры периода раннего детства (низкие уровни ИПФР-1 и грелина в грудном молоке, высокий ИМТ матери).

Данная классификация позволяет проводить интегральную оценку риска у конкретного пациента: чем больше факторов из групп высокого, очень высокого и практически полного уровня у него выявлено, тем выше совокупная вероятность развития КЭО, что требует более активных профилактических или лечебных мероприятий.

Модель прогноза по степени риска развития КЭО. На основе многомерного анализа были отобраны и ранжированы наиболее значимые независимые предикторы развития КЭО, которые были сгруппированы в несколько блоков:

Блок 1. Наследственность и семейный анамнез:

- Ожирение у отца (OR = 15,8; EF = 92,4%)

- Ожирение у матери (OR = 9,6; EF = 87,8%)
- Ожирение по линии отца (OR = 17,6; EF = 93,7%)
- Сахарный диабет 2 типа у родственников (OR = 2,5; EF = 60,0%)

Блок 2. Факторы в период раннего развития:

- Высокая скорость физического развития в первые 3 года жизни (OR = 64,3; EF = 98,0%)
- МТ при рождении ≥ 3500 г (OR = 1,8; EF = 44,0%)
- Низкий уровень грелина в грудном молоке матери ($< 0,6$ пкг/мл) – ассоциирован с риском ИзМТ к 3 годам (OR = 14,4; EF = 85,1%)
- Низкий уровень ИПФР-1 в грудном молоке ($< 12,0$ нг/мл) – ассоциирован с риском ИзМТ в 2 и 3 года (OR = 24,0; EF = 89,4%)

Блок 3. Генетические маркеры:

- Носительство аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO (генотипы А/А, А/Т) (OR = 2,4 для гомозигот)
- Носительство аллеля А полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR (OR = 2,1)
- Генотип С/С полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ (OR = 2,8)

Блок 4. Гормональные и метаболические показатели у ребенка:

- Дефицит витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) в сочетании с носительством аллеля А полиморфизма FokI гена VDR (комбинированный OR = 4,1)
- Уровень адипонектина в крови $\geq 0,5$ мкг/мл (OR = 8,67; EF = 68,0%)
- Снижение уровня ЛГ в пубертатном периоде (OR = 23,0; EF = 91,7%)

Блок 5. Клинико-анамнестические маркеры:

- Наличие стрий в препубертатном и пубертатном возрасте (OR = 55,5; EF = 97,2%)
- Опережение костного возраста на ≥ 2 года (OR = 10,0; EF = 86,3%)
- Наличие умеренных нарушений биоэлектрической активности головного мозга по данным ЭЭГ (OR = 4,0; EF = 50,0%).

На основе показателя OR (отношение шансов) с помощью логистической регрессии вычислены β -коэффициенты. Наибольший вклад ($\beta > 3,0$): ИМТ матери ≥ 26 кг/м² ($\beta = 4,30$); опережение темпов физического развития ($\beta = 4,16$); стрии в пубертате ($\beta = 4,02$). Умеренный вклад ($\beta = 2,0 - 3,0$): ожирение у родителей/родственников, артериальная гипертензия у ребенка, низкий ИПФР-1 и грелин в грудном молоке у матери. Слабый вклад ($\beta < 2,0$): аллель А гена FTO ($\beta = 0,61$), СД2 у родственников ($\beta = 0,92$).

Проведено ранжирование факторов риска по абсолютному значению β (таблицы 119).

Таблица 119 – Прогноз степени риска развития КЭО у детей

№	Прогностический фактор	β	Баллы
1	2	3	4
1. Наследственность и семейный анамнез*			
1.1	Ожирение у отца	2,763	+6
1.2	Ожирение у матери	2,269	+5
1.3	Ожирение у обоих родителей	2,333	+5
1.4	Ожирение по линии отца	2,870	+6
1.5	СД2 у родственников	0,923	+2
2. Раннее развитие и перинатальные факторы**			
2.1	Высокие темпы физического развития (рост, масса) с рождения и до 3-х лет	4,163	+3
2.2	ИМТ матери ≥ 26 кг/м ²	4,300	+3
2.3	ИПФР-1 в грудном молоке $< 12,0$ нг/мл (данные анамнеза)	3,178	+2
2.4	Грелин в грудном молоке $< 0,6$ пкг/мл (данные анамнеза)	2,667	+2

Продолжение таблицы 119

1	2	3	4
3. Генетические маркеры (при наличии данных)***			
3.1	Носительство аллеля А (генотип А/А или А/Т) rs9939609 гена FTO	0,610	+2
3.2	Носительство аллеля А полиморфизма FokI (rs2228570) гена VDR	0,741	+2
3.3	Генотип С/С полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ (OR=1,5)	1,029	+2
4. Клинико-лабораторные показатели у ребенка			
4.1	Дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл)*	1,495	+3
4.2	Наличие стрий	4,017	+3
4.3	Опережение костного возраста ≥ 2 лет	2,309	+2
4.4	Умеренные нарушения на ЭЭГ*	1,386	+2
4.5	Снижение уровня ЛГ/ФСГ в пубертате	3,135	+3
5. Факторы, снижающие риск ожирения			
5.1	Рождение от 4-х и последующих родов	-1,394	-2
5.2	Отягощенный акушерский анамнез у матери (преэклампсия, анемия, ИМВП)	-1,394	-2
Примечание: *для расчета баллов в разделе «Наследственность и семейный анамнез», а также таких факторов как: дефицит витамина D, умер.наруш на ЭЭГ – выбран минимальный значимый β среди факторов данного раздела ($\beta=0,923$). Рассчитываем по формуле ($\beta/0,923*2$), где 2 – коэффициент масштабирования. **В разделе «Раннего развития» минимальный значимый $\beta=2,667$ (грелин) Рассчитываем по формуле: ($\beta/2,667*2$). ***«Генетические маркеры» минимальный значимый $\beta=0,610$: ($\beta/0,610*2$).			

Интерпретация суммы баллов:

≤ 5 баллов: Низкий риск. Вероятность развития КЭО не превышает популяционную. Рекомендуется общий режим и стандартные профилактические осмотры;

6 – 14 баллов: Умеренный риск. Необходимо усиленное динамическое наблюдение педиатра/эндокринолога 2 раза в год, коррекция питания, обязательный контроль уровня витамина D;

15 – 22 балла: Высокий риск. Требуется активное профилактическое вмешательство: консультация детского эндокринолога, диетолога, формирование индивидуального плана питания и физической активности, мониторинг гормонального статуса и показателей липидного обмена;

≥ 23 баллов: Очень высокий риск. Высокая вероятность раннего дебюта и тяжелого течения КЭО с развитием коморбидной патологии. Показано углубленное обследование, включая генетическое тестирование (при согласии), и разработка комплексной программы долгосрочного медицинского сопровождения.

На первом этапе метод Вальда позволил выделить две большие возрастные группы детей (≤ 3 лет и > 3 -18 лет). Для удобства применения в практическом здравоохранении были разработаны три цифровые модели, охватывающие ключевые возрастные периоды риска. Модель 1 – прогноз риска развития КЭО у детей раннего возраста (0-3 лет); модель 2 – прогноз риска развития КЭО у детей дошкольного и младшего школьного возраста (3-11 лет); модель 3 – прогноз риска развития и тяжести течения КЭО у подростков (11-18 лет).

Модель 1. Алгоритм оценки риска развития КЭО у детей раннего возраста (0-3 лет). Финальные предикторы, имеющие высокую и более степень достоверности (табл. 117), вошедшие в модель:

- ИМТ матери до и в период беременности (2-3 триместр) ≥ 26 кг/м².
- Наличие ожирения у отца.
- МТ при рождении (≥ 3500 г).
- Прибавка массы тела за первые 6 месяцев > 75 -го перцентиля.
- Уровень ИПФР-1 в грудном молоке $< 12,0$ нг/мл.
- Уровень грелина в грудном молоке $< 0,6$ пкг/мл.
- Носительство генотипа АА/АТ по полиморфизму rs9939609 гена FTO.

Вероятность риска (P) рассчитывается по формуле: $P = 1 / (1 + e^{(-Z)})$, где $Z = -5,2 + (1,8 * \text{ИМТ_матери}) + (1,5 * \text{Ожирение_отца}) + (1,2 * \text{Масса тела_при_рождении}) + (1,6 * \text{Прибавка_МТ}) + (1,9 * \text{Низкий_ИПФР1_молоко}) + (1,4 * \text{Низкий_грелин_молоко}) + (1,6 * \text{FTO_риск_})$. Если носительство генотипа AA по полиморфизму rs9939609 гена FTO: $(1,6 * \text{FTO_риск_})$; если генотип AT rs9939609: $(1,1 * \text{FTO_риск_})$. Носительство генотипа TT данного полиморфизма расценивается как 0 или отсутствие риска.

Пороговое значение: при $P > 0,65$ ребенок относится к группе высокого риска. Валидация и эффективность модели: AUC=0,89 (95% ДИ: 0,84–0,94); чувствительность (Se)=84%; специфичность (Sp)=82%. Модель позволяет выявить риск до развития манифестного ожирения, на этапе первых месяцев жизни, и сфокусировать усилия на коррекции вскармливания и образа жизни в самой восприимчивой возрастной группе.

Модель 2. Алгоритм оценки риска развития КЭО у детей 3-11 лет. Проведена интеграция данных о начале малых пубертатных изменений и ранних метаболических маркеров с наследственной отягощенностью. Финальные предикторы:

- Наличие ожирения у родственников 1-й линии родства.
- Высокие темпы роста в возрасте 5-7 лет (SDS роста $> +1.5$).
- Возраст дебюта избыточной массы тела ≤ 8 лет.
- Наличие жалоб на повышенный аппетит.
- Уровень витамина D в крови < 30 нг/мл.
- Наличие стрий.

Математическая модель: $Z = -4,8 + (1,6 * \text{Наследственность}) + (1,3 * \text{Высокий_рост}) + (2,1 * \text{Ранний_дебют}) + (1,4 * \text{Повышенный_аппетит}) + (1,8 * \text{Низкий_витамин D}) + (1,5 * \text{Стрии})$. Пороговое значение: $P > 0,60$.

Валидация и эффективность модели: AUC = 0,85 (95% ДИ: 0,80–0,90); Se = 80%; Sp = 78%. Модель предназначена для использования при проведении плановых профилактических осмотров детей перед поступлением в школу и в младшем

школьном возрасте, позволяя активно выявлять детей, у которых процесс формирования КЭО уже начался.

Модель 3. Алгоритм оценки риска тяжести течения КЭО у подростков (11-18 лет). Создана комплексная модель, включающая ИГР на основе трех генетических полиморфизмов (rs9939609 гена FTO, rs266729 гена ADIPOQ, rs2228570 (FokI) гена VDR) в сочетании с развернутым метаболическим и инструментальным фенотипом. Финальные предикторы:

- ИГР ≥ 4 аллелей.
- Наличие артериальной гипертензии.
- ИМТ $\geq +3,0$ SD.
- Уровень 25(OH)D < 20 нг/мл.
- Наличие умеренных нарушений на ЭЭГ.
- Уровень мочевой кислоты > 360 мкмоль/л.

Математическая модель: $Z = -5,5 + (2,0 * \text{ИГР}) + (1,7 * \text{АГ}) + (2,2 * \text{SDS ИМТ}) + (1,5 * \text{Дефицит_витамина_D}) + (1,3 * \text{Умеренные нарушения_ЭЭГ}) + (1,6 * \text{Гиперурикемия})$.

Пороговое значение: $P > 0,70$. Валидация и эффективность модели: AUC=0,92 (95% ДИ: 0,88–0,96); Se=86%; Sp=88%. Модель позволяет спрогнозировать тяжелое течение ожирения. Это помогает определить интенсивность терапии и приоритеты в лечении (например, обязательная коррекция дефицита витамина D у носителей генотипа AA полиморфизма FokI (rs2228570) гена VDR).

6.2. Анализ вклада факторов риска в развитие конституционально-экзогенного ожирения у детей

Проведена интегральная оценка вклада различных категорий факторов в кумулятивный риск развития КЭО у обследуемой когорты детей. Анализ основан на

двух подходах: простое процентное распределение факторов по категориям и взвешивание факторов с использованием их прогностических коэффициентов (ПК), таблица 120.

Таблица 120 – Распределение по категориям факторов риска развития КЭО

Категория факторов	Распределение факторов по категориям (в % от общего числа факторов)	Суммарный вес (%) с учетом ПК	Ключевые факторы
Гормонально-метаболические	40,5% (15)	45,3% (+121,63 ПК)	Прирост МТ за год >1,0 SDS (5,2%), снижение ЛГ / ФСГ (4,1%), низкий ИПФР-1 (3,6%), низкий грелин (2,9%)
Генетические	24,3% (9)	27,8% (+74,5 ПК)	Ожирение у отца (4,2%), ожирение у матери (3,4%), rs9939609 гена FTO: аллель А, генотип АА rs9939609 (0,5-0,6%)
Внешние (средовые)	35,2% (13)	26,9% (+72,24 ПК)	Профессия родителей высококвалиф. труд-мать (3,2%), отец (2,5%), ожирение у двух родителей (3,6%)
Всего	100,0 (37 факторов)	100,0 (+268,37 ПК)	-

С точки зрения частоты встречаемости (распределение факторов по категориям в процентах от общего числа факторов), доминирующей категорией являются гормонально-метаболические факторы (40,5%, 15 наименований). Категория внешних (средовых) факторов занимает второе место (35,2%, 13 наименований). Генетические факторы составляют наименьшую долю по количеству учтенных элементов (24,3%, 9 наименований).

Взвешивание факторов с учетом их доказанной прогностической силы (суммарный вес в процентах с учетом ПК) несколько меняет картину вклада категорий. Если гормонально-метаболические факторы сохраняют позицию значимых детерминантов риска, аккумулируя 45,3% общей прогностической силы (ПК=+121,63), то генетические факторы перешли второе место, внося 27,8% в кумулятивный риск

(ПК=+74,5). Это подчеркивает значимую роль наследственной предрасположенности, в частности, носительства аллеля А гена и ожирения у родителей. Внешние (средовые) факторы, несмотря на высокую частоту встречаемости (35,2%), демонстрируют наименьший вклад в прогностическую модель (26,9%, ПК=+72,24). Это указывает на то, что хотя эти факторы распространены, их индивидуальная прогностическая сила в регрессионной модели оказалась ниже, чем у гормонально-метаболических и генетических маркеров.

Ключевыми предикторами в категории гормонально-метаболических факторов являются темпы набора МТ, а также маркеры метаболического статуса (ИПФР-1 и грелин) в грудном молоке. Интегральный анализ показывает, что первостепенное значение в раннем прогнозировании КЭО имеют ранние постнатальные метаболические маркеры (ИПФР-1, грелин) и динамика набора веса, за которыми следует генетическая предрасположенность. Внешние факторы, хотя и являются распространенными, вносят меньший вклад в прогностический вес модели. Общий кумулятивный прогностический вес, рассчитанный по модели, составил +268,37 ПК. Произведено ранжирование с учетом процента вклада каждого фактора, (таблица 121).

Таблица 121 – Ранжированный список факторов, включенных в финальную прогностическую модель риска развития КЭО у детей

Факторы риска	ПК	Процент вклада
1	2	3
1. Скорость роста с рождения >1,0 SDS	+16,8	6,3%
2. Стрии в пубертатном периоде	+15,4	5,8%
3. Высокие темпы прибавки МТ за год (прирост >1,0 SDS)	+14,0	5,2%
4. Артериальная гипертензия у ребенка	+13,4	5,0%
5. Ожирение у родственников по линии отца	+12,0	4,5%
6. Ожирение у отца	+11,2	4,2%
7. ИМТ матери на момент рождения ребенка $\geq 26 \text{ кг/м}^2$	+10,8	4,1%
8. Снижение кровенаполнения в бассейнах сонных артерий (РЭГ)	+10,8	4,1%
9. Снижение уровня ЛГ/ФСГ	+10,4	4,1%
10. Наличие в анамнезе ≥ 2 диагнозов, выставленных неврологом	+10,2	3,8%
11. ИПФР-1 < 12,0 нг/мл матери (грудное молоко)	+9,8	3,6%
12. Повышенный аппетит (более 5 порций еды в день)	+9,8	3,6%
13. Ожирение у двух родителей	+9,8	3,6%
14. Ожирение у матери	+9,2	3,4%

Продолжение таблицы 121

1	2	3
15. Костный возраст опережает паспортный $\geq 2,0\sigma$	+8,7	3,2%
16. Мать – индивидуальный предприниматель	+8,6	3,2%
17. Артериальная гипертензия у родственников	+8,5	3,1%
18. Грелин $<0,6$ пг/мл матери (грудное молоко)	+7,9	2,9%
19. Хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы	+7,4	2,7%
20. Отец – индивидуальный предприниматель	+6,8	2,5%
21. Реактивный панкреатит в анамнезе	+6,5	2,4%
22. Адипонектин $\geq 0,5$ мкг/мл матери (грудное молоко)	+5,0	1,8%
23. Высокорослость (показатель роста $\geq +2\text{SDS}$)	+4,6	1,7%
24. Задержка полового развития (клинически)	+4,5	1,6%
25. Аллергическая реакция со стороны органов дыхания в анамнезе	+4,4	1,6%
26. Головные боли напряженного типа в анамнезе	+3,7	1,4%
27. Внутрочерепная гипертензия по данным ЭХО-ЭГ	+3,6	1,4%
28. СД2 у родственников	+3,5	1,3%
29. Руководящая должность матери в государственной организации	+3,4	1,3%
30. Дислипидемия	+3,0	1,1%
31. Умеренные нарушения биоэлектрической активности ГМ (ЭЭГ)	+3,0	1,1%
32. Пищевая аллергия	+2,7	1,0%
33. Сочетание заболеваний в семье (СД2, гипертония)	+2,4	0,9%
34. Хронические воспалительные заболевания ЛОР органов	+2,3	0,9%
35. Ребенок воспитывается в неполной семье	+1,6	0,6%
36. Носительство аллеля A rs9939609 гена FTO (генотипа AA)	+1,3 (+1,6)	0,5%
37. Аллергические заболевания в анамнезе (все, кроме аллергических расстройств со стороны дыхательных путей)	+1,3	0,5%
Всего	+268,3	100,0

Для каждого фактора указан индивидуальный ПК и его относительный процентный вклад в общую прогностическую мощность модели (суммарный ПК=100%).

Наиболее мощными предикторами, обладающими максимальным весом в модели, являются факторы, связанные с ранним метаболическим статусом и аномалиями темпов роста. Выделено топ-5 факторов:

- скорость роста с рождения $>1,0$ SDS (ПК, вклад 6,3%) – является доминирующим фактором риска, что подчеркивает критическую важность контроля младенческого роста;

- стрии в пубертатном периоде (ПК, вклад 5,8%): высокий ПК этого фактора указывает на сильную связь между ранними признаками перерастяжения кожи (индикатор быстрой прибавки массы тела) и будущим КЭО;

- высокие темпы прибавки МТ за год $>1,0$ SDS (ПК, вклад 5,2%): подтверждает, что избыточная, неадекватная возрасту динамика веса является мощным предиктором;

- артериальная гипертензия у ребенка (ПК, вклад 5,0%): наличие ранней манифестации метаболических нарушений у самого ребенка;

- ожирение у родственников по линии отца (ПК, вклад 4,5%): отражает значимость «генетической нагрузки», специфичной для отцовской линии. Ожирение у родственников по линии отца (ПК=+12,0) вносит вклад в общую генетическую нагрузку, специфичную для отцовской линии, что отличает ее от нагрузки, связанной с матерью (которая может включать как генетические, так и средовые факторы, переданные через внутриутробное развитие и грудное вскармливание).

Гормонально-метаболические маркеры сохраняют высокую прогностическую силу на протяжении всего списка: ИМТ матери $\geq 26,0$ кг/м² (4,1%) находится в диапазоне первых десяти позиций рейтинга; низкий уровень ИПФР и грелина в грудном молоке (по 3,6% и 2,9% соответственно) подтверждают важность нутриентно-эндокринного статуса матери во время лактации.

Генетическая предрасположенность и факторы образа жизни распределены более равномерно: ожирение у родителей (отца: 4,2%; матери: 3,4%; обоих: 3,6%) демонстрирует устойчиво высокий вклад, подтверждая генетическую компоненту. Профессиональные факторы (мать ИП: 3,2%; отец ИП: 2,5%; мать руководящий труд: 1,3%) и социальные факторы (неполная семья: 0,6%) имеют меньшие, но статистически значимые ПК, располагаясь в нижней половине рейтинга. Носительство аллеля А и генотипа АА полиморфизма гена FTO rs9939609 имеет комбинированный вес (+1,3/+1,6) и минимальный вклад в общую модель (0,5%), что может указывать на то, что его влияние частично опосредовано другими, более сильными факторами (например, ИМТ матери или прибавкой МТ).

Ранжирование факторов по ПК демонстрирует, что биологические и метаболические переменные, обладают наивысшей прогностической силой для определения риска развития КЭО у детей. Модель позволяет сфокусировать профилактические и коррекционные мероприятия на этих критических точках воздействия.

С помощью логистической регрессии проведен анализ взаимодействий между факторами. Были выявлены значимые взаимодействия: социальные-метаболические – дети, родители которых заняты индивидуальным предпринимательством, в 2 раза чаще имели повышенный аппетит ($OR=2,1$, $p=0,03$) и возрастные эффекты – гормональные факторы более значимы для подростков ($p<0,01$). Модель объясняет 68,0% дисперсии ($p<0,001$). Наибольшие OR продемонстрировало ожирение у отца: $OR=4,2$ (95% ДИ 2,1-8,3), снижение ЛГ: $OR=3,8$ (95% ДИ 2,0-7,1). ROC-анализ: $AUC=0,81$ (95% ДИ 0,76-0,86).

Установлены лучшие предикторы КЭО: стрии ($AUC=0,72$), высокое АД ($AUC=0,69$). Анализ чувствительности модели выявил наибольшую стабильность у генетических факторов ($SD=0,03$), что можно использовать при долгосрочных прогнозах риска ожирения.

Проведенное исследование позволило количественно оценить вклад различных факторов риска в развитие КЭО у детей. На основании комплексного анализа установлено, что с учетом доказанной прогностической силы гормонально-метаболические факторы вносят наибольший вклад – 45,3%, далее следует вклад генетических факторов риска – 27,8%, затем внешних (средовых) – 26,9%. Выявлены важные взаимодействия факторов риска. Так, социальный статус родителей влияет на пищевое поведение детей, а также играет роль возрастная динамика значимости факторов – гормональные факторы больше значимы у подростков.

Полученные результаты позволяют разработать персонализированные алгоритмы профилактики и раннего выявления КЭО у детей с учетом индивидуального профиля факторов риска.

6.3. Примеры построения некоторых прогностических моделей

Клинический пример № 1. Девочка С., 10 лет.

Основа прогноза: жалобы на избыточную массу тела, головные боли (+3,9), стрии на коже, частые ОРВИ.

Ранний возраст: неврологические нарушения (ГИЭ, гидроцефальный синдром, астено-невротический синдром) (-0,2).

В анамнезе – реактивный панкреатит (+6,5). Прибавка в массе тела за последний год составила 10 кг. (+10,1).

Объективный осмотр. Антропометрия: рост 143 см (+0,67 SDS), вес 75 кг (ИМТ 36,7 кг/м², SDS ИМТ $\geq 4,0$). Гипоталамические стигмы: «климактерический горбик», стрии (+15,4). АД: 140/80 - 90/50 мм рт.ст. (+13,4).

ЛОР-статус: гипертрофия миндалин 1-2 ст. (+7,1).

Инструментальные и лабораторные данные:

УЗИ щитовидной железы: объем 7,6 см³ (N=4,5) (-0,6).

УЗИ поджелудочной железы: увеличена, диффузно-неоднородной структуры (+3,4).

Биохимия: нормальный липидный и углеводный профили (-2,4).

Генетика: носительство генотипа AA полиморфизма rs9939609 гена FTO (+1,6).

МРТ головного мозга: легкая наружная гидроцефалия.

Таблица 122 – Прогностическая реализация КЭО у ребенка А., 10 лет

Фактор	Величина ПК
1	2
1. Наличие жалоб на головную боль	+3,90
2. Отсутствие жалоб ребенка на повышенный аппетит	-0,40
3. Наличие в анамнезе ребенка диагноза реактивный панкреатит	+6,50
4. Отсутствие в анамнезе ребенка различные аллергические проявления со стороны органов дыхания	-0,40
5. Отсутствие в анамнезе ребенка воспалительные заболевания мочеполовой системы	-0,20
6. Наличие в анамнезе ребенка 2-х и более неврологических диагнозов*	+10,1
7. Наличие выявленного при осмотре высокого артериального давления	+13,4
8. Отсутствие высокого роста	-0,80
9. Наличие стрий	+15,4

Продолжение таблицы 122

1	2
10. Наличие гипертрофии небных миндалин	+7,10
11. Отсутствие повышения уровня креатинина крови ≥ 120 мкмоль/л	-0,70
12. Отсутствие плоской сахарной кривой	-0,50
13. Отсутствие нарушенной гликемии натощак	-0,30
14. Отсутствие повышения общего холестерина крови	-2,40
15. Отсутствие уменьшения размеров щитовидной железы	-0,60
16. Отсутствие изменений со стороны репродуктивной сферы, выявленные при ультразвуковом исследовании органов малого таза и тестикул	-5,10
17. Наличие повышения эхогенности, увеличения поджелудочной железы, выявленные при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости	+3,40
24. Отсутствие внутричерепной гипертензии по данным эхоэнцефалографии	-1,20
25. Наличие генотип АА полиморфизма гена FTO rs9939609	+1,60
Всего	+48,8

Прогноз реализации развития КЭО: учитывая набор клинико-анамнестических данных, у ребенка А. с вероятностью 95,0% существовал риск развития КЭО. Суммарный ПК составил +48,8 (таблица 122).

Реально: У ребенка с раннего возраста отягощенный преморбидный фон по неврологическим заболеваниям, в 7-летнем возрасте появились стрии, головная боль, повышение АД.

В 10 лет был выставлен диагноз: морбидное ожирение. ИМТ 36,7 кг/м² (SDS ИМТ $\geq 4,0$).

Клинический пример № 2. Девочка С., 16 лет.

Основа прогноза: жалобы на избыточную массу тела (ИМТ 27,1 кг/м², SDS +2,5), аменорею в течение 9 месяцев (+7,5), головные боли (+3,9), повышенную утомляемость.

Анамнез: увеличение массы тела, но без ожирения, отмечает с поступлением в школу – с 7-8 лет (+5,1), тогда же стали беспокоить головные боли. Семейный анамнез не отягощен (-0,6/-0,7/-0,8/-2,2).

Осмотр: рост 162 см (SDS=0), вес 71 кг. АД 110/60 мм рт.ст (-1,1). Вторичные половые признаки по Таннер 5.

Лабораторные и инструментальные данные: холестерин 5,7 ммоль/л ($N \leq 5,2$) (+3,0), триглицериды 3,08 ммоль/л ($N < 1,7$). Гормоны: ЛГ 3,2 мМЕ/мл (-2,8), ФСГ 4,7 мМЕ/мл, ТТГ 1,8 мкМЕ/мл (в норме)(-1,4). УЗИ щитовидной железы: гипоплазия без гипотиреоза (2,5 см³) (+11,9). УЗИ малого таза: матка и яичники соответствуют 12-13 годам (+3,6). ЭХО-ЭГ: признаки ВЧГ (+3,6). Генетика: носительство аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO (+1,3).

Таблица 123 – Прогностическая реализация КЭО у девочки С., 16 лет

Фактор	Величина ПК
1. Наличие жалоб на головную боль	+3,90
2. Отсутствие жалоб на повышение артериального давления	-1,80
3. Отсутствие жалоб ребенка на повышенный аппетит	-0,40
4. Наличие нарушения менструального цикла	+7,50
5. Отсутствие ожирения у матери	-0,70
6. Отсутствие ожирения у отца	-0,80
7. Отсутствие ожирения у родственников по линии отца	-0,08
8. Отсутствие ожирения у родственников	-2,20
9. Отсутствие сахарного диабета 2 типа у родственников	-0,60
10. Отсутствие преждевременных родов	+0,30
11. Наличие опережения массы тела с 7-8 лет	+5,10
12. Отсутствие в анамнезе ребенка диагноза: головные боли напряженного типа	-0,40
13. Отсутствие в анамнезе ребенка диагноза: реактивный панкреатит	-0,30
14. Отсутствие в анамнезе ребенка различных аллергических проявлений со стороны органов дыхания	-0,40
15. Отсутствие в анамнезе ребенка воспалительных заболеваний мочеполовой системы	-0,20
16. Отсутствие в анамнезе ребенка сочетания 2-х и более неврологических диагнозов*	-0,70
17. Отсутствие выявления при осмотре высокого артериального давления	-1,10
18. Отсутствие высокого роста ($> + 2$ SDS)	-0,80
19. Отсутствие стрий	-2,00
20. Отсутствие гипертрофии небных миндалин	-0,70
21. Отсутствие хронического воспалительного заболевания ротоносоглотки	-1,50
22. Отсутствие снижения в крови уровня лютеинизирующего гормона	-2,80
23. Отсутствие повышения уровня креатинина крови ≥ 120 мкмоль/л	-0,70
24. Отсутствие плоской сахарной кривой	-0,50
25. Отсутствие нарушенной гликемии натощак	-0,30
26. Наличие повышения общего холестерина крови	+3,00
27. Отсутствие повышения уровня тиреотропного гормона крови (лабораторный гипотиреоз)	-1,40
28. Наличие размеров щитовидной железы меньше возрастной нормы (без гипотиреоза)	+11,9
29. Наличие изменений со стороны репродуктивной сферы, выявленные при ультразвуковом исследовании органов малого таза и тестикул	+3,60
30. Наличие внутричерепной гипертензии по данным эхоэнцефалографии	+3,60
31. Наличие аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO	+1,3
Всего	+19,82

Прогноз реализации развития КЭО: у девочки С. с вероятностью 95,0% существовал риск развития КЭО. Суммарный ПК составил +19,82 (таблица 123).

Реально: У девочки опережение массы тела с 7-8 лет, головные боли, признаки внутричерепной гипертензии, нарушение менструального цикла, повышение общего холестерина.

В 16 лет был выставлен диагноз: конституционально-экзогенное ожирение 1 степени. ИМТ 27,1 кг/м² (SDS ИМТ= +2,5).

Клинический пример № 3. Прогноз для новорожденного ребенка женщины Б.

Основа прогноза: *Женщин встала на «Д» учет по беременности в 5 недель в женской консультации г. Астрахани.*

На момент родов срок беременности 37 недель.

Наследственный анамнез отягощен по ожирению.

Образование: среднее специальное. Семейное положение: замужем. Профессиональных вредностей нет. Вредных привычек нет.

Перенесенные заболевания матери: ветряная оспа, хронический пиелонефрит, ВСД по смешанному типу, хронический гастрит. Варикозная болезнь нижних конечностей. Выкидышей, аборт не было.

Рост = 170 см. МТ = 100 кг. ИМТ= 34,6 кг/м² (+10,8).

Результаты исследования грудного молока на гормоны: ИПФР-1 =11,2 нг/мл (+9,8), адипонектин=0,52 мкг/мл (+5,0), грелин=0,44 пг/мл (+7,7).

Генетика: носительство полиморфизма гена FTO: генотип ТТ (-4,0).

Для оценки прогноза применялся метод Вальда (таблица 124).

Таблица 124 – Прогностическая реализация КЭО для ребенка женщины Б.

Фактор	Величина ПК
1. Наличие снижения уровня ИПФР-1 грудном молоке матери <12,0 нг/мл	+9,8
2. Наличие повышения уровня АДИПОНЕКТИНА в грудном молоке $\geq 0,5$ мкг/мл	+5,0
3. Наличие снижения ГРЕЛИНА в грудном молоке <0,6 пг/мл	+7,7
4. Наличие ИМТ матери на момент рождения ребенка >26кг/м ²	+10,8
5. Носительство матерью генотипа ТТ rs9939609 гена FTO	-4,0
Всего	+29,3

Прогноз реализации развития ИзМТ: у ребенка с вероятностью 95,0% риск развития КЭО. Суммарный ПК составил +29,3 (таблица 124).

Реально: Ребенок этой матери в 6 месяцев жизни имел ускоренный рост, а в 3 года жизни – ожирение (рост=98 см, МТ=17,850 г., ИМТ=18,5 кг/м², SDS ИМТ=+2,0 – ожирение I степени).

Клинический пример № 4. Девочка М., 15 лет.

Основа прогноза: Жалобы на повышенную МТ, отсутствие менструаций в течение года.

Анамнез заболевания: интенсивно прибавляет в МТ в течение 2-х лет, за последний год прибавила 10 кг (+6,4).

Семейный анамнез отягощен по ожирению у отца (+4,8). Семья неполная. Воспитывается одной матерью (+4,0).

Данные осмотра: Рост = 180см (>+2,0 SD) (+4,6), МТ = 90кг (долженствующая МТ 68 кг). ИМТ=27,78 кг/м². SDS ИМТ=+1,73 – избыточная масса тела (-4,1). Гипертрофия небных миндалин III степени (+5,1). АД – 150/90 мм.рт.ст (+4,0). Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги справа, пузырьная симптоматика отрицательная.

Биохимическое исследование крови: билирубин – 5,18 мкмоль/л, тимоловая проба – 1 ед., АСТ – 0,40 мккат/л (норма до 0,42), холестерин – 5,9 ммоль/л (норма до 5,17), ЛПГ – 0,1 мМЕ/мл (нижняя граница нормы, норма 0,10-4,1), ФСТГ – 4,6 мМЕ/мл (норма 2,4-12,6). Глюкоза крови натощак – 5,4 ммоль/л, через 2 час после еды – 4,2 ммоль/л. ЛПВП – 0,9 ммоль/л (снижены), ЛПНП – 1,8 ммоль/л (норма), мочева кислота – 187 мкмоль/л (норма), триглицериды – 3,08 ммоль/л (повышены, норма менее 1,7 ммоль/л) (+3,0), бета липопротеиды- 2,69 ммоль/л (норма).

*УЗИ малого таза: Матка расположена срединно, правильной формы, с ровными контурами. Структура миометрия однородная. Угол между телом и шейкой выражен слабо, открыт кпереди. Размеры матки 3,1*1,4*2,1 см. Эндометрий 0,5см. Яичники левый -2,1*1,2*1,6см, правый 2,3*1,5*1,7см Фолликулярный аппарат не выражен. Размеры матки и яичников соответствуют 12-13 годам (+4,5).*

УЗИ брюшной полости: поджелудочная железа диффузно-неоднородная, сниженной эхогенности, печень не увеличена, однородной структуры.

Для оценки прогноза применялся метод Вальда (таблица 125).

Таблица 125 – Прогностическая реализация КЭО в сочетании с МАЖБП у девочки М., 15 лет

Фактор	Величина ПК
1. Наличие ожирения у отца	+4,8
2. Отсутствие неполной семьи	+4,0
3. Гипертрофия небных миндалин	+5,1
4. Высокие темпы прибавки массы тела (> 7 кг/год для девочек и 8 кг/год для мальчиков в пубертате)	+6,4
5. ИМТ $\geq +3$ SD	-4,1
6. Рост $\geq +2$ SD	+4,6
7. Высокое АД	+4,0
8. Задержка полового развития	+4,5
9. Лабораторный признак: повышение мочевой кислоты, триглицеридов, ОХС, МАУ снижение ЛПВП	+3,0
Всего	32,3

Прогноз реализации развития КЭО: у девочки М. с вероятностью 95,0% существовал риск развития МАЖБП. Суммарный ПК составил +32,3 (табл. 125).

Реально: Осмотр через год показал, что, несмотря на стабилизацию массы тела, появилось повышение АСТ – 0,50 мккат/л (норма до 0,42), пальпаторное увеличение печени (+1,5 см из-под правого подреберья), изменение ее ультразвуковой структуры (диффузно-неоднородная), обеднение сосудистого рисунка, описанного как стеатоз печени. Выставлен диагноз: Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Примеры прогноза детей, у которых оценивался генетический статус, на основе логистической регрессии:

Клинический пример № 5. Ребенок (мальчик) 3 месяцев на осмотре.

Основа прогноза: ИМТ матери = 28 кг/м² (да = 1), ожирение у отца (да = 1), масса при рождении = 3900 г (≥ 3500 г, да = 1), прибавка МТ = 45 г/день (выше нормы = 1), низкий ИПФР1 = 1, низкий грелин = 1, носительство генотипа АА по полиморфизму rs9939609 гена FTO = 1.

Математическая модель: $Z = -5,2 + (1,8 * \text{ИМТ_матери}) + (1,5 * \text{Ожирение_отца}) + (1,2 * \text{Масса тела_при_рождении}) + (1,6 * \text{Прибавка_МТ}) + (1,9 * \text{Низкий_ИПФР1_молоко}) + (1,4 * \text{Низкий_грелин_молоко}) + (1,6 * \text{FTO_риск})$.

Расчет: $Z = -5,2 + (1,8 \times 1) + (1,5 \times 1) + (1,2 \times 1) + (1,6 \times 1) + (1,9 \times 1) + (1,4 \times 1) + (1,6 \times 1)$;

$Z = -5,2 + 1,8 + 1,5 + 1,2 + 1,6 + 1,9 + 1,4 + 1,6 = 5,8$;

Расчет вероятности: $P = 1 / (1 + e^{(-5,8)}) \approx 0,997 \approx 1,0$.

Прогноз реализации развития КЭО: $P > 0,65$ - ребенок в группе высокого риска развития КЭО. Вероятность развития КЭО у этого ребенка составила 100,0%.

Реально: В возрасте 3-х лет (36 мес.) МТ = 17,8 кг, Рост = 87,0 см. ИМТ = 23,5 кг/м² (резко повышен). Z-оценка/SDS = +5,6 SD (выраженное превышение), что свидетельствует о тяжелом ожирении.

Клинический пример № 6. Девочка, 9 лет.

Основа прогноза: у ребенка нет жалоб, но при осмотре обнаружены стрии, стала прибавлять в МТ (ранее была пониженного питания, +7 кг за последний год).

В семейном анамнезе — у матери и бабушки есть ожирение.

Объективные данные: Рост: 132,0 см, SDS роста +1,6 (выше +1,5, значит, высокий темп роста). МТ 28,0 кг (SDS=0). Возраст дебюта быстрого увеличения массы тела: 7 лет (≤ 8 лет). Уровень витамина D 29 нг/мл (ниже порога 30, но можно считать близким к нему) (таблица 126).

Таблица 126 – Анализ модели для клинического примера № 6

Предиктор	Значение	Балл (1 или 0)
Наследственность (ожирение у родственников 1-й линии)	Есть	1
Рост $> +1,5$ SD	Да	1
Ранний дебют (≤ 8 лет)	Да	1
Повышенный аппетит	Нет	0
Снижение витамина D (<30 нг/мл)	Нет (незнач. снижен)	0
Стрии	Есть	1

Математическая модель: $Z = -4,8 + (1,6 * \text{Наследственность}) + (1,3 * \text{Высокий_рост}) + (2,1 * \text{Ранний_дебют}) + (1,4 * \text{Повышенный_аппетит}) + (1,8 * \text{Низкий_витамин D}) + (1,5 * \text{Стрии})$.

Расчет: $Z = -4,8 + (1,61) + (1,31) + (2,11) + (1,40) + (1,80) + (1,51)$;
 $Z = -4,8 + 1,6 + 1,3 + 2,1 + 0 + 0 + 1,5 = -4,8 + 6,5 = 1,7$

Расчет вероятности: $P = 1 / (1 + e^{(-Z)}) = 1 / (1 + e^{(-1,7)}) \approx 1 / (1 + 0,183) = 0,845$.

Прогноз реализации развития КЭО: $P > 0,65$ – ребенок в группе высокого риска развития КЭО. Вероятность развития КЭО у этого ребенка составила 84,5%.

Реально: В возрасте 12,0 лет физическое развитие составило: рост 160 см (+1,86 SD), масса 58 кг (+3,2SD). Конституционально-экзогенное ожирение I степени.

Клинический пример № 7. Мальчик, 15 лет.

Основа прогноза: *плановый осмотр. Жалобы отсутствуют, но в анамнезе — у родственников есть случаи ожирения и гипертензии.*

Объективные данные. ИГР: по генетическому анализу выявлено 5 аллелей, что превышает порог ≥ 4 . Артериальное давление: 135/85 мм рт. ст. при неоднократном исследовании в течение 2-х недель, что соответствует гипертензии. SDS ИМТ=+2,0. Уровень 25(ОН)D: 15 нг/мл (дефицит, < 20 нг/мл). ЭЭГ: выявлены умеренные нарушения. Мочевая кислота: 400 мкмоль/л (> 360 мкмоль/л).

Математическая модель: $Z = -5,5 + (2,0 * \text{ИГР}) + (1,7 * \text{АГ}) + (2,2 * \text{SDS ИМТ}) + (1,5 * \text{Дефицит_витамина_D}) + (1,3 * \text{Умеренные нарушения_ЭЭГ}) + (1,6 * \text{Гиперурикемия})$.

$Z = -5,5 + (2 * 5) + (1,7 * 1) + (2,2 * 2,0) + (1,5 * 1) + (1,3 * 1) + (1,6 * 1) = -5,5 + 10 + 1,7 + 4,4 + 1,5 + 1,3 + 1,6 = 15,0$.

Расчет вероятности: $P = 1 / (1 + e^{(-Z)}) = 1 / (1 + e^{(-15,0)}) \approx 0,999 \approx 1$.

Прогноз реализации тяжелой формы ожирения: $P > 0,7$. Вероятность тяжелого течения КЭО у этого подростка очень высокая – по данным логистической регрессии – 100%.

Реально: В возрасте 17 лет у пациента развилось морбидное ожирение, МС, МАЖБП.

Клинический пример № 8. Мальчик 8 лет

Основа прогноза: *пациент с конституционально-экзогенным ожирением. МТ – 40 кг, рост: 130 см (SDS ИМТ =+3,2), генотип FTO-TT + VDR-AA, уровень D = 18 нг/мл (дефицит): Целевой уровень: 30 нг/мл.*

Базовая лечебная доза: Доза (МЕ/сут) = (Целевой уровень – Текущий уровень) × МТ (кг) × 2,5, где коэффициент 2,5 основан на эмпирических данных о фармакокинетике холекальциферола у детей.

$40 \text{ кг} \times 2,5 \times (30-18) = 1200 \text{ МЕ}$.

Поправки: FTO-TT: $1200 \times 1,2$ (или +20,0%) = 1440 МЕ. Контроль уровня витамина D через 3 месяца.

6.4. Валидизация разработанных прогностических моделей

С целью оценки качества созданных математических моделей прогнозирования риска развития КЭО нами была проведена проверка достоверности модели на контрольных выборках. Данные выборки составили пациенты, проходившие обследование в ДГП №4 г. Астрахани в 2020-2025 гг., и не являющиеся участниками основного исследования.

Из 186-и (100 %) пациентов основной группы «строго+» результаты получены у 58-и пациентов (31,2%), «ложно-» (спрогнозировано отсутствие наступления КЭО, реально – наступило КЭО) – у 5-и пациентов (2,7%).

«Строго -» результаты получены у 118-х пациентов (63,4%), «ложно +» (спрогнозировано наступление КЭО, реально – отсутствие КЭО) результаты получены у 5-и пациентов (2,7%).

Таким образом, правильно было распознано 176 случаев, что составило 94,6%.

Диагностическая чувствительность (ДЧ) разработанной прогностической модели составила 92,0%. Диагностическая специфичность (ДС) – 95,9%. Диагностическая эффективность (ДЭ) – 94,6%. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) составила 92,0%. Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 95,9%.

Валидизацию алгоритма прогнозирования развития КЭО у детей проводили на 20 больных КЭО, составивших контрольную выборку.

Из 20-и (100 %) пациентов, отобранных для наблюдения «строго+» результаты получены у 4-х пациентов (20,0%), «ложно-» (спрогнозировано отсутствие наступления КЭО, реально – наступило КЭО) результаты – у 1-го пациента (5,0%).

«Строго -» результаты получены у 13 пациентов (65,0%), «ложно +» (спрогнозировано наступление КЭО, реально – отсутствие КЭО) – у 2-х пациентов (10,0%).

Таким образом, правильно было распознано 17 случаев, что составило 85,0%. ДЧ разработанной прогностической модели составила 80,0%. ДС – 86,7%. ДЭ – 85,0%. ПЦПР 66,7%. ПЦОР – 92,9% (таблица 127).

Таблица 127 – Сопоставление показателей эффективности прогностической модели у детей с КЭО – участников исследования и лиц контрольной выборки

Показатель	КЭО (участники исследования)	КЭО (контрольная выборка)
ДЧ, %	92,0	80,0
ДС, %	95,9	86,7
ДЭ, %	94,6	85,0
ПЦПР, %	92,0	66,7
ПЦОР, %	95,9	92,9

Как следует из таблицы 127, результаты, полученные в контрольной выборке больных КЭО, были идентичны результатам, полученным в наблюдаемой нами группе больных КЭО, что свидетельствует о жизнеспособности модели.

Мы проанализировали результаты 24-месячного наблюдения за потомством матерей с КЭО и сопоставили их с результатами, спрогнозированными при помощи разработанного алгоритма.

Из 100-а (100 %) детей (потомства матерей с КЭО) в нашем исследовании «строго+» результаты получены у 14-и пациентов (14,0%), «ложно-» (спрогнозировано отсутствие наступления ИзМТ/ожирения у потомства, реально – наступила ИзМТ/ожирение) результаты – у 4-х пациентов (4,0%).

«Строго -» результаты получены у 79-и детей (79,0%), «ложно +» (спрогнозировано наступление ИзМТ/ожирения, реально – отсутствие ИзМТ/ожирения) результаты получены у 3-х пациентов (3,0%).

Таким образом, правильно было распознано 93 случая, что составило 93,0%.

ДЧ разработанной прогностической модели составила 77,8%. ДС – 96,3%. ДЭ – 93,8%. ПЦПР составила 82,3%. ПЦОР – 95,2%.

Валидизацию алгоритма прогнозирования развития ИзМТ/ожирения у потомства матерей с КЭО проводили на 19 детях, составивших контрольную выборку.

Из 19-и (100 %) детей, отобранных для наблюдения «строго+» результаты получены у 4-х пациентов (21,1%), «ложно-» (спрогнозировано отсутствие наступление ИзМТ/ожирения, реально – наступила ИзМТ/ожирение) результаты – у 1-го пациента (5,2%).

«Строго -» результаты получены у 12 пациентов (63,2%), «ложно +» (спрогнозировано наступление ИзМТ, реально – отсутствие ИзМТ/ожирение) – у 2-х пациентов (10,5%).

Таким образом, правильно было распознано 16 случаев, что составило 84,2%.

ДЧ разработанной прогностической модели составила 80,0%. ДС – 85,7%. ДЭ – 84,2%. ПЦПР 66,7%. ПЦОР – 92,3% (таблица 128).

Таблица 128 – Сопоставление показателей эффективности прогностической модели у детей с ИзМТ+ожирение (потомства матерей с КЭО) – участников исследования и лиц контрольной выборки

Показатель	ИзМТ/ожирение (участники исследования)	ИзМТ/ожирение (контрольная выборка)
ДЧ, %	77,8	80,0
ДС, %	96,3	85,7
ДЭ, %	93,8	84,2
ПЦПР, %	82,3	66,7
ПЦОР, %	95,2	92,3

Как следует из таблицы 128, результаты, полученные в контрольной выборке детей раннего возраста с ИзМТ/ожирением, были идентичны результатам, полученным в наблюдаемой нами группе детей раннего возраста с ИзМТ/ожирением, что свидетельствует о жизнеспособности модели.

Мы проанализировали результаты детей с КЭО+МАЖБП и сопоставили их с результатами, спрогнозированными при помощи разработанного алгоритма.

Из 10-и (100 %) детей КЭО+МАЖБП в нашем исследовании «строго+» результаты получены 1 пациента (10,0%), «ложно-» (спрогнозировано отсутствие наступления МАЖБП, реально – наступила МАЖБП) результаты– 0 пациента (0%). «Строго -» результаты получены у 8-и детей (80,0%), «ложно +» (спрогнозировано наступление МАЖБП, реально – отсутствие МАЖБП) результаты получены у 1 пациента (10,0%). Таким образом, правильно было распознано 9 случаев, что составило 90,0%. ДЧ разработанной прогностической модели составила 100,0%. ДС – 88,8%. ДЭ – 90,0%. ПЦПР составила 50,0%. ПЦОР – 100,0%.

Валидизацию алгоритма прогнозирования развития КЭО+МАЖБП проводили на 10 детях, составивших контрольную выборку. Из 10-и (100 %) детей КЭО+МАЖБП в нашем исследовании «строго+» результаты получены 1 пациента (10,0%), «ложно-» (спрогнозировано отсутствие наступления МАЖБП, реально – наступила МАЖБП) результаты– 0 пациента (0%). «Строго -» результаты получены у 8-и детей (80,0%), «ложно +» (спрогнозировано наступление МАЖБП, реально – отсутствие МАЖБП) результаты получены у 1 пациента (10,0%). Таким образом, правильно было распознано 9 случаев, что составило 90,0%. ДЧ разработанной прогностической модели составила 100,0%. ДС – 88,8%. ДЭ – 90,0%. ПЦПР составила 50,0%. ПЦОР – 100,0% (таблица 129).

Таблица 129 – Сопоставление показателей эффективности прогностической модели КЭО+МАЖБ – участников исследования и лиц контрольной выборки

Показатель	КЭО+МАЖБП (участники исследования)	КЭО+МАЖБП (контрольная выборка)
ДЧ, %	100,0	100,0
ДС, %	88,8	88,8
ДЭ, %	90,0	90,0
ПЦПР, %	50,0	50,0
ПЦОР, %	100,0	100,0

Как следует из таблицы 129, результаты, полученные в контрольной выборке детей с НАЖБ, были идентичны результатам, полученным в наблюдаемой нами группе детей с НАЖБ, что свидетельствует о реальности модели.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема прогнозирования риска развития КЭО у детей сохраняет высокую актуальность, что связано с ростом распространенности ожирения в педиатрической популяции и его долгосрочными последствиями. Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых КЭО, большинство работ ограничено изучением единичных нозологических форм, отдельных возрастных групп или узкого спектра факторов риска.

Так, в ряде исследований предпринимались попытки разработки предиктивных моделей с использованием методов машинного обучения. В частности, в панельном исследовании корейских детей [435] была создана модель прогнозирования ожирения у детей 10 лет на основе анализа десяти факторов, включая антропометрические, поведенческие и социально-демографические показатели. Однако ее точность составила лишь 76%, а применение специализированного статистического инструментария (LASSO-регрессия с использованием пакета R glmnet) ограничивает возможность широкого внедрения в клиническую практику. Другие исследования направлены на выявление биомаркеров риска ожирения, например, исследование уровня пронеуротензина 1-117 [228]. Однако метод имеет существенные ограничения, включая техническую сложность иммуноанализа и отсутствие комплексной оценки факторов риска.

Продольные исследования, например, работа, проведенная в сельских районах США [475], раскрывают роль социальных детерминант в развитии ожирения, однако их выводы могут быть экстраполированы на городское население очень ограничено. Популяционные исследования, основанные на данных антенатального и раннего постнатального периодов [592], также обладают ограничениями, связанными со сложностью статистических методов и отсутствием преемственности в ди-

намическом наблюдении. В узконаправленных исследованиях клиническая значимость может снижаться из-за недостаточной информативности отдельных показателей и сложности их интерпретации [227].

Таким образом, существующие подходы не обеспечивают достаточной точности и практической применимости для раннего выявления детей с высоким риском КЭО. Вместе с тем, своевременное прогнозирование, начиная с рождения, является ключевым условием эффективной первичной профилактики.

Разработка многофакторной модели прогнозирования КЭО с учетом клинических, метаболических, гормональных и генетических маркеров позволит оптимизировать раннее выявление детей группы риска. Это особенно актуально в контексте глобального роста заболеваемости детским ожирением и его последствий, включая раннее развитие коморбидных патологий: СД2, дислипидемии, ССЗ и НАЖБП (МАЗБП).

Для изучения факторов риска КЭО было проведено обследование трех групп пациентов: дети 0–18 лет с ИзМТ и КЭО (клиническая и параклиническая часть исследования); матери с ИзМТ/КЭО и их дети в первые 3 года жизни; дети школьного возраста с КЭО. Контрольные группы включали детей 1-2 групп здоровья соответствующих возрастных категорий.

На первом этапе исследования проанализированы перинатальные, наследственные и социальные факторы риска развития КЭО, клинические проявления ИзМТ и КЭО, включая коморбидную патологию, затем катамнез детей раннего возраста, рождённых от матерей с ИзМТ/КЭО, уровни гормонов грудного молока (ИПФР-1, адипонектин, лептин, грелин) и носительство полиморфизма rs9939609 гена FTO матерями. У детей школьного возраста исследованы генетические маркеры (полиморфизмы: rs9939609 гена FTO, rs266729 гена ADIPOQ, rs2228570 (FokI) гена VDR и биохимические показатели (25(OH)D, ИПФР-1).

В нашем исследовании выявлены следующие закономерности: во всех случаях рождения детей у матерей с 5-9 беременностями и 4+ родами отсутствовали случаи ожирения у потомства. Отягощенный акушерский анамнез (осложненная

беременность и роды) ассоциировался со статистически значимо более низкой частотой развития ожирения у детей. Контрольная группа характеризовалась отсутствием избыточной массы тела у матерей и отсутствием отягощенной наследственности по ожирению. Результаты согласуются с данными Пестриковой Т.Ю. (2019), продемонстрировавшей, что при дефиците массы тела у беременных регистрируются высокая частота акушерских осложнений (гипоксия плода, плацентарная недостаточность) и оперативного родоразрешения (33,3% случаев кесарева сечения). Эти данные позволяют объяснить выявленную в нашем исследовании обратную зависимость между частотой акушерской патологии и риском развития ожирения у детей в группе КЭО [180].

В группе детей контроля отягощенный семейный анамнез по ожирению, АГ, СД1, СД2 и бронхиальной астме регистрировался в 2 раза реже по сравнению с детьми с КЭО: 45,8% детей с КЭО имели родственников с ожирением. Наибольшая частота ожирения отмечалась среди родственников по отцовской линии - 10,7% (контроль - 0,6%; $p < 0,001$), что в 2,5 раза чаще, чем по линии матери (4,2%; $p = 0,038$).

В основной и контрольной группах зафиксированы случаи, когда оба родителя страдали ожирением - 6,6% (контроль - 0,6%; $p = 0,005$). Распространенность ИзМТ/ожирения у матерей и отцов основной группы была сопоставима (16,7% и 17,9% соответственно). Артериальная гипертензия встречалась в 8 раз чаще у родственников детей с КЭО (4,8% против 0,6%); СД2 диагностирован у 20,8% родственников детей с КЭО (контроль - 9,5%, $p = 0,009$). Полученные данные подтверждают значительное влияние наследственного фактора на развитие ожирения у детей, что согласуется с результатами других исследователей. При этом отмечаются некоторые различия в структуре наследственной отягощенности между нашим исследованием и литературными данными. Так, согласно исследованию Красноперовой О.И. (2013) 78,2% детей с ожирением имели близких родственников с ожирением, у 55,44% - один из родителей с избыточной массой тела (преимущественно

матери), 35,64% родственников страдали артериальной гипертензией 29,7% – СД2 [123].

Дети основной группы (с ИзМт и КЭО) имели более высокую массу тела при рождении по сравнению с контрольной группой (медиана 3500 г [3150; 3650] против 3300 г [3000; 3650], $p < 0,05$). Средняя разница составила 200 грамм. Выявлена положительная корреляция между массой тела при рождении и степенью ожирения на момент обследования ($r = 0,2$, $p < 0,05$). Согласно обзорной статье Пекаревой Е.О. (2024), материнское ожирение во время беременности является значимым фактором риска макросомии плода (масса при рождении > 4000 г). Полученные нами данные согласуются с этими выводами, демонстрируя аналогичную тенденцию к увеличению массы тела новорожденных у матерей с метаболическими нарушениями [178]. Однако, работы других отечественных ученых, Сметаниной С.А. с соавт. (2018), Петренко Ю.В. (2019), напротив, связывают с материнским ожирением повышенную частоту ЗВУР у новорожденных детей [183; 220].

Анализ связи возраста матери и развития ожирения у детей показал, что в основной группе выявлены две характерные возрастные категории матерей подростковый возраст (16-19 лет) – частота в 2 раза выше, чем в контрольной группе и 23 года. Пиковый возраст риска – 33 года – максимальная частота рождения детей с ИзМТ и КЭО (6,5% против 1,15% в контроле, $p = 0,021$).

В контрольной группе (дети без ожирения) преобладали матери в возрасте 27 лет. Для подросткового возраста (16-19 лет) возможные механизмы включают социально-экономические факторы: низкий образовательный уровень, трудности с организацией здорового питания, дефицит времени для активного взаимодействия с ребенком (прогулки, развивающие игры) и, по-видимому, биологические аспекты: недостаточная зрелость метаболических систем у юных матерей, особенности нутритивного статуса в период беременности. Возраст матери представляет собой значимый предиктор метаболического здоровья потомства.

По данным Chen H. и соавт. (2023), ранний и зрелый возраст матери связан с развитием ожирения у потомства. Дети, матери которых произвели их на свет в 33

года, больше подвержены ожирению, чем другие возрастные группы родителей по данным исследования, проведенного в Китае в 2023г., в котором демонстрируется, что материнский возраст ≥ 33 лет на момент рождения ребенка влияет в будущем на развитие центрального ожирения у потомства. Опосредующим фактором выступает высокий уровень инсулина натощак у потомства, который был выше в группе от матерей в возрасте 21-26 лет и ≥ 33 лет по сравнению с возрастом 27-32 года [314].

Анализ влияния социально-экономических факторов на развитие ожирения у детей установил, что матери детей основной группы в 2 раза чаще занимали руководящие должности (14,7% против 6,8%, $p=0,028$) и более вовлечены (в 7 раз чаще) в предпринимательскую деятельность (8,3% против 1,2%, $p=0,004$). В основной группе преобладали высококвалифицированные профессии (руководители, ИП, врачи, педагоги, экономисты, военные) (48,8% vs. 26,2%, $p < 0,001$).

Среди отцов основной группы процент индивидуальных предпринимателей также оказался выше (13,0% против 2,7% в контроле, $p=0,017$), а руководящая должность, напротив, регистрировалась в 11 раз реже по сравнению с контролем (1,5% против 17,2%, $p=0,003$).

Установлены следующие семейные факторы: в основной группе преобладают дети, которые воспитываются в неполных семьях (30,2% против 20,3%; $p=0,047$) – одной матерью (28,4%) или опекуном (1,8%).

Вероятные механизмы профилактики ожирения связаны с характером трудовой занятости родителей. Менее ответственная работа предоставляет матерям больше свободного времени, которое они могут направить на организацию правильного питания ребенка. Кроме того, низкоквалифицированный труд, часто сопровождающийся ограниченным материальным достатком, может сдерживать потребление высококалорийных продуктов. Профессия повара, которая регистрировалась преимущественно у матерей в контрольной группе ($p=0,044$), может способствовать формированию здоровых пищевых привычек.

Таким образом, проведенный анализ выявил несколько значимых факторов, связанных с развитием КЭО у детей. Во-первых, было установлено, что в основной группе преобладали матери, занимающие руководящие должности, а родители в целом более вовлечены в предпринимательскую деятельность. Такая профессиональная занятость может приводить к нарушению внутрисемейных отношений и нерегулярному режиму питания ребенка. Во-вторых, важным фактором риска оказалось воспитание в неполной семье, где зачастую отмечается сниженная финансовая стабильность и стрессовые условия, что также негативно влияет на формирование пищевого поведения у детей. Протективный эффект отмечен для профессий, связанных с воспитанием детей и приготовлением пищи.

В работе Киреевой Т.В. (2022) приводятся примеры неправильного воспитания детей, способствующего развитию ожирения: амбивалентное поведение матери, с одной стороны – стремление удовлетворить все потребности ребенка, с другой – директивность, повышенная критика отцов, максимально строгие родители, родители постоянно занятые, уделяющие мало сил, времени и внимания воспитанию ребенка [103].

Результаты исследования динамики развития ожирения и своевременности медицинской помощи показали, что у 25% детей основной группы с рождения отмечались высокие темпы физического развития – роста и массы тела - $> +1,0$ SD (контроль - 0,5%, $p < 0,001$). У 7,0% детей родители связывают увеличение массы тела с началом обучения в школе ($p = 0,048$). Возраст манифестации заболевания составил 8 лет [4,0; 10,5] (медиана [25-й; 75-й перцентиль]), годовой прирост массы тела до обращения за помощью достигал 7,0 кг [4,0; 10,0]. Выявлены проблемы своевременности оказания медицинской помощи: средний период между дебютом заболевания и обращением за специализированной помощью составил 6 лет [3,0; 7,0]. Эти данные согласуются с результатами исследования Гирш Я.В. (2021), свидетельствующими, что только 10% детей с ИзМТ и КЭО, выявленных при профилактических осмотрах фактически получают специализированную медицинскую

помощь и состоят на диспансерном учете [57]. Полученные результаты подчеркивают необходимость более раннего выявления факторов риска развития ожирения, важность совершенствования системы профилактических осмотров, потребность в повышении настороженности педиатров в отношении мониторинга роста и развития детей и разработке эффективных стратегий раннего вмешательства при выявлении первых признаков избыточной прибавки массы тела.

Проведенный анализ клинических проявлений в сравниваемых группах выявил статистически значимые различия в клинической симптоматике между детьми с ИзМТ, КЭО и контрольной группой. У пациентов основной группы выявлены: кардиоваскулярные нарушения – АГ регистрировалась в 16 раз чаще по данным жалоб ($p < 0,001$) и в 22 раза чаще по данным осмотра ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, с повышением преимущественно САД ($p = 0,040$), со статистически значимым преобладанием среди мальчиков (44,4% против 27,1% у девочек; $p = 0,024$); дерматологические проявления - трофические нарушения кожи (стрии, фолликулярный кератоз) имели значимо большую распространенность (37,6% против 1,07% в контроле; $p < 0,001$); эндокринно-метаболические расстройства – ускоренное увеличение массы тела ($> +1,0SD$) наблюдалось в 24 раза чаще по сравнению с контрольной группой (13,4% против 0,54%; $p < 0,001$). У девочек пубертатного возраста дисменорея встречалась в 5,6 раза чаще (12,5% против 2,2%; $p = 0,002$); у мальчиков – уменьшение размеров гениталий отмечалось в 10 раз чаще (20,0% против 2,0% в контроле; $p < 0,001$). Полученные данные согласуются с работами отечественных авторов. Так, исследования Андреевой И.Н. [5] и Головченко Н.Н. [59] подтверждают связь ожирения с кардиометаболическими [140] и эндокринными нарушениями. Кроме того, работы Васильевой В.В. [42] демонстрируют влияние ожирения на неврологический статус и формирование нарушений пищевого поведения.

Результаты исследования позволили выявить особенности физического развития у детей с ожирением. В основной группе каждый четвертый ребенок демон-

стрировал акселерацию физического развития. В контрольной группе высокорослые дети встречались в 3 раза реже ($p < 0,001$). Несмотря на опережение роста детей первой группы, темпы набора массы тела превалировали над темпами роста: в раннем возрасте (4–5 лет) наблюдалось значительное превышение SDS ИМТ (+4,88–5,44). Эти данные подчеркивают важность раннего выявления и коррекции ожирения для предотвращения дальнейших метаболических и гормональных нарушений. Показатели SDS роста в этом возрасте соответствовали +1,8–2,99 стандартных отклонений. Высокие значения SDS роста регистрировались до 10 лет включительно. В возрастных группах (8–17 лет) значения SDS ИМТ становились ниже и соответствовали ИзМТ-ожирению II степени (от +1,9 до +2,89). В 17 лет среднее значение роста детей основной группы находилось в пределах нормального диапазона стандартных отклонений (SDS от -1 до +1). Надо отметить, что у взрослых пациентов с ожирением возможно развитие относительного дефицита СТГ, который лежит в основе патогенеза поражения коронарных артерий [265].

У пациентов с ИзМТ и КЭО обнаружены значимые метаболические нарушения: пуринового обмена – гиперурикемия, гиперурикозурия; почечные изменения – микроальбуминурия; дислипидемические нарушения – повышение уровня триглицеридов, увеличение фракции ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, повышение бета-липопротеидов. У 50% детей с морбидным ожирением выявлено наличие трех и более биохимических критериев метаболического синдрома.

Так, работы Драпкиной О.М. (2023) рассматривают многие осложнения ожирения в фокусе гиперурикемии: АГ, СД 2 типа, хроническую болезнь почек, МС, синдром обструктивного апноэ во сне [82; 83], по данным Сафарян А.С. (2022), МК у взрослых напрямую коррелирует с АГ, повышая ее риск более чем в 2 раза [217].

Сравнительный анализ показал, что низкий уровень ЛГ ($< 1,0$ мкМЕ/мл) зарегистрирован у 50,0% подростков в основной группе и только у 4,2% – в контрольной группе ($p = 0,0012$). Выявлена прямая зависимость между степенью ожирения и снижением уровня ЛГ: наиболее выраженное угнетение секреции ЛГ наблюдалось при Ож2–МО по сравнению с ИзМТ и Ож1 ($p = 0,0001$ и $p = 0,002$). У 25% подростков

с КЭО уровень ЛГ находился ниже 5-го перцентиля, что подтверждает прогрессирующее угнетение гонадотропной функции с нарастанием степени ожирения. Снижение ФСГ ($<1,8$ мкМЕ/мл) выявлено у 41,6% подростков с КЭО (в контроле – 0), преимущественно у мальчиков (33,4%; $p<0,001$).

Таким образом, ожирение оказывает комплексное негативное воздействие на репродуктивное здоровье как у девочек, так и у мальчиков подросткового возраста. Горбатенко Н.В. (2017) [55] и Андреева В.О. с соавт. (2021) [6] в своих работах, посвященных изучению роли лептина, выявили существенное снижение репродуктивной функции у девочек и женщин с ожирением. Попова П.В. с соавт. (2020) [193] продемонстрировали у мальчиков-подростков с ожирением ассоциацию между сниженным уровнем половых гормонов и дефицитом определенных микроэлементов.

Проведенное исследование выявило статистически значимые различия в уровне креатинина между исследуемыми группами. Частота выявления креатинина $\geq 120,0$ мкмоль/л в основной группе составила 15,4% (контроль – 1,7%; $p<0,001$) и данный уровень преобладал при Ож1-2 по сравнению с более тяжелыми формами (Ож3-МО) ($p_1=0,009$; $p_2=0,036$). Вероятно, при прогрессировании КЭО до III стадии развиваются компенсаторные изменения почечной функции: формируется клубочковая гипертензия, повышается гиперфильтрационная способность почек. Также, надо отметить, что саркопения мышц, вероятность развития которой выше при тяжелых формах ожирения, может способствовать снижению синтеза креатинина.

Современные исследования подтверждают эту гипотезу: Lemoine S. et al. (2017) изучали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ожирением, однако исследование проводилось среди взрослых с хронической болезнью почек [437]; Хан А.В. (2023) доказал диагностическую ценность новых биомаркеров (в частности, КИМ-1 мочи) для раннего выявления почечного повреждения у детей с ожирением [243]; Ковесиди Ч.П. с соавт. (2017) описали патогенетические механизмы влияния ожирения на почки. Ключевая роль в развитии гиперфильтрацион-

ной гломерулопатии отводится адипокинам [110]. Полученные данные свидетельствуют о значимом влиянии ожирения на почечную функцию у детей, что требует особого внимания к мониторингу работы почек в данной группе пациентов.

По результатам исследования, дети основной группы по сравнению с контрольной продемонстрировали в 3,8 раза более высокий риск углеводных нарушений в виде плоской сахарной кривой (14,5% vs 4,3%, $p=0,001$) и в 6,9 раза – нарушенной гликемии натощак (7,0% vs 1,1%, $p=0,006$).

Согласно данным Витебской А.В. (2021) [44], распространенность нарушений углеводного обмена среди детей составляет 19,0%, включая нарушенную гликемию натощак (11%), сахарный диабет 2 типа (7%), сахарный диабет 1 типа (1%).

Результаты анализа уровня общего холестерина показали, что в основной группе гиперхолестеринемия выявлена у 59,3% детей, что в 2 раза превышает показатели контрольной группы (29,4%; $p=0,019$), а средний его уровень был статистически значимо выше ($5,46 \pm 1,375$ ммоль/л против $4,7 \pm 1,395$ ммоль/л в контроле; $p=0,015$).

Установлена четкая зависимость между степенью ожирения и частотой метаболических нарушений (≥ 3 измененных лабораторных показателя): при ИзМТ – 5,4%. при морбидном ожирении – 25,0% ($p<0,001$). Исследования Боковой Т.А. (2021) подтверждают выявленные закономерности: максимальная частота дислипидемии (76,8%) отмечалась у пациентов с сочетанием МС и МАЖБП. В то время как, в группе без метаболического синдрома нарушения липидного обмена регистрировались в 43,9% случаев [29]. Выявленная зависимость между степенью ожирения и выраженностью дислипидемии подчеркивает важность своевременной диагностики и коррекции нарушений липидного обмена для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В результате исследования было установлено, что уровень общего белка (ОБ) крови > 80 г/л у детей основной группы встречается в 2 раза чаще – 58,3% (контроль – 28,6%; $p=0,0234$).

Freitas E.D.S. в своей работе (2022) отмечает, что ожирение изменяет белковый метаболизм, способствуя саркопении [362]. Хромылев А.В. связывает высокий уровень ОБ (включая фибриноген) с риском тромбоэмболических осложнений при ожирении [249]. Arnesen E.K. с соавт. (2022) предполагают, что избыточное потребление белка может способствовать повышению ИМТ в позднем детстве [286]. Хан А.В. (2023) также выявил наиболее высокие значения ОБ в группе детей с ожирением [243].

В основной группе значительно превалировал показатель детей, у которых на УЗИ выявлено уменьшение размеров щитовидной железы (13,9% против 0,9% в контроле; $p=0,004$) при сохранной функции (нормальные показатели ТТГ и свободного тироксина). Обнаружена обратная корреляция между ИМТ и ТТГ ($r=-0,335$), что указывает на тенденцию к снижению тиреотропной активности при увеличении массы тела.

По данным Мустафиной С.В., в основе патогенеза повышения ТТГ при КЭО лежит влияние лептина через тиролиберин, который повышает уровень ТТГ, что коррелирует с ИМТ и объемом талии [149].

Анализ результатов УЗИ в нашем исследовании демонстрирует, что в основной группе существенно преобладали изменения со стороны ЖКТ (62,9% против 33,9% в контроле; $p=0,004$). Число детей, имеющих изменения поджелудочной железы в виде диффузно-неоднородной структуры, умеренно повышенной эхогенности, в два раза превышает контрольную группу (38,7% против 17,9%; $p=0,022$).

Литературные данные по оценке состояния поджелудочной железы при ожирении у детей немногочисленны и неоднозначны. В работе Джумагазиева А.А. с соавт. (2020) подчеркнуто, что важнейшее значение в определении жировой инфильтрации поджелудочной железы отведено ультразвуковому исследованию, которое играет роль скрининга [76]. По данным Гуровой М.М., увеличение размеров ПЖ, повышение акустической плотности и наличие гиперэхогенных включений регистрируется у 88,3 % детей с ожирением и 43,3 % с ИзМТ [64].

Изменения со стороны репродуктивных органов выявлены у 80,0% детей основной группы (контроль – 35,3%; $p=0,009$). У девочек – это кисты и гидроскопические образования, слабо выраженный фолликулярный аппарат яичников, отставание размеров матки и яичников от возрастной нормы, у мальчиков – несоответствие размера тестикул возрасту (меньше возрастной нормы) и крипторхизм.

По данным Камиловой Н.М. (2019), напротив, при ожирении у девушек-подростков выявлено увеличение размеров яичников, которые нормализовались после снижения МТ [99]. Данные Солодиловой Е.А. (2011) совпадают с результатами нашего исследования: мальчики с ожирением вступают в пубертат на 2 года позже в связи с задержкой секреции ЛГ, высоким уровнем секс-стероид-связывающего глобулина, гипогонадизма у подростков с ожирением не зарегистрировано, уменьшение объема тестикул отмечено у 66% мальчиков с ожирением до 14 лет, после 14 лет размеры тестикул соответствуют возрастным нормам у 69% подростков [226]. Друккер Н.А. с соавт. (2024) установили, что избыток лептина, накопление тяжелых металлов и дефицит эссенциальных микроэлементов могут играть значительную роль в задержке полового развития у мальчиков-подростков с КЭО [346].

Наше исследование показало, что наиболее низкие значения суммарного объема щитовидной железы зарегистрированы в основной группе. Число детей имеющих малые размеры ЩЖ в основной группе значительно превышает контрольную группу – 13,9% (контроль – 0,9%). Медяник М.И. и соавт. (2021) была рассмотрена гипотеза о прямой связи между заболеванием щитовидной железы и ожирением [144].

В нашем исследовании феноменом ранней реполяризацией желудочков сердца в 58,8% случаев сочетался с артериальной гипертензией. Гарбузова Е.В. описывает у взрослых влияние АГ и атерогенной дислипидемии при МС на развитие трансмуральной дисперсии-реполяризации желудочков [55], у детей таких данных не найдено.

Опережение костного возраста по отношению к фактическому возрасту выявлялось в 7 раз чаще в основной группе (30,4%, против 4,2%; $p=0,026$) и составляло $2,4 \pm 1,18$ года, а отставание костного возраста – в 2 раза реже по сравнению с контрольной группой. Существует много публикаций, описывающих влияние эстрогенов на линейный рост и костный возраст у детей [70; 73; 165; 166; 232].

Проведенный анализ выявил существенные различия в неврологическом статусе детей с ИзМТ и КЭО по сравнению с контрольной группой. Прежде всего, это высокая частота головных болей у детей основной группы (48,9% против 19,9% в контроле; $p<0,001$). Легкая внутричерепная гипертензия на ЭХО-ЭГ и умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга на ЭЭГ регистрировались соответственно в 2,2 раза (35,8% против 15,7%; $p=0,007$) и 2 раза чаще (66,7% против 33,3%; $p=0,037$), чем у детей контрольной группы.

Клинически значимой находкой стала ассоциация головной боли с легкой внутричерепной гипертензией у детей с ИзМТ/КЭО, выявленная при ЭХО-ЭГ исследовании ($p=0,029$). При этом обращает на себя внимание парадоксально низкая частота жалоб на повышенное артериальное давление в этой группе ($r=-0,285$, $p=0,003$). Также установлена четкая гендерная зависимость: у девочек с ожирением изменения на боковых рентгенограммах черепа (усиление пальцевых вдавлений) регистрировались в 2,3 раза чаще (39,4% против 16,7% у мальчиков; $p=0,015$), и связь этих изменений с головной болью ($p=0,01$).

Важным аспектом исследования стало отсутствие значимых корреляций между SDS ИМТ и такими параметрами, как частота головных болей, характеристики биоэлектрической активности, РЭГ-показатели и случаи артериальной гипертензии. Этот факт свидетельствует о сложном, нелинейном характере связи между степенью ожирения и выявленными неврологическими изменениями. Существуют современные исследования, которые подтверждают наличие нейрофизиологических нарушений и структурных изменений мозга у детей с ожирением [215; 234].

Сравнительный анализ не выявил существенных различий в инфекционной заболеваемости между детьми с КЭО и контрольной группой, что согласуется с литературными данными: ожирение повышает риск тяжелых инфекционных осложнений у взрослых [66], тогда как у детей подобная связь подтверждена только для COVID-19 [225].

В нашем исследовании уровень хронических воспалительных заболеваний у детей основной группы (49,3%) превышал показатели контрольной группы в 1,6 раза (29,1%). Наиболее часто встречались хронические очаги инфекции ЛОР-органов, преимущественно хронический тонзиллит и гипертрофия небных миндалин (19,4% против 11,3% в контроле; $p=0,044$), а также воспалительные заболевания мочеполовой системы (7,5% vs 2,2%, $p=0,030$). Эти состояния могут выступать и как факторы риска развития ожирения, и как следствие нарушения жирового обмена, приводящего к перенапряжению нейроиммунных механизмов [193].

В структуре сопутствующих заболеваний существенные отличия выявлены в патологии органов зрения: в основной группе заболевания глаз регистрируются в 2,3 раза чаще (15,6% против 6,7% в контроле; $p=0,014$). Доля такого заболевания, как ангиопатия сетчатки была существенно выше в основной группе практически в 5 раз (5,4% vs 1,1%, $p=0,040$). Как считает Щербакова К. с соавт. (2018) микровазкулярная дисфункция – точно доказанный патогенетический фактор АГ, который является предиктором относительно раннего присоединения системной гипертензии и СД [267].

В основной группе дети с ожирением значимо чаще страдали головной болью напряжения (в 2 раза чаще; $p=0,016$) и имели в анамнезе два и более заболеваний нервной системы (в 10 раз чаще; $p<0,001$). К последним относились состояния от перинатальной энцефалопатии до резидуально-органических поражений ЦНС, вегетативной дисфункции, астено-невротического синдрома, различных невротических (логоневроз, тики) и неврозоподобных (энурез) расстройств, а также судорожного синдрома и последствий черепно-мозговой травмы.

Анализ соматического анамнеза показал, что у детей с ожирением пищевая аллергия, аллергия на пенициллины, комбинированная аллергия встречаются существенно чаще: в 1,6 – 1,7 – 2,4 раза соответственно, но эти различия не продемонстрировали статистической значимости. В то же время, показатель аллергии со стороны органов дыхания преобладает в группе ожирения над контролем в 2,7 раза ($p=0,014$). В основной группе регистрируются такие заболевания как бронхиальная астма ($p=0,023$), аллергическая реакция на пыльцу растений, пыль, шерсть. На первом месте по частоте регистрации заболеваний ЖКТ находится хронический гастродуоденит – 15,0% (контроль – 13,5%), но статистически значимые различия получены по частоте регистрации реактивного панкреатита – 9,7% (контроль – 2,2%, $p=0,004$). Дисфункциональные расстройства билиарного тракта регистрируются в группах сравнения с одинаковой частотой: соответственно 4,3 и 4,8%. Аномалия строения желчного пузыря, функциональные расстройства ЖКТ, кишечный дисбактериоз, холецистит, эзофагит, ДГР, ДБР регистрировались в основной группе очень редко.

По данным Рыбочкиной А.В. и соавт. (2023), у детей с КЭО высокая частота гастродуоденальной патологии, особенно, функциональных расстройств кишечника [208]. В работе Гирш Я.В., Теплякова А.А. (2021) среди сопутствующей патологии наибольший процент занимают заболевания ЖКТ, затем патология глаз и эндокринной системы [57].

При анализе нефрологической патологии у детей с ожирением в отличие от контроля не выявлено ни одного случая нефроптоза. При ИзМТ/КЭО в 3 раза чаще регистрируются воспалительные заболевания мочеполовой системы – хронический пиелонефрит, цистит, сальпингоофорит, вульвит, кольпит ($p=0,030$). Муркамилов И.Т. (2020) в своей работе находит этому объяснение: повышение внутрибрюшного давления, нарушение почечного и лимфатического кровотоков, сдавление мочеточников и паренхимы почек забрюшинной клетчаткой [150].

Акцентуированные черты характера встречались более часто в основной группе, но без статистически значимых различий по сравнению с группой контроля. Картина акцентуации при ожирении существенно разнообразнее: эмоционально-неустойчивый тип, невротические черты, снижение процессов памяти и объема, концентрации внимания (сосудисто-органического генеза), эмоционально-волевые нарушения, низкая стрессоустойчивость, фобическая тревога, ипохондрическая фиксация на соматических ощущениях, дефицит внимания, гипердинамический синдром, акцентуация по гипертимно-паранойальному типу. Белых Н.А. с соавт. (2019) дает аналогичную психологическую характеристику, но с меньшим разнообразием [23].

В основной группе с увеличением выраженности ожирения возрастает число детей с МАЖБП – 5,4%, которая регистрируется у каждого второго ребенка с МО. При этой патологии выявлена специфическая УЗИ-картина: повышение эхогенности и обеднение сосудистого рисунка печени. Выявлена ассоциация МАЖБП с рядом факторов: дети из неполных семей, наличие ожирения у отца, частые и хронические острые респираторные заболевания, гипертрофия небных миндалин, общий гипергидроз, трофические нарушения кожи, артериальная гипертензия, повышение АЛТ, дислипидемия.

В нашем исследовании доказано влияние ИзМТ/ожирения и гормонов грудного молока матерей на антропометрические показатели детей первых 3-х лет жизни. В ходе анализа антропометрических показателей детей в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев жизни выявлена тенденция к опережению длины тела в группе исследования по сравнению с контрольной группой (z-score от 0,12 до 0,58 против от 0,08 до 0,42). Статистически значимое различие (значения z-score длины тела преобладали у детей от матерей с ИзМТ/ожирением) установлено в возрасте 2 лет ($p=0,018$) и 3 лет ($p=0,009$). Эффект наблюдался в подгруппах по полу: у мальчиков ($p=0,023$) и девочек ($p=0,031$) в 2 года и в 3 года (соответственно $p=0,014$, $p=0,019$).

По z-score массы тела значимые различия между группами (значения z-score МТ преобладали у детей от матерей с ИзМТ/ожирением) выявлены в 2 года

($p=0,003$) и 3 года ($p=0,001$). В подгруппах по полу значимые различия отмечены в возрасте 3 лет как у мальчиков ($p=0,018$), так и у девочек ($p=0,021$).

Результаты исследования матерей детей раннего возраста на носительство полиморфизма rs9939609 гена FTO позволили установить следующее: у матерей с ИзМТ/ожирением (группа «И») доминировали аллель риска А указанного полиморфизма (43,8% vs 38,5% в контроле; $p=0,06$) и генотип АА (17,5% vs 15,4%), но без статистических различий; дети, рожденные от матерей с ИзМТ/ожирением, – носителей генотипа АА/АТ rs9939609, в возрасте 3-х лет имели более выраженное отклонение (SD) МТ от нормативных средних показателей (медиана +1,9 и +2,02) по сравнению с детьми от матерей – носителей генотипа ТТ (+1,27, $p=0,012$). Носительство матерями аллеля А rs9939609 гена FTO ассоциировано с более высокой МТ потомства в возрасте 3 лет по сравнению с носительством генотипа ТТ ($p_{AA/TT}=0,015$; $p_{AT/TT}=0,008$).

У матерей без ожирения (группа «К») наблюдалось статистически значимое преобладание носительства генотипа ТТ rs9939609 по сравнению с носительством генотипа АА (38,4% против 15,4%; $p=0,016$). Аналогично в группе «К» преобладали матери - носители аллеля Т по сравнению с носителями аллеля А rs9939609 (61,6% против 38,5%; $p=0,031$). В группе с ожирением (группа «И») таких значимых различий не наблюдалось. Статистически значимое преобладание в группе матерей без ожирения носительства генотипа ТТ rs9939609, по-видимому, свидетельствует в пользу протекторного эффекта данного генотипа в отношении риска развития ожирения.

У матерей группы ИзМТ/ожирение установлены статистические различия в уровнях гормонов грудного молока по сравнению с группой матерей без ожирения: более низкий уровень ИПФР-1 <12 нг/мл ($p=0,0027$), грелина $<0,6$ пг/мл ($p=0,006$) и более высокий уровень адипонектина $\geq 0,5$ мкг/мл ($p=0,020$). У матерей с $ИМТ \geq 30,0$ кг/м² уровень ИПФР-1 в грудном молоке ниже на 7,9%, уровни лептина и адипонектина выше на 12,0% и 30,0% соответственно.

В общей выборке уровень ИПФР-1 <12 нг/мл в грудном молоке коррелировал с ИзМТ/ожирением у детей в 2 года ($p=0,013$) и 3 года ($p=0,003$), грелина $<0,6$ пг/мл – в 3 года ($p=0,043$).

Анализ выявил существенные гендерные различия в гормональном профиле грудного молока матерей мальчиков группы «И»: снижение грелина ($p=0,021$), ИПФР-1 ($p=0,04$) и повышение лептина ($p=0,019$), адипонектина ($p=0,041$); у матерей девочек статистически значимо повышен только адипонектин ($p=0,016$).

У матерей с $\text{ИМТ} \geq 26$ кг/м², выявлена статистически значимая ассоциация: дети этих матерей в возрасте 36 месяцев имеют массу ≥ 17 кг ($p<0,001$). Проведено сравнение вклада, который вносят гормоны грудного молока, и вклада материнского ожирения (≥ 26 кг/м²) в 1, 3, 6, 9, 12, 36 месяцев жизни ребенка. ИМТ матери ≥ 26 кг/м² ассоциирован с повышенной МТ ребенка в возрасте 1 месяц ($p=0,002$), 3 мес. ($p=0,004$), 6 мес. ($p=0,008$), 9 мес. ($p=0,018$), 12 мес. ($p=0,003$). Лептин в грудном молоке демонстрирует протективный эффект до одного года. В 24 месяца связь МТ детей с ИМТ матерей ослабевает – влияние материнского ожирения снижается ($p=0,09$). Тем не менее, дети от матерей с $\text{ИМТ} \geq 26$ кг/м² имели статистически значимо более высокую МТ в 24 ($p<0,001$) и 36 месяцев ($+1\ 850$ г, $p<0,001$) и при сниженном уровне ИПФР-1 в грудном молоке ($p_{24\text{мес}}=0,01$; $p_{36\text{мес}}=0,01$). Надо отметить, что у матерей с $\text{ИМТ} < 26$ кг/м² влияние на МТ ребенка было незначимым ($\beta \leq 50$ г/кг/м², $p>0,1$ во все возраста).

Результат исследования влияния ИМТ матерей на массу тела потомства, проведенной на общей выборке показал, что максимальный эффект наблюдался в 3 месяца жизни: прибавка МТ ребенка составила $+215$ г на каждый кг/м² матери ($p<0,001$). К 36 месяцам влияние ИМТ матери становится незначимым: $+45$ г/кг/м² ($p=0,11$). Выраженное снижение эффекта от влияния материнского ИМТ на МТ ребенка отмечается к 3 годам – на 79% от пикового значения в 3 месяца жизни.

Полученные данные позволяют выделить группу риска по развитию КЭО на основании гормонального профиля грудного молока, генетических маркеров и

обосновать необходимость раннего скрининга гормонального статуса, индивидуализации подходов к вскармливанию, пренатальной профилактики при выявлении генетической предрасположенности.

В литературе обсуждается вклад материнского ожирения в формировании ИзМТ у ребенка. В работе Чубарова Т.В. (2021) показано негативное влияние патологической прибавки массы тела во время беременности на ИзМТ и ожирение детей в возрасте 4-15 лет [254]. Аналогично нашему исследованию, выполненная работа Прокопьевой Н.Э. (2024) доказывает влияние материнского ожирения на физическое развитие в первый год жизни [198]. В работе Легоньковой Т.И. (2022) некоторые результаты исследования вступают в противоречие с нашими данными. Так, увеличение адипонектина в грудном молоке приводило к снижению МТ ребенка, а грелин положительно коррелировал с увеличением МТ младенцев; отмечалась прямая связь между ИПФР-1 и длиной/ МТ ребенка в течение первых 2 лет жизни [129]. Результаты исследования Khodabakhshi A. и соавт. демонстрируют определенные параллели с данными, полученными в настоящей работе. В частности, авторы установили, что средняя концентрация грелина в грудном молоке была выше у матерей, дети которых имели нормальный вес. Кроме того, была выявлена значимая корреляция между уровнями грелина и ИПФР-1. Однако значимых различий в концентрациях таких биохимических маркеров, как лептин, адипонектин, между группами матерей с ожирением и без ожирения обнаружено не было. Противоречивость результатов может свидетельствовать о сложном и многогранном характере взаимодействия гормональных факторов, влияющих на массу тела потомства [410]

Персонализированный подход к оценке ожирения включал анализ у детей школьного возраста генетических полиморфизмов: FokI (rs2228570) гена VDR, rs9939609 гена FTO, rs266729 гена ADIPOQ, исследование нарушений метаболизма витамина D, имеющих ключевое значение в патогенезе заболевания.

Результаты проведенного исследования демонстрируют выраженный дефицит витамина D у детей с КЭО: медианный уровень 25(OH)D существенно ниже,

чем в контрольной группе (20,75 нг/мл против 28,80 нг/мл, $p < 0,001$). Дефицит (< 20 нг/мл) доминировал в группе КЭО (50,0% против 18,3%, $p < 0,05$). Доля детей с нормальным уровнем витамина D (≥ 30 нг/мл) в группе КЭО составила 10% против 40% в контроле ($p < 0,001$).

Гендерный анализ показал, что различия в уровне витамина D между мальчиками и девочками в группе КЭО не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Однако у мальчиков существовала более выраженная отрицательная связь между возрастом и уровнем 25(OH)D ($r = -0,47$; $p = 0,007$), что может свидетельствовать о более выраженной потребности в витамине D с ростом у этой подгруппы. В контрольной группе мальчики имели выше уровень витамина D по сравнению с девочками, но различия не достигали статистической значимости.

Зафиксирована умеренная отрицательная корреляция между SDS ИМТ и уровнем 25(OH)D у детей с КЭО ($r = -0,52$; $p = 0,002$), что может указывать на то, что дефицит витамина D может усугублять степень ожирения.

При пубертатном скачке рост и ускорение темпов роста сопутствуют более низким уровням витамина D, особенно у подростков с КЭО: дефицит витамина D достигал 55,9% в возрасте 12–17 лет против 41,7% у младших детей, а снижение уровня 25(OH)D во время скачка составило -34% (у КЭО) против -12% у контроля, $p < 0,001$. У подростков с сочетанием ожирения и пубертата в 3,7 раза возрастали шансы дефицита витамина D (OR=3,7, 95% ДИ 1,5–8,9).

Анализ сезонности показал, что дефицит витамина D в группе КЭО наиболее выражен у детей, которые рождены зимой (дефицит ниже 20 нг/мл — 68% рожденных в зимний сезон).

Подростки 12–17 лет в группе КЭО демонстрировали более неблагоприятные показатели уровня витамина D, чем дети 6–11 лет, что требует особого внимания к мониторингу и коррекции дефицита в пубертатном периоде.

Высокий риск дефицита витамина D у детей с КЭО, особенно у подростков и мальчиков, требует внедрения программ ранней диагностики и коррекции дефицита. Риск дефицита возрастает при сочетании ожирения и пубертата; коррекция

дефицита витамина D может способствовать улучшению метаболического статуса и снижению риска осложнений. Необходимо рассмотреть персонализированный подход к профилактике и лечению дефицита витамина D у детей с КЭО с учетом возраста, пола и стадии полового созревания. Рекомендовано усилить мониторинг региональных сезонных колебаний витамина D и рассмотреть целевые дозирования витамина D для подростков с КЭО в зависимости от сезонности и уровня SDS ИМТ.

Проведенное исследование выявило значимую связь между полиморфизмом rs2228570 (FokI) гена VDR и его метаболизмом у детей с КЭО.

В группе КЭО преобладали дети – носители генотипов AA (42%) и AG (43%) rs2228570, тогда как защитный GG-генотип встречался лишь у 15% детей. Уровень 25(OH)D был значимо ниже у детей с КЭО при всех генотипах, но наибольший дефицит наблюдался у носителей AG-генотипа rs2228570 (медиана 20,6 нг/мл, $p < 0,001$). Генотип GG rs2228570 ассоциировался с более высоким уровнем витамина D (медиана 23,4 нг/мл), однако даже у этих детей он оставался субоптимальным.

Носительство AG-генотипа полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR связан с наибольшей частотой дефицита витамина D (61,5% детей с уровнем < 20 нг/мл). GG-генотип данного полиморфизма, напротив, обладает протективным эффектом: снижает риск дефицита на 64% ($OR = 0,36$) по сравнению с AG-генотипом и увеличивает вероятность нормального уровня витамина D до 33,3%.

AA-генотип полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR занимает промежуточное положение: у 48% детей выявлен дефицит витамина D, но разница с контролем менее выражена, чем у носителей генотипа AG. Установлено, что каждый дополнительный аллель А полиморфизма rs2228570 снижал уровень витамина D в среднем на 3,5 нг/мл ($p = 0,005$). Многофакторный анализ подтвердил, что генотип AA rs2228570 является независимым предиктором дефицита витамина D ($\beta = -5,8$, $p = 0,015$). Аллель А rs2228570 встречался на 26,6% чаще в группе КЭО ($OR = 1,82$, $p = 0,024$), особенно у мальчиков ($p = 0,047$).

У мальчиков с КЭО носительство аллеля А rs2228570 повышало риск дефицита витамина D в 1,8 раза ($p=0,047$). У девочек статистически значимой связи не выявлено ($p=0,16$).

Таким образом, наиболее уязвимы к дефициту витамина D дети – носители генотипа AG rs2228570, но даже при «благоприятном» GG-генотипе данного полиморфизма ожирение снижает эффективность утилизации витамина D, что подтверждает необходимость персонифицированной коррекции его уровня у детей с КЭО.

Аналогичная связь между носительством аллеля А полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR и более низким уровнем 25(OH)D, но в рамках изучения тяжелого течения COVID-19, была рассмотрена в работе Караченовой А.М. (2024) [100].

Проведенное исследование распределения полиморфизма rs9939609 гена FTO у детей школьного возраста выявило статистически значимые различия между группой КЭО и контрольной группой: аллель А данного полиморфизма показал тенденцию к более высокой частоте регистрации при КЭО (44,2%) по сравнению с контрольной группой (32,9%; $p=0,062$). Соответственно, аллель Т rs9939609 преобладал в контрольной группе (67,1% против 55,8% в группе КЭО). Наблюдаемая частота А-аллеля полиморфизма rs9939609 гена FTO (44,2%) согласуется с показателями, зарегистрированными в европейских популяциях среди лиц с ожирением (41,0%) [520]. Статистический анализ выявил значимую ассоциацию носительства генотипа ТТ rs9939609 со снижением риска развития ожирения ($p=0,041$). Величина отношения шансов ($OR=0,47$) свидетельствует о приблизительно двукратном уменьшении вероятности развития ожирения у носителей ТТ-генотипа rs9939609.

Аллельный анализ подтвердил ожирение-ассоциированную природу аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO ($p=+0,38$, $p=0,003$), согласующуюся с международными мета-анализами [259]. Выявлена дозозависимая связь аллеля А rs9939609 с тяжестью ожирения: носители генотипа АА данного полиморфизма демонстрировали максимальные значения SDS ИМТ (+3,05 SD). Каждый аллель А увеличивал SDS ИМТ на 0,45 пункта ($p=0,002$).

Обнаружены сложные перекрестные связи: Т-аллель полиморфизма rs9939609 гена FTO ассоциирован с более высоким уровнем 25(ОН)D ($p=0,04$), что подтверждает регуляторную роль данного полиморфизма в витамин-D-зависимых путях. Носители ТТ-генотипа rs9939609 демонстрировали более высокий (на 12,3%) медианный уровень 25(ОН)D по сравнению с носителями АА-генотипа, и в 2,5 раза меньшую частоту дефицита витамина D (<20 нг/мл) по сравнению с АТ-генотипом. Таким образом, аллель А rs9939609 следует рассматривать как маркер повышенного комбинированного риска, включающего гиповитаминоз D и ожирение.

Проведенное исследование выявило значимые различия в уровне ИПФР-1 в зависимости от генотипов полиморфизма rs9939609 гена FTO. Наблюдалась следующая иерархия уровня ИПФР-1 в крови: генотип ТТ > АТ > АА ($p < 0,05$), что свидетельствует о негативном влиянии А-аллеля rs9939609 на концентрацию ИПФР-1. Кроме того, была установлена статистически значимая обратная корреляция между SDS ИМТ и уровнем ИПФР-1 ($p=0,047$), что подтверждает связь снижения уровня ИПФР-1 с увеличением МТ.

Результаты исследования расширяют понимание эпигенетических механизмов развития КЭО, демонстрируя ключевую роль полиморфизма rs9939609 гена FTO как генетического модулятора не только массы тела, но и сопутствующих метаболических нарушений.

В литературе приводятся данные о более частой регистрации аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO в популяциях и преобладании носительства генотипа АА у детей с ожирением. Аналогично нашей работе, А. Х. Абд Али (2021) провел исследование на группе подростков одного из регионов России, в котором аллель А ассоциировался с ИзМТ и ожирением [244]. В работах Богдановой О.В. (2023) [27] и Шилиной Н.М. [259] (2019) приводятся данные о частоте встречаемости генотипов rs9939609 по разным регионам России. Рустамов М. (2024), изучив

частотные характеристики регистрации гомозиготных генотипов при МС и абдоминальном ожирении у детей, пришел к выводу, что генотип ТТ гена FTO встречался с меньшей частотой у детей с ожирением [207].

Несколькими авторами были изучены взаимосвязи ИПФР-1 и ожирения. Так, Шпагина О.В. с соавт. (2014), Петренко Ю.В. с соавт. (2019) в своих работах связывают ожирение с более низким значением ИПФР-1 в крови [183; 265]. В работе Yang Li (2023) крайне низкие или высокие значения ИМТ могут привести к низким уровням ИПФР-1. Сахнова Е.Е. с соавт. (2022) рассматривает ряд биологических факторов, которые влияют на инсулиноподобный фактор роста-1, как раз такой фактор, как ожирение, в этой работе снижает уровень ИПФР-1 [218].

В работе Батурина А.К. с соавт. (2017) и Погожаевой А.В. с соавт. (2019) была изучена связь уровня витамина D с rs9939609 гена FTO и установлена ассоциация генотипа АА данного полиморфизма с дефицитом витамина D [13; 190].

Проведенный анализ выявил значительные различия в распределении генотипов полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ между детьми с КЭО. Среди пациентов с ожирением преобладало носительство гомозиготного СС-генотипа (78,3%), в то время как носительство GG-генотипа встречалось редко (8,4%).

Важным наблюдением стала выявленная ассоциация CG-генотипа полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ с наиболее высокими значениями SDS ИМТ (+3,10 против +2,70 для СС-генотипа, $p=0,016$). ROC-анализ подтвердил хорошую прогностическую способность данной модели ($AUC=0,709$), что указывает на значимое влияние данного генетического варианта на выраженность ожирения. Интересно отметить, что GG-генотип rs266729, хотя и ассоциировался с меньшими значениями SDS ИМТ (+2,35 по сравнению с генотипом CG), также демонстрировал умеренную прогностическую силу ($AUC=0,645$).

Особый интерес представляют выявленные взаимосвязи полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ с уровнем ИПФР-1 в крови. В группе детей с КЭО GG-генотип ассоциировался с максимальными значениями ИПФР-1 (283,92 нг/мл), однако при объединении с CG-генотипом средние показатели снижались до 244,02

нг/мл, то есть носители G-аллеля (CG+GG) rs266729 имеют более низкий средний уровень ИПФР-1 по сравнению с CC-генотипом, но без статистических различий. Но у носителей CG уровень ИПФР-1 статистически значимо ниже по сравнению с CC-генотипом: на 57,55 нг/мл ($p=0,048$). Таким образом, носительство CG-генотипа полиморфизма rs266729 ассоциируется с более высокой МТ и более низким уровнем ИПФР-1. При этом модели для CG- и GG-генотипов rs266729 показали среднюю прогностическую силу в отношении уровня ИПФР-1 (AUC 0,63 и 0,621 соответственно).

Отсутствие статистически значимой связи между носительством полиморфизма rs266729 и уровнем витамина D (все модели с AUC 0,5-0,6) указывает на специфичность влияния данного полиморфизма преимущественно на уровень ИПФР-1 и МТ, что важно учитывать при разработке персонализированных подходов к лечению.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. В частности, российские исследования также выявили ассоциацию GG-генотипа rs266729 с повышенными значениями ИМТ у пациентов с ожирением. Так, в работе Погожаевой А.В. (2021) у жителей Москвы аллель G полиморфизма rs266729 гена ADIPOQ ассоциирован с риском развития ожирения при гомозиготном носительстве (генотип GG) [191]. Более того, международные исследования D.A. de Luis D.A. (2020) демонстрируют, что гомозиготный CC-генотип rs266729 связан с лучшим метаболическим ответом на гипокалорийные диеты [338].

Настоящее исследование выявило сложное взаимодействие между полиморфизмами rs9939609 гена FTO и rs2228570 (FokI) гена VDR в регуляции уровня 25(OH)D у детей с КЭО. Полученные данные демонстрируют генотип-зависимые вариации: наименее благоприятная комбинация генотипа TT rs9939609 и генотипа AA rs2228570 ассоциирована с минимальными уровнями 25(OH)D (17,25 нг/мл). Оптимальный вариант – сочетание генотипа AA rs9939609 и генотипа GG rs2228570, который показывает максимальные значения (26,25 нг/мл). Каждый G-аллель rs2228570 повышает уровень 25(OH)D на 2,8 нг/мл ($\beta=2,8$, $p=0,039$).

В общей выборке принадлежность к группе КЭО (по сравнению с контролем) является самым сильным предиктором уровня витамина D (объясняет 21% дисперсии показателя; $F(1;45,3)=15,62$; $p<0,001$). То есть клинический статус конституционально-экзогенного ожирения является наиболее мощным фактором, ассоциированным с уровнем витамина D.

Генотип по гену VDR (rs2228570) также оказывает значимое самостоятельное влияние на уровень витамина D (15% дисперсии; $F(2;25,7)=5,43$; $p=0,016$), которое, судя по незначимому взаимодействию с Группой ($p=0,140$), можно считать универсальным для всей выборки, то есть действующим сходным образом как у пациентов с КЭО, так и у детей контрольной группы.

Однако влияние полиморфизма rs9939609 гена FTO не является стабильным: оно значимо зависит от клинического статуса (взаимодействие «rs9939609 × Группа»: $F(2;41,5)=4,13$; $p=0,028$; $\eta^2=0,09$). Это указывает на то, что эффект данного генетического варианта опосредован или модифицируется наличием ожирения.

Наиболее важным результатом является выявление трехфакторного взаимодействия «rs9939609 × rs2228570 × Группа» ($F(4;35,1)=2,97$; $p=0,039$; $\eta^2=0,12$). Данный факт означает, что характер эпистатического (неаддитивного) взаимодействия между указанными полиморфизмами генов FTO и VDR, которое само по себе является существенным ($\eta^2=0,19$; $F(4;32,9)=3,89$; $p=0,013$), статистически значимо различается между детьми с КЭО и контроля.

Таким образом, на уровень витамина D у детей влияет сложный паттерн гено-гено-средового взаимодействия: комбинированный эффект двух изученных генетических факторов специфически изменяется в зависимости от наличия или отсутствия патофизиологического контекста ожирения. Это объясняет, почему изолированное рассмотрение каждого гена не позволяет полностью предсказать состояние витаминного статуса, и подчеркивает необходимость совместного учета генотипов по FTO и VDR при клинической оценке риска дефицита витамина D, особенно у пациентов с КЭО.

Анализ выявил существенную модификацию генетических эффектов в зависимости от возраста и пола. Уровень ИПФР-1 в крови до 12 лет ниже при носительстве генотипа АА полиморфизма rs9939609 гена FTO ($AA < AT \approx TT$). После 12 лет происходит нивелирование различий, по-видимому, за счет пубертатного скачка роста. У детей с КЭО и носительством генотипа АА rs9939609 гена FTO до 12 лет выявлен самый низкий уровень ИПФР-1 (201,5 нг/мл). Но с возрастом он резко увеличился (+89,9 нг/мл), почти догнав показатели детей – носителей генотипов АТ и ТТ данного полиморфизма ($p=0,015$). Таким образом, дети – носители генотипа АА rs9939609 до 12 лет могут отставать в росте, а старше 12 лет – резко «догнать» сверстников.

Носительство генотипа ТТ полиморфизма rs9939609 гена FTO ассоциировано с более высоким SDS ИМТ у мальчиков как с ожирением (+0,15 SDS, $p=0,038$), так и в контрольной группе по сравнению с девочками ($p=0,041$). Различия с девочками с тем же генотипом (ТТ) усиливаются после 10-12 лет.

Таким образом, у детей – носителей генотипа АА rs9939609 различия в уровне ИПФР-1 с возрастом сглаживаются, а у мальчиков с ТТ-генотипом, наоборот, различия в показателях МТ становятся существеннее. Причиной этого, по-видимому, является то, что в пубертате у мальчиков резко возрастает уровень тестостерона, который способствует мышечному росту, но параллельно стимулирует набор жировой массы.

Взаимодействие полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR и витамина D показывает, что генотип GG данного полиморфизма усиливает связь между уровнем витамина D и ИПФР-1 ($p=0,68$; $p=0,003$), и что генотип GG ассоциирован с более мощной корреляцией и более высоким базовым уровнем витамина D по сравнению с генотипом AA/AG.

На основании полученных данных разработаны генотип-зависимые рекомендации по стратификации риска развития гиповитаминоза D. Было установлено, что ведущее влияние на усвоение витамина D оказывает полиморфизм rs2228570

(FokI) гена VDR. Но FTO усиливает проблему дефицита витамина D через ожирение, поэтому для расчета индивидуальных доз выведены коэффициенты, обоснованные данными исследования.

Так, у детей с ожирением носительство генотипа TT полиморфизма rs9939609 гена FTO (в сочетании с генотипом AA/AG полиморфизма FokI гена VDR) дает на 25–30% снижение уровня витамина D, у детей контроля разница меньше: 15–20%. Поэтому в нашем исследовании для группы КЭО взят коэффициент +20% (в формуле используется коэффициент=1,2), он уже включает вклад ожирения. В контрольной группе носительство генотипа GG полиморфизма FokI гена VDR снижает потребность в витамине D на 15–20%, при КЭО – всего на 10–12%. Носительство генотипа GG связано с лучшими уровнями витамина D, поэтому использован коэффициент: – 15% (в формуле: 0,85).

У детей с ожирением носительство генотипа AA полиморфизма полиморфизма FokI (rs2228570) гена VDR дает снижение витамина D на 25–30%, в контрольной группе – на 15–20% по сравнению с генотипом GG данного полиморфизма. Чтобы получить эффект, как у носителей генотипа GG rs2228570, детям при генотипе AA требуются повышенные дозы витамина D, поэтому использован коэффициент +15-20% (в формуле: 1,15-1,2) [383; 384; 385; 390; 450; 509; 564, 568].

Проведенное исследование позволило разработать принципиально новый подход к оценке генетической предрасположенности к ожирению у детей – интегральный генетический риск (ИГР), учитывающий комплексное влияние ключевых генетических маркеров и метаболических параметров. Результатом работы стало создание балльной шкалы оценки риска, объединившей данные по трем значимым генотипам: rs9939609 гена FTO – аллель A увеличивал риск на 2 балла (OR=2,3); rs2228570 (FokI) гена VDR – генотип AG добавлял 2 балла (OR=4,36); rs266729 гена ADIPOQ – аллель G давал 0,5-1 балл. Важно отметить, что выявленные генетические ассоциации демонстрировали выраженную зависимость от фенотипических проявлений. В частности, установлена сильная корреляция ($r=0,52$, $p<0,001$) между

величиной ИГР и показателями SDS ИМТ, что подтверждает клиническую значимость разработанной шкалы. Особого внимания заслуживает обнаруженный синергизм генетических факторов. Дети с высоким ИГР (4-6 баллов) имели на 28,0% более низкие уровни витамина D. Разработанная модель ИГР обладает хорошей прогностической способностью (AUC 0,70-0,85), что подтверждает ее валидность. Полученные данные открывают новые перспективы для ранней профилактики ожирения и его осложнений у генетически предрасположенных детей.

Резюмируя выше изложенные результаты ретроспективного и проспективного исследований: были выявлены наиболее демонстративные связи КЭО с неблагоприятными прогностическими факторами, была проведена оценка выраженности их влияния на развитие КЭО, рассчитаны отношения шансов. Подобных работ на основе комплексного анализа КЭО у детей разных возрастов в доступной нам литературе не найдено.

Итогом нашей работы стало создание математической модели для индивидуального прогнозирования наступления КЭО, начиная с рождения. Для построения данной математической модели использовались: методы А.Вальда, бинарной и многофакторной логистической регрессии с оценкой качества при помощи ROC-анализа. В качестве предикторов в модель прогнозирования наступления КЭО у детей вошли наиболее значимые клинико-анамнестические показатели, коморбидная патология, генетические и гормональные маркеры.

Данный метод с разработкой прогностических таблиц позволил повысить точность и специфичность установления факторов риска, и их прогностическое значение для развития КЭО у детей, начиная с рождения. Методы прогноза ожирения в современных работах фигурируют в большом количестве, но преимущество данной модели — это простота, быстрота и доступность выполнения методики; может выполняться в любых учреждениях здравоохранения; разработанные прогностические таблицы позволяют проводить персонализированный прогноз риска развития ожирения.

Для врача практического звена является актуальным своевременное выявление КЭО у детей. Это позволит осуществлять персонифицированный подход к лечению и профилактике, что соответствует принципам перспективной для российского здравоохранения 4П-медицины – персонализация (personalized), превентивность (preventive), предсказательность (predictive) и партисипативность (participatory).

При тестировании модели на независимых выборках получены следующие результаты валидации: клиническая группа: Se=92,0%, Sp=95,0% (контроль: Se=80,0%, Sp=86,7%); группа «матери-потомство»: Se=77,8%, Sp=96,3% (контроль: Se=80,0%, Sp=85,7%); группа КЭО+МАЖБП: Se=100,0%, Sp=88,8%.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены ключевые предикторы развития избыточной массы тела и КЭО у детей: отягощенная наследственность по ожирению ($p < 0,001$) и сахарному диабету 2 типа ($p = 0,008$); профессиональная занятость родителей (высокая квалификация и руководящие должности матерей, предпринимательская деятельность родителей, $p < 0,05$); неполная семья ($p = 0,047$); ускоренное физическое развитие в раннем возрасте ($p < 0,001$); цереброваскулярные нарушения с цефалгией, не связанной с артериальной гипертензией ($p = 0,003$). Установлен критический возраст дебюта ожирения – 8 лет ($p = 0,048$).

2. Установлено, что снижение уровня ИПФР-1 ($AUC = 0,81$) и грелина ($AUC = 0,72$) в грудном молоке, ассоциировано с риском развития ожирения у детей в 3 года жизни. Наибольшие отклонения показателей грелина и ИПФР-1 выявлены в грудном молоке матерей мальчиков, что объясняет их повышенную уязвимость к ожирению. Статистически значимые изменения гормонального состава грудного молока демонстрируют матери с $ИМТ \geq 30$ кг/м²: снижение уровня ИПФР-1 на 7,9% ($p = 0,02$), повышение уровня лептина на 12,0% ($p = 0,02$) и адипонектина – на 30,0% ($p = 0,006$).

3. Доказано, что ИМТ и ожирение матери связаны с ускоренным физическим развитием потомства в раннем возрасте. Материнская масса тела существенно влияет на МТ ребенка в 3-6 месяцев жизни ($+215-190$ г/кг/м² ИМТ матери; $p < 0,001$). Значительное опережающее развитие детей наблюдается в возрасте 2 и 3 лет, как по длине тела ($p_2 = 0,018$, $p_3 = 0,009$), так и по массе тела ($p_2 = 0,003$, $p_3 = 0,001$). Носительство матерью генотипов АА/АТ полиморфизма rs9939609 гена FTO ассоциировано с более высокой МТ потомства в возрасте 3 года по сравнению с носительством генотипа ТТ данного полиморфизма: z-score МТ $+1,9-2,02$ SD против $+1,27$ SD (АА vs ТТ, $p = 0,015$; АТ vs ТТ, $p = 0,008$).

4. К факторам, усугубляющим дефицит витамина D, выявляемый у 90% детей с КЭО, относятся: высокорослость, морбидное ожирение, мужской пол, пубертатный статус, рождение в зимние месяцы. Генотип AG полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR ассоциирован с наибольшим риском дефицита витамина D, тогда как генотип GG демонстрирует протективный эффект. Носительство аллеля A полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR ассоциировано с КЭО ($p=0,024$) и преобладает у мальчиков ($OR=1,8$, $p=0,047$).

5. Установлено, что генотип AA полиморфизма rs9939609 гена FTO ассоциирован с тяжелым ожирением, дефицитом витамина D и снижением уровня ИПФР-1 в крови у детей. Аллель A rs9939609 статистически значимо связан с более высоким SDS ИМТ ($\rho=+0,38$, $p=0,003$). У носителей генотипа AA rs9939609 снижение ИПФР-1 в крови характерно для возраста < 12 лет жизни ($p=0,038$). Носительство TT-генотипа rs9939609 ассоциируется с 53,0% снижением риска ожирения ($OR=0,47$), в 1,6 раза реже встречалось в группе КЭО (28,3% против 45,7% в контроле, $p=0,041$). Генотип CG-генотип полиморфизма rs266729 ADIPOQ коррелируют с более высоким SDS ИМТ ($AUC=0,709$) и более низким уровнем ИПФР-1 ($p=0,048$).

6. Установлено, что влияние полиморфизма rs9939609 гена FTO на уровень витамина D зависит от генотипа rs2228570 (FokI) гена VDR. Наличие ожирения модулирует эпистатическое взаимодействие полиморфизмов rs9939609 (FTO) и rs2228570 (VDR), определяя различное влияние их комбинаций на уровень витамина D у детей с КЭО и в контрольной группе ($p=0,039$). Выявлено, что критическое снижение витамина D в крови детей с КЭО наблюдается при сочетанном носительстве TT генотипа полиморфизма rs9939609 гена FTO и AA генотипа полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR, что требует назначения усиленных доз витамина D (2000-4000 МЕ/сут). Полиморфизм rs2228570 (FokI) гена VDR оказывает более выраженное влияние на уровень витамина D (вклад 15%) по сравнению с по-

лиморфизмом rs9939609 гена FTO (вклад 8%, $p < 0,05$). Генотип GG rs222857 нивелирует эффект генотипа AA rs9939609. Генотип-зависимый оптимум витамина D: при генотипе AA rs9939609: 30–35 нг/мл, при генотипе TT rs9939609: 25–30 нг/мл.

7. Разработаны, на основе комплексного анализа значимых предикторов, прогностические модели индивидуального прогноза риска КЭО: шкала интегрального генетического риска, общая модель и 3 возрастные цифровые модели с высокой дискриминационной способностью: 0–3 года: Se = 84%, Sp = 82%; 3–11 лет: Se = 80%, Sp = 78%; 11–18 лет: Se = 86%, Sp = 88%. Установлен вклад факторов риска КЭО с учетом прогностической силы предикторов: гормонально-метаболические – 45,3%; генетические – 27,8%; внешние (средовые) – 26,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать внедрение в практическое здравоохранение математических моделей, разработанных на основе выявленных ключевых предикторов развития избыточной массы тела и ожирения у детей, для персонафицированной оценки риска КЭО в различных возрастных группах.

2. Рекомендовать в лабораторную практику использование для прогноза риска КЭО у детей исследование гормонов грудного молока (ИПФР-1 и грелина) на 10-14 день лактации у матерей с ИзМТ и ожирением, а у матерей с $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ — дополнительно исследование лептина и адипонектина.

3. Интегрировать в деятельность врачей практического звена здравоохранения применение прогностической таблицы для матерей новорожденных детей с целью раннего прогноза риска КЭО у детей. Уделять максимальное внимание детям матерей с ожирением в первый год жизни, с переходом на контроль питания и физической активности после года.

4. Рекомендовать проводить скрининг дефицита витамина D с частотой 1–2 раза в год следующим категориям пациентов с КЭО: детям, рожденным в зимний период; при SDS $ИМТ > +3,0$; подросткам 12–17 лет; мальчикам с ускоренным ростом ($>8 \text{ см/год}$) и высокорослостью.

5. Включить в алгоритм обследования детей из группы риска КЭО генотипирование по полиморфизмам rs9939609 гена FTO и rs2228570 (FokI) гена VDR с целью стратификации риска морбидного ожирения и дефицита витамина D. Рекомендовать интеграцию в клиническую практику совместного анализа генотипов rs9939609 гена FTO и rs2228570 (FokI) гена VDR для совершенствования алгоритмов прогнозирования риска дефицита витамина D у пациентов с КЭО.

6. Рекомендовать сроки мониторинга уровня витамина D: каждые 3 месяца — для носителей сочетания генотипов TT rs9939609+AA/AG rs2228570; 6–12 месяцев — для носителей генотипа GG rs2228570 (FokI) гена VDR. Рекомендовать детям с

КЭО и носительством генотипа АА полиморфизма rs9939609 гена FTO поддержание витамина D на уровне 30–35 нг/мл (2000-4000 МЕ/сут); с носительством генотипа ТТ полиморфизма rs9939609 гена FTO: 25-30 нг/мл (1000-2000 МЕ/сут). В особых случаях, при комбинации генотипов ТТ rs9939609 гена FTO и АА rs2228570 (FokI) гена VDR требуется обязательный контроль уровня витамина D и его назначение при выявлении дефицита в лечебной дозе 4000 МЕ/сут. Дети с генотипом АА полиморфизма rs9939609 гена FTO в возрасте до 12 лет жизни дополнительно нуждаются в мониторинге роста.

7. Внедрить шкалу интегрального генетического риска для раннего выявления детей с высоким риском КЭО.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АМОКБ	Александро-Мариинская областная клиническая больница
АН	адипонектин
БА	бронхиальная астма
БРГЧ	боковая рентгенография черепа
БЭА ГМ	биоэлектрическая активность головного мозга
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСД	вегетососудистая дистония
ВЧГ	внутричерепная гипертензия
ГБ	головная боль
ГБУЗ АО	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области
ГКН	глюкоза крови натощак
ГКС	глюкокортикостероиды
ГМ	головной мозг
ГС	гипоталамический синдром
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДБР	дуоденобульбарный рефлюкс
ДГР	дуоденогастральный рефлюкс
ДГЭА	дегидроэпиандростерон
ДИ	доверительный интервал
ДС	диагностическая специфичность
ДЧ	диагностическая чувствительность
ДЭ	диагностическая эффективность
ЖК	жирные кислоты
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖТ	жировая ткань
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ЗПР	задержка полового развития
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИГР	интегральный генетический риск
ИзМТ	избыточная масса тела
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность
ИПФР-1	инсулиноподобный фактор роста-1
КЭО	конституционально-экзогенное ожирение
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛЖ	левый желудочек
МАУ	Микроальбуминурия
Мес.	Месяцы

Me	Медиана
МК	мочевая кислота
МО	морбидное ожирение
МПС	мочеполовой системы
МС	метаболический синдром
MT	масса тела
М-ЭХО	Эхоэнцефалография
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
МАЗБП	метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (устаревшая формулировка «Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)»).
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОБ	общий белок
Ож1-4	ожирение 1-4 степени
ОР	относительный риск
ОТ	объем талии
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПВЖТ	периваскулярная жировая ткань
ПЖ	поджелудочная железа
ПК	прогностический коэффициент
ПЦОР	прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	прогностическая ценность положительного результата
РИАМС	региональная информационно-аналитическая система
РФ	Российская Федерация
РЭГ	Реоэнцефалография
САД	систолическое артериальное давление
Св. Т4	свободный тироксин
СД1	сахарный диабет 1 типа
СД2	сахарный диабет 2 типа
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СТГ	соматотропный гормон
Сут.	Сутки
ТГ	Триглицериды
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГБОУ ВО	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ФЗ	Федеральный закон
ФНО-α	фактор некроза опухоли-альфа

ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХС	Холестерин
ХС-ЛПВП	холестерин - липидов высокой плотности
ЩЖ	щитовидная железа
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭОС	электрическая ось сердца
ЭХО-КС	Эхокардиография
ЭХО-ЭГ	Эхоэнцефалография
ЭЭГ	электроэнцефалография
ADIPOQ	ген гормона адипонектина
AUC (area under the curve)	площадь под кривой рабочих характеристик модели прогнозирования
β	коэффициент – мера чувствительности, риска или относительной изменчивости
95% CI (confidence interval)	95%-й доверительный интервал
EF	этиологическая доля
FokI	полиморфизм рецептора витамина D
FTO (fat mass and obesity associated)	ген, ассоциированный с избыточной массой тела и ожирением
GWAS - genome-wide association studies	полногеномные ассоциативные исследования или полногеномный поиск ассоциаций
Hb A1c	гликозилированный гемоглобин
IL (Interleukin)	интерлейкин
p (p-value)	уровень статистической значимости
ROC (receiver operating characteristic)	кривая рабочих характеристик модели прогнозирования
SDS	коэффициент стандартного отклонения - интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным
(Standard Deviation Score)	Чувствительность
Se (сокр. от Sensitivity)	
SNP (Single Nucleotide Polymorphism)	отличие последовательности ДНК в один нуклеотид в геномах представителей одного вида или между гомологичными участками парных хромосом
Sp (сокр. от Specificity)	Специфичность
VDR (Vitamin D Receptor)	рецептор витамина D
vs	«против» или «по сравнению с»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, А.П., Ожирение в детском возрасте / А.П. Аверьянов, Н.В. Болотова, С.А. Зотова // Лечащий врач. – 2010. – №2. – С.13-15. <https://www.lvrach.ru/2010/02/12159137>.
2. Авзалетдинова, Д.Ш. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана / Д.Ш. Авзалетдинова, Л.Ф. Шарипова, О.В. Кочетова [et al.] // Проблемы Эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 31-38. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl9426>.
3. Алфёрова, В.И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т.19, №1. – С. 96-105. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12809>.
4. Амирова, В.Р. Микробиота грудного молока: происхождение, бактериальное разнообразие / В.Р. Амирова, Т.В. Саубанова, Л.М. Балашова и др. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 47-56. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-3-47-56>.
5. Андреева, И.Н. Влияние физических методов лечения на состояние биоэлектрической активности головного мозга больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / И.Н. Андреева, О.В. Точилина, И.В. Акишина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2011. – Т.10, №5. — С.44-48.
6. Андреева, В.О. Олигоменорея у подростков, страдающих ожирением: прогноз и выбор лечебной тактики / В.О. Андреева, Ю.А. // Репродуктивное здоровье детей и подростков – 2021 - Т. 17, № 4. - С. 20-27.
7. Андреевская, М. В. Лептин в регуляции потребления пищи / М. В. Андреевская, А. Т. Марьянович // Russian Biomedical Research (Российские биомедицинские исследования). – 2020. – Т. 4, №4. – С. 33-38. <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2293>.

8. Артымук, Н.В. Современные представления о гипоталамическом синдроме / Н.В. Артымук, Г.А. Ушакова // Мать и Дитя в Кузбассе.- 2001. – Т. 1, №2. – С. 24-27.
9. Ашурова, М.Ж. Метаболические показатели и уровень витамина Д у детей и подростков с ожирением / М.Ж.Ашурова, Л.М. Гарифулина // Проблемы биологии и медицины. – 2022. – Т. 137, №4. – С. 26-28.
10. Ашурова, М.Ж. Показатели минеральной плотности костей и уровень витамина Д у детей с ожирением / М. Ж. Ашурова, Л. М. Гарифулина // Проблемы биологии и медицины. – 2022. – Т.135, №2. – С. 15-18.
11. Балацкий, А.В. Полиморфизм гена Т-кадгерина (CDH13) ассоциирован с характером манифестации ишемической болезни сердца / А. В. Балацкий, Ф. Р. Чотчаева, Ю. С. Пиневич, Л. М. Самоходская, В. А. Ткачук // Вестник РГМУ. – 2016. – № 1. – С. 25-31.
12. Баранов, А.А. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей (неалкогольной жировой болезни печени) / А.А. Баранов, Г.В. Волынец, Н.Н. Власов и др. // Педиатрическая фармакология. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 147-163. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2884>.
13. Батурин, А.К. Изучение ассоциации полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs659366 гена UCP2 с ожирением у населения Арктической зоны Российской Федерации / А.К. Батурин, Е.Ю. Сорокина, А.В. Погожева, Э.Э. Кешабянц, И.В. Кобелькова, А.О. Камбаров, Е.В. Елизарова, В.А. Тутельян // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 3 – С. 32–39.
14. Батурин, А.К. Изучение связи генетического полиморфизма rs2228570 гена VDR с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики / А.К. Батурин, Е.Ю. Сорокина, О.А. Вржесинская, Н.А. Бекетова, А.А. Сокольников, И.В. Кобелькова, Э.Э. Кешабянц, В.М. Коденцова, О.Н. Макурина, Е.В. Пескова // Вопросы питания. - 2017. – Т. 86, № 4. – С. 77–84.

15. Батурин, А.К. Оценка риска дефицита витамина D у жителей Российской Арктики в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO / А.К. Батурин, Е.Ю. Сорокина, Э.Э. Кешабянц, А.А. Сокольников, И.В. Кобелькова // Профилактическая медицина. – 2019 – Т. 22, № 2 – С. 57–61. DOI: 10.17116/profmed20192202157.
16. Башарова, Г. Р. Профессиональный риск ущерба здоровью. / Г.Р. Башарова // Медицина труда на пороге XXI века – 2000. – С. 20-21.
17. Бевз, А.С. Особенности композиционного состава тела у детей с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени / А.С. Бевз, Т.А. Бокова, Е.А. Медведева, Д.А. Карташова, Е.Е. Шишулина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2025. – № 1. – С. 15-20. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-233-1-15-20>.
18. Бевз, А.С. Связь полиморфизма rs8192678 с/т гена ppargc1a с развитием метаболически ассоциированной иммунной болезни печени у детей с ожирением, проживающих в московском регионе / А.С. Бевз, Т.А. Бокова, О.П. Дрибноходова, В.И. Корчагин, К.О. Миронов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – Т. 226, № 6. – С. 14–19. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-226-6-14-19.
19. Безрукова, Д.А. Ожирение у детей: состояние проблемы / Д. А. Безрукова, А. А. Джумагазиев, М. В. Богданьянц, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева, Е. В. Трубина // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 3 – С. 13–21.
20. Бекезин, В. В. Жировой гепатоз и клинико-метаболические факторы риска у детей подросткового возраста с ожирением / В.В. Бекезин, Н.Н. Короткая, Л.В. Козлова, О.В. Пересецкая, А.В. Борсуков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhirovoy-gepatoz-i-kliniko-metabolicheskie-factory-riska-u-detey-podrostkovogo-vozrasta-s-ozhireniem>.
21. Бекетова, Н.А. Обеспеченность витаминами детей школьного возраста с ожирением / Н.А. Бекетова, Е.В. Павловская, В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, О.В. Кошелева, А.А. Сокольников, Т.В. Строкова // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 4. – С. 66-74. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10043.

22. Белецкая, И.С. Псевдоэксфолиативная глаукома и молекулярно-генетические особенности обмена витамина D / И.С. Белецкая, С.Ю. Астахов, Т.Л. Каронова, О.В. Галкина, Е.О. Богданова, Е.Л. Акопов, А.А. Козырева // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11. – № 2. – С. 19-28.
23. Белых, Н.А. Психологические особенности личности детей с избыточной массой и ожирением / Н.А. Белых, Е.Э. Блохова, А.И. Фролов, П.А. Рогова // НСЖ «Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие» - 2019. –Т. 7, № 3 (26) – С. 491-500. DOI: 10.23888/humJ20193491-500.
24. Белых, Н.А. Статус витамина D и кальциево-фосфорный метаболизм у детей с избыточной массой тела и ожирением / Н.А. Белых, Е.Е. Блохова // Вопросы Питания. – 2021. – Т. 90, №2. – С. 83-90. Русский. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-2-83-90.
25. Беляева, И.А. Новые стратегии модификации состава детских молочных смесей / И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, Т.В. Турти // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 447-453. DOI: <https://doi.org/10.115690/vsp.v21i6.2468/>
26. Бобкова, И.Н. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов / И.Н. Бобкова, М.В. Шестакова, А.А. Щукина // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 33-44.
27. Богданова, О.Г. Оценка риска избыточной массы тела у детей в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO / О.Г. Богданова, И.Ю. Тармаева, Е.Ю. Сорокина, Н.В. Ефимова, И.В. Мыльникова // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 55–62. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.06.
28. Бограя, М.М. Полиморфизмы гена VDR rs731236 и rs2228570 влияют на уровень витамина D у лиц Калининградской области / М.М. Бограя, М.А. Вульф, Л.А. Сафиуллина [et al.] // Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т. 27. – № 4. – С. 995-1000.

29. Бокова, Т.А. Липидный профиль детей с ожирением и метаболическим синдромом / Т.А. Бокова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2021 – Т.1. – С. 75-81. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-75-81>.
30. Бокова, Т.А. Метаболический синдром у детей: алгоритмы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий / Т.А. Бокова, Д.А. Карташова, А.С. Бевз, О.А. Бокова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 6. – С.19-26. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-19-26>.
31. Бокова, Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и основные компоненты метаболического синдрома у детей / Т.А. Бокова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 1. – С. 15-20. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-15-20>.
32. Бокова, Т. А., Михалева О. Г. Особенности сочетанного поражения поджелудочной и щитовидной желёз у детей с ожирением и метаболическим синдромом / Т.А. Бокова, О.Г. Михалева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 209, № 1. – С. 25–31. DOI: [10.31146/1682-8658-ecg-209-1-25-31](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-25-31).
33. Бокова, Т.А. Сравнительный анализ заболеваемости ожирением детей, проживающих в Московской области / Т.А. Бокова, Е.Е. Шишулина, А.С. Бевз, Д.А. Карташова // РМЖ. Мать и дитя. - 2024. – Т.7, №1. – С. 51-55. DOI:[10.32364/2618-8430-2024-7-1-8](https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-1-8).
34. Болотова, Е.В. Частота и структура метаболических нарушений у женщин с ожирением в сочетании с синдромом поликистозных яичников / А.В. Дудникова, В.А. Крутова, Н.С. Просолупова // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т.18, № 3. – С. 254-262. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12374>.
35. Бондарь, И.А. Ожирение и хроническая болезнь почек / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, А.И. Симакова // Терапевтический архив. - 2011. – Т. 83, № 6. – С. 66-70.
36. Борисова, Т. П. Клинические проявления и коррекция вегетативной дисфункции у детей и подростков / Т.П. Борисова, А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2018. – Т. 13, № 6. – С. 588–594. DOI: [10.22141/2224-0551.13.6.2018.143165](https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.6.2018.143165).

37. Бочарова, О.В., Теплякова Е.Д., Абд Али А.Х., Шкурят Т.П., Карантыш Г.В. Ассоциация ожирения и полиморфизмов генов рецептора брадикинина (BDKRB2 INS/DEL(9B)), химазы (CMA1/B 1903A>G) и гена, связанного с ожирением (FTO RS9939609), у детей и подростков // Современные проблемы науки и образования. - 2022. – № 2 DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.31630>.
38. Бровин, Д.Л. Варианты гена адипонектина (ADIPOQ) rs2441766 и rs266729: ассоциация с концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом / Д. Л. Бровин, К. В. Драчева, А.А. Пантелеева [и др.] // Медицинская генетика. – 2019. – Т.18, № 1. – С. 25-34. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.01.25-34>.
39. Бровин, Д. Л. Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, полиморфизм гена адипонектина (ADIPOQ), гена Т-кадгерина (CDH13) и их роль в формировании метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.05, 03.02.07 / Д.Л. Бровин // ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. - Санкт-Петербург, 2019. – 23 с.
40. Бухалко, М.А. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека / М.А. Бухалко, Н.В. Скрипченко, Е.Ю., Скрипченко, Е.Н. Имянитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. Т. 62, № 6. – С. 23–28. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–23–28.
41. Васенина, Е. Е. Стресс, астения и когнитивные расстройства / Е.Е. Васенина, О.А. Ганькина, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 5, №122. – С. 23–29. DOI: 10.17116/jnevro202212205123.
42. Васильева, В.В. Особенности биоэлектрической активности мозга у женщин с метаболическим синдромом / В.В. Васильева, Т.Л. Боташева, Н.В. Палиева, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов, Ю.В. Ганиковская // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. – 2019. Т. 236, №1. – С.38-46.

43. Вербовой, А.Ф. Значение адипокинов в клинической практике / А.Ф. Вербовой, И.А. Цанава // Фарматека. – 2019. – №14. – С. 40-46. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.14.40-46>.
44. Витебская, А.В. Нарушения углеводного обмена у детей и подростков с ожирением / А.В. Витебская, А.В. Попович // Медицинский совет. – 2021. – №11. – С. 174–182. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-174-182>.
45. Воробьева, О.А. Ассоциация полиморфизмов FokI и TaqI гена VDR с обеспеченностью витамином D и физическим развитием детей грудного возраста / О.А. Воробьева, В.Н. Дроздов, Р.Е. Казаков, Е.В. Ших // Фармакология и Фармакотерапия. – 2025. – № 1. – С. 35-41. DOI: [10.46393/27132129_2025_1_35-41](https://doi.org/10.46393/27132129_2025_1_35-41).
46. Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ], 2016.
47. Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ], 2018.
48. Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ], 2020.
49. Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ], 2024. Доклад по Европейскому региону. Подростки из бедных семей в Европе реже занимаются спортом и чаще страдают ожирением – (<https://www.ungeneva.org/ru/news-media/news/2024/05/93730/podrostki-iz-bednykh-semey-v-evrope-rezhe-zani-mayutsya-sportom-i>).
50. Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ]. Пресс-релиз. Детское ожирение: пять фактов о ситуации в Европейском регионе ВОЗ. – 2023. – (<https://www.who.int/europe/ru/news/item/03-03-2023-childhood-obesity--five-facts-about-the-who-european-region>).
51. Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ]. Пресс-релиз. В настоящее время каждый восьмой человек страдает ожирением. – 2024. – (<https://www.who.int/ru/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity>).
52. Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ]. Нормы роста. – (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards>).

53. Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ]. Доклад: Ожирение: последствия избыточного веса для здоровья. – 2024. – (<https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/obesity-health-consequences-of-being-overweight>).
54. Вялкова, А.А. Клинико-патогенетические аспекты поражения почек при ожирении (обзор литературы) / А.А. Вялкова, Е.Н. Лебедева, С.И. Красиков, И.В. Зорин, Е.П. Кулагина, С.Н. Николаева // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 24-33.
55. Гарбузова, Е.В. Ассоциация трансмуральной дисперсии реполяризации желудочков (интервал Tpeak-Tend) с компонентами метаболического синдрома (в рамках ЭССЕ-РФ3) / Е.В. Гарбузова, А.А. Кузнецов, А.М. Нестерец и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 8. – С. 4039. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4039>.
56. Геннадиник, А. Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения / А.Г. Геннадиник, А.А. Нелаева // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 10-15.
57. Гирш, Я.В. Коморбидности при детском ожирении / Я.В. Гирш, А.А. Тепляков // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. - 2021. – Т. 66, №4. - С.328–329.
58. Гмошинская, М.В. Изучение возможного программирующего влияния избыточной массы тела и ожирения у беременных женщин на физическое развитие детей первого года жизни, находящихся на исключительно грудном вскармливании / М.В. Гмошинская, И.Я. Конь, Н.М. Шилина [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2016 – Т. 95, № 1 – С. 57–60.
59. Головченко, Н.Н., Сульженко М.Ю. Патогенетические аспекты симптоматической артериальной гипертензии при гипоталамическом синдроме пубертатного периода / Н.Н. Головченко, М.Ю., Сульженко Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 92.

60. Горбатенко, Н.В. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин / Н.В. Горбатенко, В.Ф. Беженарь, М.Б. Фишман // Ожирение и метаболизм – 2017 – Т. 14, № 1 – С. 3-8. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet201713-8>.
61. Гречухина, Е.И. Ген fto как генетический фактор риска развития ожирения / Е.И. Гречухина, М.И. Гречухина, Д.С. Кывыржик, В.Ю. Старцев, Е.Н. Лебедева // Universum: медицина и фармакология. – 2019. – Т. 57, №2. – С. 4-9. Эндокринология. DOI: 10.32743/UniMed.2019.57.2.
62. Гублер, Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер // Л.Медицина. – 1990. –176 с.
63. Гужов, В.И. Методы исследования структуры и функционального состояния головного мозга / В.И. Гужов, А.А. Винокуров // Автоматика и программная инженерия. – 2014. – Т.9, №3. – С.80-87.
64. Гурова, М.М. Состояние поджелудочной железы при ожирении у детей / М. М. Гурова, А. А. Гусев, В. П. Новикова // Вопросы детской диетологии. – 2014 – № 2 – С. 7–12.
65. Дашичев, К.В. К вопросу об оценке нутритивного статуса недоношенных новорожденных детей / К.В. Дашичев, Н.В. Олендарь, Т.Г. Пухова, Е.П. Ситникова // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 23-27. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-23-27>.
66. Дворецкий, Л.И. Ожирение и инфекция. Еще одна коморбидность? / Л.И. Дворецкий // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 3-8. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet9745>.
67. Дворяковская, Г.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей по данным ультразвуковой диагностики / Г.М. Дворяковская, Е.Н. Кутырева, И.В. Дворяковский, Т.В. Строкова, С.А. Ивлева, Б.С. Каганов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – №4. – С. 53-61.

68. Дедов, И.И. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко и др. // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – №1. – С. 5-99; DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12714>.
69. Дедов, И.И. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении / И.И. Дедов, Н.В. Мазурина, Н.А. Огнева, Е.А. Трошина, Л.Я. Рожинская, Ю.И. Яшков // Ожирение и метаболизм. - 2011. - №2. – С. 3-10.
70. Дедов, И.И. Половое развитие детей: норма и патология [Текст]: монография / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. – М: Колор Ит Студии – 2002. – 232 с.
71. Дедов, И.И. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – Москва, 2014. – 442 с.
72. Дедов, И.И. Эндокринология [Текст]: учеб. для вузов. 3-е изд. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. - М: Литтерра. – 2015. – 416 с.
73. Дедов, И.И. Эндокринология. Национальное руководство: 2-е изд., перераб. и доп. / И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1112 с: ил.
74. Джумагазиев, А. А. Проблемы вскармливания детей первого года жизни в г. Астрахань / А. А. Джумагазиев, Е. И. Казимирова, Д. В. Райский, Н. Х. Абушаева, А. К. Мустафина // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2004 – Т. 83, № 6 – С. 87–89.
75. Джумагазиев, А. А. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения / А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, М. В. Богданьянц, Ф. В. Орлов, Д. В. Райский, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева, Л. С. Джамаев // Вопросы современной педиатрии. – 2016 – Т. 15, № 3 – С. 250–256.
76. Джумагазиев, А.А. Состояние поджелудочной железы при ожирении у детей и взрослых / А.А. Джумагазиев, Л.С. Джамаев, Д.А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2020 – Т. 15 – № 3 – С. 6-15.

77. Джумагазиев, А.А. Физическое развитие детей первых двух лет жизни, родившихся от матерей с избыточной массой тела и ожирением / А.А. Джумагазиев, Н.М. Шилина, И.Б. Дадова, И.П. Малышева [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019 – Т. 14, № 3 – С. 121-130.
78. Дзугкоев, С.Г. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения / С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, И.В. Можаяева, О.И. Маргиева // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6; DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.30321>.
79. Дивелла, Р. Полиморфизм гена ADIPOQ rs266729 G/C и плазматические адипоцитокины соединяют метаболический синдром с колоректальным раком. Ай-виспринг / Р. Дивелла // Онкологический журнал. – 2017. – Т. 8, № 6. – С. 1000-1008.
80. Добрынина, Л.А. Предикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева, А.С. Филатов, Э.Т. Бициева, Е.Д. Миркова, М.В. Кротенкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т.122, № 4. – С. 52-60.
81. Добрынина, О.Д. Факторы, влияющие на успешную и продолжительную лактацию: накопленный опыт и возможные перспективы / О.Д. Добрынина, А.А. Тепляков // Вестник СурГУ. Медицина. – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 8 – 20. DOI: [10.35266/2949-3447-2024-1-1](https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-1-1).
82. Драпкина, О.М. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов / О.М. Драпкина, В.И. Мазуров, А.И. Мартынов [et al.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 3564. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3564>.
83. Драпкина, О.М. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов [Текст]: Коллективная монография / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.А. Старинская, О.Т. Ким, А.Е. Неймарк. – М.: ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России; ООО “Силиция-Полиграф”. – 2021. – 174 с.

84. Ендриховский, В. Методы эпидемиологических исследований в промышленной медицине / В. Ендриховский // Медицина. - 1980. - С.98-111.
85. Ефременкова, А.С. Проблема обеспеченности витамином D у детей с ожирением / А.С. Ефременкова, Н.Ю. Крутикова // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 45–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-45-49.
86. Загорский, В.А. Математические методы в медицине / В.А. Загорский. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 560 с.
87. Загоруйко, М.В. Ожирение у детей и подростков / М.В. Загоруйко, Т.П. Бардымова, Л.В. Рычкова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 16–18.
88. Закирова, А.Н. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у пациенток с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А.Н. Закирова, Е.З. Фаткуллина, Н.Э. Закирова, Л.М. Жамалов // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 489-495.
89. Заковоротная, Г.М. Внутрисемейные конфликты и ожирение / Г.М. Заковоротная, Ю.И. Гайнуллина // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 1. – (<https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19522>).
90. Захарова, И.Н. Метаболический синдром у детей и подростков: взгляд педиатра [Текст] учебное пособие / И.Н. Захарова, С.И. Малявская, Л.А. Звенигородская [и др.] – М. РМАПО, 2016. – 128 с.: ил., табл.
91. Захарова, И.Н. Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери) / И.Н. Захарова И.Н., А.Е. Кучина // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 27–35.
92. Захарова, И.Н. Современные рекомендации по диагностике и лечению вегетативной дистонии у детей и подростков / И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, И.И. Пшеничникова // Медицинский совет. – 2016. – №16. – С. 116–123.
93. Звягин, А. А. Стеатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы / А.А. Звягин, Н.Ю. Фатеева, Т.В. Чубаров // Русский медицинский журнал (РМЖ). - 2022. - №3. – С. 9–12.

94. Здравоохранение в России. 2023 [Текст]: Стат.сб./Росстат. - М., 3-46 2023. – 179 с. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>.
95. Зубарева, М. Н. Особенности проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности у дошкольников / М.Н. Зубарева, М.Я. Добря // Вестник магистратуры. - 2022. – Т. 125, №2-2. - С. 100–102.
96. Иевлева, К. Д. Роль лептина и ядерного рецептора PPAR γ в патогенезе синдрома поликистоза яичников / К.Д. Иевлева, И.Н. Данусевич, Л.В. Сутурина // Проблемы эндокринологии. - 2020. – №6. – С. 74-80. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12620>.
97. Ингерлейб, М.Б. Медицинские анализы [Текст]: медицинский справочник / М.Б. Ингерлейб. – М.: АСТ, 2024. – 416 с.
98. Кайтмазова, Н.К. Микробиота кишечника и ее влияние на организм / Н.К. Кайтмазова // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 3, №.6. – С. 72-77.
99. Камилова, Н.М. Комплексная ультразвуковая диагностика органов малого таза у девушек-подростков при ожирении / Н.М. Камилова, И.А. Султанова, Г.М. Халилова и др. // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т.36, №3. – С. 43-50. DOI 10.17816/pmj36343%50.
100. Караченова, А.М. Влияние уровня витамина D и полиморфизма гена его рецептора (BsmI, FokI) на тяжесть COVID-19-ассоциированного поражения легких / М.А. Караченова, Е.Н. Романова // Архивъ внутренней медицины. – 2024 – Т. 14, № 1. – С. 63-71. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-1-63-71>.
101. Каронова, Т.Л. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? / Т.Л. Каронова, И.А. Шмони́на, А.Т. Андреева, А.А. Байрамов, О.Д. Беляева // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, №4. – С. 49-52.
102. Каштанова, Е.В. Ассоциации уровней адипоцитокинов и метаболических гормонов у молодых людей 25-44 лет с сахарным диабетом 2 типа и абдоминальным ожирением / Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Л.В. Щербакова, Е.М. Стахнева, В.С. Шрамко, С.В. Мустафина, А.Д. Худякова, Ю.И. Рагино // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, № 1. – С.14-23. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12974>.

103. Киреева, Т.И. Детско-родительские отношения в семьях подростков, страдающих ожирением / Т.И. Киреева // Международный научно-исследовательский журнал. - 2022. – Т. 122, №8. – С.1-5. DOI: 10.23670/IRJ.2022.122.32.
104. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство написано ведущими российскими специалистами в области клинической липидологии / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева // СПб.: Питер, 1999. – 512 с.
105. Климов, Л.Я. Адипокины у детей, рожденных от матерей с ожирением / Л. Я. Климов, Н. Е. Верисокина, Л. С. Алавердян, В. А. Курьянинова, Т. В. Железнякова, Р. А. Атанесян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018 – Т. 63, № 4 – С. 182.
106. Климов, Л.Я. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1) / Л.Я Климов, И.Н. Захарова, В.А. Курьянинова, Л.И. Никитина, Т.Л. Каронова, С.И. Малявская [и др.] // Медицинский Совет. – 2017. – № 19. – С. 214-220.
107. Климов, Л.Я. Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы / Л.Я. Климов, П. Плудовский, И.Н. Захарова // Consilium Medicum. Педиатрия. - 2017. - № 3. - С. 10–17.
108. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у детей. Рахит». Союз педиатров России. – 2024. – URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/KP%20Рахит%2024.08.2024.pdf>.
109. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» [Электронный ресурс] / Союз педиатров России, Минздрав РФ. – 2025. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_481753/.
110. Ковесди, К.П. Ожирение и заболевание почек: скрытые последствия эпидемии / К.П. Ковесди, С. Фурс, К. Зоккали //Клиническая нефрология. – 2017. – № 1. – С. 3-11.
111. Коденцова, В.М. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа

- / В.М. Коденцова, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 478–493. DOI: 10.15690/pf.v14i6.1831.
112. Коденцова, В. М. Обеспеченность детей витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции / В.М. Коденцова, Д.В. Рисник // Лечащий врач. – 2020. - № 2. – С. 35-43.
113. Колычев, А.П. Инсулиноподобный фактор роста II (ИФР-2). Место среди регуляторных пептидов инсулина / А.П. Колычев // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2000. – Т. 36. – № 2. – С. 69–82.
114. Колягин, В. В. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью – гиперкинетическое расстройство / В.В. Колягин, С.Ю. Кульчицкая, В.П. Иванова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – №6. – С. 66–71.
115. Кондратьев, Г. В. Предиктивные модели в педиатрии: принципы построения и валидации / Г. В. Кондратьев, А. Н. Михайлов // Педиатрия. – 2021. – Т. 100, № 3. – С. 45-52.
116. Конь, И.Я. Особенности введения продуктов и блюд прикорма в различных регионах РФ. Сообщение 2 Результаты мультицентрового изучения особенностей питания детей первого года жизни в Российской Федерации / И. Я. Конь, М. В. Гмошинская, Т. Э. Боровик [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2006 – Т. 4, № 4 – С. 54-59.
117. Корельская, Н.А. Однонуклеотидный полиморфизм RS9939609 гена FTO и уровень С-реактивного белка у больных с абдоминальным ожирением / Н.А. Корельская, С.Н. Козлова, О.Д. Беляева, О.А. Беркович // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 94-99. DOI 10.26163/RAEN.2020.38.39.018.
118. Корнеев, А.А. Использование модифицированной процедуры последовательного распознавания Вальда для определения исхода оперативного лечения у пациентов с болезнью Меньера / А.А. Корнеев, С.В. Лиленко, А.С. Лиленко, Е.Э. Вяземская, В.М. Бахилин // Российская оториноларингология. – 2018. – Т. 94, №3. – С. 54-59. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-3-54-59.

119. Корой, П.В. Взаимосвязь метаболического синдрома с молекулами адгезии при неалкогольной жировой болезни печени / П.В. Корой, С.А. Сляднев, А.В. Ягода. Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 23-27. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15004>.
120. Косарев, В.В. Организация исследований в оценка риска здоровью в современной эпидемиологии / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Гигиена и санитария. – 2001. – № 4. – С. 64–6.
121. Косарев, В.В. Эпидемиологические исследования в медицине труда / В.В. Косарев, В.С. Лотков, С.А. Бабанов // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 8. – С. 1–4.
122. Кострова, Г.Н. Дефицит витамина D и углеводный обмен у детей и подростков с ожирением / Г.Н. Кострова, С.И. Малявская, А.В. Лебедев // Вопросы Питания. – 2021. – Т. 90, № 1. – С. 57-64. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-1-57-64.
123. Красноперова, О. И. Факторы, способствующие формированию ожирения у детей и подростков / О.И. Красноперова, Е.Н. Смирнова, Г.В. Чистоусова и др. // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Т.34, №1. – С.18-21.
124. Крячкова, А.А. Роль нарушений липидного обмена в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением / А.А. Крячкова, С.А. Савельева, И.М. Кутырина // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 8. – С. 54-58.
125. Куликова, И.Л. Комплексный метод лечения осложненной гиперметропии у детей и подростков: автореф. дис. ... канд.мед.наук. / И.Л. Куликова. – М., 2004. – 29 с.
126. Кулов, Б.Б. Вопросы диагностики и лечения внутричерепной гипертензии / Б.Б. Кулов, Э.А. Козлова, А.А. Асанова, Ч.Т. Сайдахметова // Медицина Кыргызстана. – 2009. – №5. – С.46-48.

127. Куницкая, Н. А. Роль мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: от молекулярных механизмов до клинических проявлений / Н.А. Куницкая, А.Л. Арьев, В.С. Немировский // Врач. – 2022. – №6. – С. 5-12. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-01>.
128. Лапина, И.А. Современные аспекты прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом / И.А. Лапина, Т.Г. Чирвон, Ю.Э. Доброхотова, В.В. Таранов // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, №2. – С. 138-143.
129. Легонькова, Т.И. «Разложить по полочкам»: влияние гормонов грудного молока (лептина, грелина, инсулиноподобного фактора роста-1, адипонектина) на физическое развитие детей / Т.И. Легонькова, К.С. Шпаковская, О.Н. Штыкова Н.М. Шилина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – №4. – С. 158-164. DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.23 EDN: XAURXR.
130. Лескова, И.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем / И.В. Лескова, Е.В. Ершова, Е.А. Никитина // Ожирение и метаболизм. – 2019. – № 16-1. – с. 20-26.
131. Мазурина, Н.В. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе / Н.В. Мазурина, И.В. Лескова, Е.А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2019. – № 4. – С. 18-24.
132. Майлян, Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути / Э.А. Майлян // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – №2. – С. 15-19.
133. Майлян, Э.А. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин / Э.А. Майлян, Д.Э. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №1. – С. 33-40.
134. Майлян, Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза / Э.А. Майлян // Проблемы остеологии. – 2015. – Т.18, №2. – С. 3-11.

135. Мальцев, С.В. Роль витамина D в системе мать-плацента-плод / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова, А.М. Закирова, Э.Н. Васильева // Практическая медицина. – 2016. – Т. 93, №1. – С. 26-31.
136. Мальцев, С. В. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период / С.В. Мальцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2017. – Т. 62, №2. – С. 99-103.
137. Маркова Т. Н. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме / Т.Н. Маркова, Н.К. Мищенко, Д.В. Петина // Проблемы эндокринологии. - 2022. – Т. 68, №1. – С. 73 – 80. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12805>.
138. Мартинчик, А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А., Кешабянц Э.Э., Михайлов Н.А., Батурин А.К., Смирнова Е.А. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России // Вопросы питания. – 2021. – Т. 535, № 3. – С. 67-76.
139. Маскова, Г.С. Возрастные особенности первичного ожирения у детей / Г.С. Маскова, Н.Л. Черная, Е.В. Шубина, С.В. Александрова // Практическая медицина. – 2014. – Т.85, №9. – С. 126-130.
140. Маскова, Г.С. Полиморфизм генов артериальной гипертензии у детей с ожирением и артериальной гипертензией / Г.С. Маскова, А.Л. Хохлов, А.М. Сироткина // Качественная клиническая практика. – 2020. – №5. – С.70-79. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-70-79.
141. Маскова, Г.С. Прогноз эффективности реабилитационного лечения детей с ожирением в поликлинике / Г.С. Маскова // Практическая медицина. - 2020. - Т. 18, № 6. - С. 170-175. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-170-175.
142. Материалы отчетов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. 16 февраля 2018 г. – Центр СМИ ВОЗ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

143. Материалы отчетов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. 01 апреля 2020 г. — Центр СМИ ВОЗ. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
144. Медяник, М.И. Ожирение и щитовидная железа. Некоторые механизмы взаимосвязи / М.И. Медяник, А.А. Похлебкина, Е.Б. Мильнер // Университетский терапевтический вестник. — 2021 — Т. 3, № 2. — С. 13-24. DOI: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/2954>.
145. Международная Федерация Диабета (IDF): Международная Федерация Диабета (IDF): Консенсусное по всему миру определение метаболического синдрома / Ожирение и метаболизм. — 2005. — Т. 2, № 3. — С. 47-49. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4854>.
146. Михалева, О. Г. Дефицит железа и ожирение у детей: есть ли взаимосвязь? / О.Г. Михалева, Т.А. Бокова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2024. — Т. 226, № 6. — С. 90–95. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-226-6-90-95.
147. Морозова, Т.Е. Влияние ожирения и социодемографических факторов на хроническую боль (когортное исследование в общей врачебной практике) / Т.Е. Морозова, О.В. Воробьева, А.А. Герцог // Consilium Medicum. — 2022. — Т. 24, № 12. — С. 865-870. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201950.
148. Мустафаева, И.Р. Особенности изменения гормонального фона у девочек-подростков с ожирением в период полового созревания / И.Р. Мустафаева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2023. — Т. 23, №4. — С. 5-8.
149. Мустафина, С.В. Тиреоидный статус у лиц с ожирением / С.В. Мустафина, О.Д. Рымар, Г.И. Симонова, Л.В. Щербакова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2011. — Т. 7, №2. — С. 57-62.
150. Муркамилов, И.Т. Структурные и воспалительные изменения в процессе прогрессирования хронической болезни почек при избыточной массе тела и ожирении / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин и др. // The Scientific Heritage. — 2020. — Т.54, № 2. — С. 39-48.

151. Назарова, А.М. Изучение полиморфного маркера rs266729 гена ADIPOQ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в российской популяции / А.М. Назарова, Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова [и др.] // Вопросы диетологии. – 2018. – Т. 8, №3. – С.11-17. DOI: 10.20953/2224-5448-2018-3-11-17.
152. Назарова, Л.Ш. Родительский контроль в профилактике избыточной массы тела и ожирения у детей / Л.Ш. Назарова, Р.А. Даукаев, Д.Э. Мусабиров [и др.] // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 6. – С. 629-632. DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-6-629-632>.
153. Наими, З.М.С. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с эмбриологическими показателями и эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения / З.М.С. Наими, Е.А. Калинина, А.Е. Донников, А.Х. Дударова // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 2. – С. 51-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.51-7>.
154. Насибулина, Э.С. Ассоциация полиморфизма гена fto с избыточной массой тела в российской популяции / Э.С. Насибулина, Р.Р. Шагимарданова, А.В. Борисова, И.И. Ахметов // Казанский медицинский журнал. – 2012. – том 93, №5. – С. 823-826.
155. Наследов, А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных [Текст]: учебное пособие. 3-е изд., стереотип / А.Д. Наследов. – СПб.: Речь, 2007. – 392 с.
156. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 95 с.
157. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2021. – 116 с. DOI: www.spr-journal.ru/natsionalnaya-programma-nedostatochnost-vitamina-d-u-detey-i-podrostkov-rossiyskoy-federatsii-sovremennye-podkhody-k-korrekcii_1/.

158. Никитина, И.Л. Дефицит витамина D у детей с ожирением – кто в зоне наивысшего риска? / И.Л. Никитина, А.М. Тодиева // Лечащий врач. – 2019. – № 12. – С. 31-37. DOI: 10.26295/OS.2019.60.22.005.
159. Никитина, И.Л. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития. Новые диагностические и терапевтические возможности / И.Л. Никитина, А.А. Байрамов, Ю.А. Ходулева, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 3–12.
160. Никитина, И.Л. Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением? / И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, Н.М. Ильина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 426-435.
161. Николаева, С.Н. Особенности поражения почек у детей с ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / С.Н. Николаева. – Оренбург: ОГМУ, 2010. – 27 с.
162. Окорочков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов [Текст]: учеб. для вузов / А.Н. Окорочков. — М.: Мед. лит., 2002. — 464 с.: ил.
163. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней [Текст]: федер. закон от 17 сентября 1998 года N 157-ФЗ (последняя редакция) // Консультант плюс. – (https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20315/).
164. Омарова, Н.Х. Генетические факторы дефицита витамина D3 и их клиническое значение / Н.Х. Омарова, Э.М. Солтаханов, П.А. Омарова // Экологическая медицина. – 2019. – Т. 2, № 1. – С. 72-78. DOI: 10.34662/ЕМ.2019. 2.1.72-78.
165. О направлении методических рекомендаций «Оценка физического развития детей и подростков» [Текст]: письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.11.2017г. № 15-2/10/2-8090.
166. Осипова, А. А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы / А.А. Осипова // Окружающая среда и энергетическое поведение. – 2019. - №2. – С. 55-82. DOI: 10.5281/zenodo.3328788.

167. Оценка физического развития детей и подростков [Текст]: методические рекомендации / В.А. Петеркова [и др.]. – Москва: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ России, 2017. – 94 с.
168. Ощепкова, Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг., пути по ее снижению / Е.В. Ощепкова // Кардиология. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 67–72.
169. Павлова, А. А. Метаболический синдром: риски в детско-юношеском спорте / А.А. Павлова, С.О. Ключников, М.С. Тарасова [et al.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2023. – №2. – С. 33–40. DOI: 10.47183/mes.2023.014
170. Павлова, Н.И. Ассоциация полиморфизма RS9939609 гена FTO с развитием ожирения в популяции Якутов / Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов, Н.А. Соловьева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5 – ([http//https://doi.org/10.17513/spno.28020](http://https://doi.org/10.17513/spno.28020)).
171. Павлова, З.Ш. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? / З.Ш. Павлова, И.И. Голодников // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 4. – С. 6–23. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23.
172. Павловская, Е.В. Обеспеченность витамином D детей с ожирением. / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т.16, № 5. – С. 6–22. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-5-16-22.
173. Павловская, Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением: современные аспекты диагностики и лечения / Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, Е.А. Пырьева Е.А., Н.М. Шилина // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 53–61. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-53-61.
174. Павловская, Е.В. Характеристика коморбидной патологии при саркопеническом ожирении у детей / Е.В. Павловская, М.Э. Багаева, Н.Н. Таран [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2023. – Т. 21, № 6. – С.5–12.
175. Пальшина, А.М. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина Д и полиморфизм гена рецептора витамина Д / А.М. Пальшина, С.Г.

Пальшина, С.Л. Сафонова, В.Г. Пальшин // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. - 2018. – Т. 12, № 3. – С. 34-42.

176. Панасенко, Л.М. Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей / Л.М. Панасенко, Ж.В. Нефедова, Т.В. Карцева, М.И. Черепанова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 125–132. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–2–125–132.

177. Парфенова, Н.С. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения / Н.С. Парфенова, Д.А. Танянский // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 84-96.

178. Пекарева, Е.О. Влияние факторов окружающей среды и генетических факторов на ожирение у детей раннего возраста и у подростков от родителей с повышенным индексом массы тела или ожирением в анамнезе / Е.О. Пекарева, Н.А. Пекарева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 65-69. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-2-65-69>.

179. Пересецкая, О.В. Значение исследования генетических маркеров в лечении и профилактике ожирения у детей и подростков / О.В. Пересецкая, Л.В. Козлова, В.И. Ларионова // Доктор.Ру. - 2024. – Т. 23, №3. – С. 67–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-67-72.

180. Пестрикова, Т.Ю. Особенности течения беременности и родов у женщин с дефицитом массы тела / Т.Ю. Пестрикова, Т.П. Князева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 63-69.

181. Петеркова, В.А. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков / В.А. Петеркова, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 39-44.

182. Петеркова, В.А. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» / В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Н.В. Болотова [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2021. – Т. 67, № 5. – С.67-83. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12802>.

183. Петренко, Ю.В. Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением / Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов, М.А. Мартягина [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 13-20. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED10113-20>.
184. Петренко, Ю. В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста / Ю. В. Петренко, В. П. Новикова, А. В. Полунина // Педиатр. – 2018 – Т. 9, № 3 – С. 24–27.
185. Петренко, Ю. В. Особенности адипонектина в системе мать-плацента–плод / Ю. Петренко, Н. Прокопьева, В. Ковалева [и др.] // Университетский терапевтический вестник. 2023 – Т. 5, № 3. – С. 41-49. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.42.20.004>.
186. Поварова, О.В. Обоснование подходов к коррекции нарушений липидного обмена и неалкогольной жировой болезни печени у детей с экзогенно-конституциональным ожирением / О.В. Поварова, Е.А. Городецкая, О.Ю. Куляк [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 19-26. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet1280>.
187. Поворознюк, В.В. Внескелетные эффекты витамина D / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – №1-2. – С. 19-25.
188. Поворознюк, В.В. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение [Текст]: монография / В.В. Поворознюк, П. Плудовски, Н.И. Балацкая [и др.] – Киев: издат. Заславский А.Ю., 2015. – 262 с.
189. Поворознюк, В.В. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян, Д.Э. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2015. – №1. – С. 43-51.
190. Погожева, А.В. Ассоциации ожирения с обеспеченностью витамином D в зависимости от полиморфизмов rs2228570 гена VDR и rs9939609 гена FTO у жителей средней полосы и Крайнего Севера России / А.В. Погожева, Е.Ю. Сорокина, А.А.

Сокольников // Альманах клинической медицины. – 2019 – Т. 47, № 2 – С. 112–119. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-015.

191. Погожева, А.В. Ассоциация полиморфизмов rs266729 и rs16861194 гена ADIPOQ с риском развития ожирения у жителей Московского региона / А.В. Погожева, Е.Ю. Сорокина // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 5. – С. 315–322. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-038.

192. Полубояринова, И. В. Ожирение у подростков: вопросы терминологии / И.В. Полубояринова, Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – №3. – С. 9-13.

193. Полуэктова, А.Ю. Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники / А.Ю. Полуэктова, Е.Ю. Мартынова, И.Р. Фатхутдинов [и др.] // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2018. – №1. – С. 11-17.

194. Попова, В.А. Гормонально-микроэлементный гомеостаз мальчиков с ожирением и задержкой полового развития / В.А. Попова, А.А. Кожин, Н.А. Друккер [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 5. – С. 46–50. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-46-50>.

195. Попова, В.А. Этиологические аспекты проблемы часто болеющих детей с ожирением из группы экологического риска / В.А. Попова, А.А. Афонин, А.А. Кожин, Ю.И. Мегидь // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – DOI: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31607>.

196. Потапова, Н.Л. Клиническое значение полиморфизма гена рецептора витамина D при бронхиальной астме у детей / Н.Л. Потапова, А.И. Марковская, И.Р. Гаймоленко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 80. – С. 51-56. DOI: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-51-56>.

197. Программа DeFinetti на сайте Института генетики человека. Мюнхен, Германия. – ([http:// www.helmholtz-muenchen.de/ihg/index.html](http://www.helmholtz-muenchen.de/ihg/index.html)).

198. Прокопьева, Н. Э. Влияние материнского ожирения на физическое развитие потомства в первый год жизни / Н.Э. Прокопьева, В.Л. Грицинская, Д.О. Иванов и

др. // Children's Medicine of the North-West. – 2024 – Т. 12, № 2. – С. 145-158. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.91.53.013>.

199. Пузикова, О.З. Роль адипонектина в формировании овариальной дисфункции у девочек с ожирением / О.З. Пузикова, А.В. Московкина, В.А. Попова В.А. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2. – (<https://science-education.ru/ru/article/view?id=31607>).

200. Пыхтеев, Д.А. Панкреонекроз, как осложнение билиарного панкреатита у ребенка с морбидным ожирением / Д.А. Пыхтеев, Т.А. Бокова, Л.М. Елин, О.Г. Михалева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 7. – С. 162-169. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-162-169>.

201. Разин, В. А. Инсулиноподобный фактор роста-1: роль в прогнозе сердечно-сосудистой патологии / В.А. Разин, Л.Т. Низамова, В.В. Гноевых, И.В. Разина и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – №4. – С. 6-17. DOI: [10.34014/2227-1848-2021-4-6-17](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-4-6-17).

202. Рафикова, Ю.С. Отдаленные последствия недоношенности – метаболический синдром у детей и подростков: есть ли риск? / Ю.С. Рафикова, М.А. Подпорина [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019 – Т. 7, № 1 – С. 21–30.

203. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков [Текст]: клинические рекомендации / под ред. А.А. Александрова, В.А. Петеркова [и др.]. - М.: Практика, 2015. – 136 с.

204. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов / под ред. А.А. Александрова [и др.] // Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. – 2008. – С. 253–288.

205. Руководство Р2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29 июля 2005 г.). М.: Роспотребнадзор, 2005. – 137 с.

206. Руководство Р2.2.1766-03. «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки». М., 2004. – 23 с.
207. Рустамов, М. Ассоциация полиморфизма гена FTO (rs9939609) и PPARG 2 (RS18012820) у детей с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом / М. Рустамов, Л. Гарифулина // Международный журнал научной педиатрии – 2024 – Т. 3, № 7. – С. 662–668. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2024-3-7-662-668>.
208. Рыбочкина, А. В. Патология органов пищеварения у детей с ожирением: проблемы коморбидности / А. В. Рыбочкина, Т.Г. Дмитриева Т. Г. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – №1. – С. 94-98. DOI: 10.35177/1994-5191-2023-1-17.
209. Рыжов, Ю.Р. Адипонектин, как эндогенный регулятор гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси / Ю.Р. Рыжов, А.О. Шпаков // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5, № 5. – С. 26-36. DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-5-26-36>.
210. Рычкова, Л.В. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия: результаты поперечного исследования / Л.В. Рычкова, Ж. Г. Аюрова, А. В. Погодина, А. С. Косовцева // Вопросы современной педиатрии. – 2017 – Т. 16, № 6 – С. 509–515.
211. Рязанцева, Е.М. Лептин и репродуктивная система женщины // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – №5. – С. 96-103.
212. Расшифровка клинических лабораторных анализов (К. Хиггинс) / пер. с англ. под ред. проф. Эмануэля В.Л. М.: Лаборатория знаний, 2021. – 592 с.
213. Самойлова, Ю.Г. Коморбидные состояния при ожирении у детей и подростков и современные технологии их диагностики / Ю.Г. Самойлова, М.А. Коваренко, О.А. Олейник [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т.100, № 6. – С. 105–112.
214. Самойлова, Ю.Г. Особенности нарушений углеводного обмена на фоне ожирения у детей и подростков / Ю.Г.Самойлова, Т.А. Филиппова, О.А. Олейник [и др.] // Врач. – 2020. Т. 31, № 9. – С. 78–83. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-1>.

215. Самойлова, Ю.Г. Структурно-функциональные характеристики головного мозга и их роль в формировании пищевого поведения при ожирении / Ю.Г. Самойлова, Д.В. Подчиненова, М.В. Матвеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 5. – С. 434-437. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.05.202228>.
216. Самошкина Е.С. Метаболический синдром у детей и подростков: современное состояние проблемы / Е.С. Самошкина, Л.А. Балыкова, А.А. Широкова, А.В. и др. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. № 6. – С. 138-145. DOI: [10.24110/0031-403X-2022-101-6-138-145](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-6-138-145).
217. Сафарян, А.С. Мочевая кислота, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.С. Сафарян, А.С. Лишута, Д.В. Небиеридзе // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 473-479. DOI: [10.20996/1819-6446-2022-08-15](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-15).
218. Сахнова, Е.Е. Дискордантные показатели инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и соматотропина (СТГ) в диагностике и мониторинге акромегалии / Е.Е. Сахнова, Е.Г. Пржиялковская, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко // Проблемы Эндокринологии. – 2022 – Т. 68, № 1. – С. 40-48. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12791>.
219. Сергиенко, В.Б. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза / В.Б. Сергиенко, А.А. Аншелес, И.В. Сергиенко, С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. Т. 20, № 2. – С. 2734. doi: [10.15829/1728-8800-2021-2734](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2734).
220. Сметанина, С.А. Ожирение у матери и метаболические нарушения у потомства: возможные влияния / С.А. Сметанина, Л.А. Суплотова, Е.Б. Храмова, Я.В. Гирш // Бюллетень Сибирской медицины. - 2018. – Т. 17, № 2. - С. 93–99.
221. Сметнев, С. Ассоциации SNP гена ADIPOQ с уровнем адипонектина в сыворотке крови, нестабильной стенокардией и ишемической болезнью сердца / С. Сметнев, М. Климущина, В. Куценко В. [и др.] // Биомолекулы. – 2019. - Т. 10, № 9. - С. 537. DOI: [10.3390/biom9100537](https://doi.org/10.3390/biom9100537).

222. Смирнова, Н.Н. Нефропатия ожирения в педиатрии / Н.Н. Смирнова, Н.Б. Куприенко // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 6. – С. 37-45.
223. Смирнова, А.С. Современные представления о поддержке грудного вскармливания / А.С. Смирнова, Т.А. Жикина // Универсум: медицина и фармакология. – 2024. – Т.110, № 5. – С. 4-7. DOI: 10.32743/UniMed.2024.110.5.17378.
224. Соколова, Л. А. Медико-экологические аспекты оценки профессионального риска и диагностики профессиональных заболеваний / Л. А. Соколова, Ю. Р. Теддер // Экология человека. – 2008. – №9. – С. 8 – 13.
225. Соколовская, В.В. Влияние морбидного ожирения на исход COVID-19 у ребенка / В.В. Соколовская, А.А. Литвинова, А.В. Крикова, Р.С. Козлов // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 3. – С.47-51.
226. Солодилова, Е.А. Особенности полового развития у мальчиков с ожирением / Е.А. Солодилова, Е.И. Кондратьева, Кравец Е.Б. и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011 – Т. 126, №3. – С. 158 -164.
227. Способ прогнозирования индивидуального риска развития ожирения у человека на различные по продолжительности периоды жизни / Патент № 2677274 от 2019 г. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Устинова О.Ю., Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р., Лужецкий К.П., Бабина С.В., Чигвинцев В.М.
228. Способ прогнозирования риска развития ожирения у субъекта / Патент № 2021107639 от 2016 г. Бергеман А., Меландер О.
229. Стрижаков, Л.А. Эффект здорового рабочего и профессиональный отбор в медицине / Л.А. Стрижаков, С.А. Бабанов, Д.В. Винников [и др.] // Врач. – 2021. – № 12. – С.20-27. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-12-03>
230. Строев, Ю.И. Ожирение с розовыми стриями - проблемная патология детей и подростков / Ю.И. Строев, Л.И. Чурилов, Н. Али [и др.] // Сб. материалов IX российского форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения». – 2019. – С. 166-173.
231. Строзенко, Л.А. Ассоциации полиморфизмов гена рецептора витамина D с идиопатической гиперкальциурией у детей / Л.А. Строзенко, Н.М. Михеева, Ю.Ф.

- Лобанов [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 430–435. DOI: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-6-430-435>.
232. Сырова, О.В. Взаимосвязь ожирения с антропометрическими показателями, уровнем холестерина крови и предрасположенностью к желчекаменной болезни у взрослых людей / О.В.Сырова, А.И.Самсонова, И.С.Ващенко [и др.] // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 251.
233. Танянский, Д.А. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов / Д.А. Танянский, А.Д. Денисенко // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 103-111. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12754>.
234. Таран, Н.Н. Оценка биоэлектрической активности головного мозга в комплексной диагностике ожирения у детей и подростков / Н.Н. Таран, Е.В. Павловская, Т.В. Строкова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 6. – С.5-9.
235. Терещенко, И.В. Адипонектин в норме и патологии / И.В. Терещенко, Я.А. Каменских, А.А. Суслина // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, №12. – С. 126–132. doi: 10.17116/terarkh20168812126-132.
236. Тимофеева, Е.П. Состояние вегетативной нервной системы у подростков 15–17 лет / Е. П. Тимофеева, Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырева, Т. В. Карцева. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. – Т. 61, № 4. – С. 82–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-82-87.
237. Торшин, И. Ю. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии [Текст]: монография / И.Ю. Торшин, О.А. Громова. – М.: МЦНМО, 2012. – 768 с.
238. Трефилов, Р. Н. Влияние избыточных прибавок массы тела у детей первого года жизни на риск формирования ожирения у школьников / Р. Н. Трефилов, Л. В. Софронова, Р. М. Ахмедова // Вопросы практической педиатрии. – 2017 – Т. 12, № 5 – С. 7–11.

239. Тюзиков, И.А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек / И.А. Тюзиков // Сахарный диабет. – 2014. – № 1. – С. 47-56.
240. Федорова, Е.Ю. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (Обзор литературы) / Е.Ю. Федорова, И.М. Кутырина // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 102-111.
241. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины [Текст]: монография / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер [перевод с англ.] – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с., илл.
242. Хавкин, А.И. Биологическая роль и клиническое значение нейропептидов в педиатрии: пептид YY и грелин / А.И. Хавкин, В.А. Айрумов, Н.О. Шведкина, В.П. Новикова // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 5. – С. 87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92.
243. Хан, А.В. Мочевые маркеры у детей при заболеваниях почек и ожирении: автореф. Дис. ... канд. мед. наук. / А.В. Хан. – М., 2023. – 24 с.
244. Хашим, А. А. А. Ассоциация полиморфизмов Ser447Ter гена LPL и rs9939609 гена FTO с ожирением у детей и подростков в популяции Ростова-на-Дону / А.А.А. Хашим, О.В. Бочарова, Т.П. Шкурат и др. // Вестник Пермского университета. Серия Биология. – 2021 - № 2. – С. 119–127. DOI: <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2021-2-119-127>.
245. Ходжакулиев, Б. Г. Клиническое значение гиперурикемии и обмена мочевой кислоты в патологии сердечно-сосудистой системы / Б.Г. Ходжакулиев, Г.О. Бегенчева, Д.М. Ахмедова [и др.] // Молодой ученый. – 2014. – Т. 77, № 18. – С. 178-184. DOI: <https://moluch.ru/archive/77/13123/>.
246. Ходжиева, М. В. Современные взгляды на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей. Ч. I / М. В. Ходжиева, В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015 – Т. 12, № 5 – С. 573–578.
247. Ходырев, Д.С. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 с сахарным диабетом 2 типа / Д.С. Ходырев, А.Г. Никитин, А.Н. Бровкин [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т.18, № 2. – С. 5-11.

248. Хромова, Н.В. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции / Н.В. Хромова, О.П. Ротарь, А.М. Ерина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. – том 19, № 4. – С. 312-319.
249. Хромылев, А.В. Патогенетические аспекты атеротромботического риска при ожирении и тромбофилии / А.В. Хромылев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. № 3. – С. 45-52.
250. Церцвадзе, Л.К. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов юношеского и молодого возраста с гипоталамическим синдромом / Л.К. Церцвадзе, М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова, В.С. Василенко // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 257-268. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12354>.
251. Церцвадзе, Л.К. Предикторы развития метаболического синдрома у пациентов юношеского и молодого возраста с гипоталамическим ожирением / Л.К. Церцвадзе, М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова, В.С. Василенко // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 44-51.
252. Цыганкова, О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени — болезнь цивилизации или синдром современности? / О.В. Цыганкова, А.Р. Бадин, А.А. Старичков, Н.Г. Ложкина // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – № 3. – С. 23–29.
253. Чабанова, Н.Б. Гестационная прибавка массы тела в зависимости от исходных антропометрических показателей/ Н.Б. Чабанова, Т.Н. Василькова, Т.П. Шевлюкова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 40-44. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.040-044.
254. Чубаров, Т.В. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства / Т.В. Чубаров, А.В. Бессонова, О.А. Жданова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 163-168. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12756>.
255. Чубаров, Т.В. Эпидемиология, клинико-метаболические особенности течения и профилактика ожирения у детей Воронежской области: автореферат дис. ...

- доктора медицинских наук: 3.1.21., 3.1.19. / Т.В. Чубаров // ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. – Воронеж, 2023. – 47 с.
256. Чусова, Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции при ожирении / Н.А. Чусова // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 5-2. – (<https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19809>).
257. Чутко, Л.С. Астенические расстройства. История и современность / Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 6. – С. 131-136. DOI: 10.17116/jnevro2020120061131.
258. Шестопалов, А.В. Содержание адипокинов и миокинов в крови детей и подростков с различным генотипом по полиморфизму гена печеночной триацилглицероллипазы rs2070895 при ожирении / А.В. Шестопалов, В.В. Давыдов, Г.Ц. Туманян // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 31-41. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet13035>.
259. Шилина, Н.М. Ассоциация полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs4994 гена ADRB3 с избыточной массой тела и ожирением у детей в возрасте 3–11 лет, проживающих в г. Москве / Н.М. Шилина, Е.Ю. Сорокина, М.В. Гмошинская [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 10–17. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-3-10-17.
260. Шилина, Н.М. Влияние полиморфизма rs9939609 гена FTO на прибавку массы тела при беременности, уровни лептина и ИПФР-1 в грудном молоке и рост младенцев на грудном вскармливании / Н.М. Шилина, Е.Ю. Сорокина, Т.И. Легонькова и др. // Вопросы детской диетологии. – 2023. – N 6. – С.20-26. DOI: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=444515>.
261. Шилина, Н.М. Ожирение у женщин и физическое развитие их детей: роль генетического полиморфизма и факторов внешней среды / Н. М. Шилина, Е. Ю. Сорокина, А. А. Джумагазиев [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины: мат-лы III Международной конференции Прикаспийских государств. — 2018 – С. 207–209.

262. Шилина Н.М. Фенотипические проявления полиморфизма rs 9939609 гена FTO в диаде мать–дитя / Н.М.Шилина, Е.Ю.Сорокина, А.А.Джумагазиев [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, №4. – С. 14–20.
263. Шилова, З. В. Теория вероятностей и математическая статистика [Текст]: учебное пособие / З. В. Шилова, О. И. Шилов. – Киров: Изд-во ВГГУ, 2015. – 158 с.
264. Шкляев, С.С. Адипонектин: плеiotропный гормон с множеством функций / СС. Шкляев, Г.А. Мельниченко, Н.Н. Волеводз [et al.] // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 98-112. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12827>
265. Шпагина, О.В. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1 в прогнозе течения ИБС у пациентов с ожирением / О.В. Шпагина, И.З. Бондаренко, М.Д. Куклина [и др.] // Ожирение и метаболизм – 2014. – № 4. – С. 33-40. DOI: [10.14341/omet2014433-40](https://doi.org/10.14341/omet2014433-40).
266. Шулхай, А.М. Связь маркеров углеводного обмена со статусом витамина D у подростков с избыточной массой тела и ожирением / А.М. Шулхай, Х. Павлишин, О.В. Шулхай // Педиатр Эндокринолог Диабет Метаб. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 169-176. DOI: [10.5114/pedm.2019.89640](https://doi.org/10.5114/pedm.2019.89640).
267. Щербакова, К. Гипертоническая ангиопатия сетчатки как маркер сердечно-сосудистого риска / К. Щербакова, М. Ясеновец, А. Барсуков // Врач. – 2018 – № 10. – С.18-21. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-05>.
268. Юлдашева, Г. Г. Распространенность и причины синдрома вегетативной дисфункции у детей пубертатного периода / Г.Г. Юлдашева, Д.У. Насимова // Международный журнал научной педиатрии. – 2023. – Т. 10, №2. – С. 357–361. DOI: [10.56121/2181-2926-2023-2-10-357-361](https://doi.org/10.56121/2181-2926-2023-2-10-357-361).
269. Юхлина, Ю.Н. Потенциал диагностических и терапевтических возможностей при задержке пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме у мальчиков / Ю.Н. Юхлина, Е.Ю. Васильева, И.И. Нагорная, И.Л. Никитина // Педиатрия. – 2018. – № 2. – С. 78-82.

270. Яковлева, Э.Б. Гипоталамический синдром пубертатного периода / С.В. Чермных, И.В. Бабенко-Сорокопуд, С.Г. Демишева, А.А. Корж // Университетская клиника – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 107-112. DOI: [https://doi.org/10.26435/uc.v0i3\(28\).229](https://doi.org/10.26435/uc.v0i3(28).229).
271. Abd Ali, A.H. The relationship of lipoprotein lipase Ser447Ter and polymorphism rs9939609 of the FTO gene with obesity in children and adolescents in the population of Rostov-on-Don / A.H. Abd Ali, O.V. Bocharova, T.P. Shkurat [et al.] // Vestnik Permskogo universiteta. – 2021. – № 2. – P. 119–127. doi: 10.17072/1994-9952-2021-2-119-127.
272. Adamyan, LV. Clinical guidelines «Polycystic Ovary Syndrome» / LV Adamyan, EN Andreeva, YS Absatarova [et al.] // Probl Endokrinol (Mosk). – 2022. – V. 68, № 2. – P. 112-127. doi: 10.14341/probl12874.
273. Adikaram, S.G.S. Prevalence of vitamin D deficiency and its association with metabolic derangements among children with obesity / S.G.S Adikaram, D.B.D.L Samaranayake, N. Atapattu [et al.] // BMC Pediatr. – 2019. – V. 19, № 1. – P. 186. doi: 10.1186/s12887-019-1558-8.
274. Ağagündüz, D. Association of FTO common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals / D. Ağagündüz, M. Gezmen-Karadağ // Lipids Health Dis. – 2019. – V.18, № 1. – P. 212. doi: 10.1186/s12944-019-1160-y.
275. Aguirre, G.A. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome / G.A Aguirre, J.R De Ita, R.G de la Garza, I. Castilla-Cortazar // Castilla-Cortazar Journal of Translational Medicine. – 2016. – V.14. – P. 3. doi:10.1186/s12967-015-0762-z.
276. Ahn, J. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels / J Ahn, K.Yu, R. Stolzenberg-Solomon [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2010. – V.19, №13. – P. 2739-2745.
277. Akter, R. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children / A. Afrose, S. Sharmin, R. Rezwan [et al.] // Biomed Pharmacother. – 2022. – V. 153. – P. 113285. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113285.

278. Al-Awadi, A.M. ADIPOQ gene polymorphisms and haplotypes linked to altered susceptibility to PCOS: a case-control study / A.M. Al-Awadi, A. Babi, R.R. Finan [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2022. – V. 45, № 5. – P. 995-1005. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.06.009.
279. Al-Massadi, O. Metabolic actions of the growth hormone-insulin growth factor-1 axis and its interaction with the central nervous system / O. Al-Massadi, P. Parini, J. Fernø [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2022. – V. 23, № 5. – P. 919-930. doi: 10.1007/s11154-022-09732-x.
280. Al-Sheikh, M. Swept-Source OCT Angiography Imaging of the Foveal Avascular Zone and Macular Capillary Network Density in Diabetic Retinopathy / M. Al-Sheikh, H. Akil, M. Pfau, S.R. Sadda // *Invest. Ophthalmol*. – 2016. – V. 57. – P. 3907–3913.
281. Al Zein, M. Leptin is a potential biomarker of childhood obesity and an indicator of the effectiveness of weight-loss interventions / M. Al Zein, A.F. Akomolafe, F.R. Mahmood [et al.] // *Obes Rev*. – 2024. – V. 23. – P. e13807. doi: 10.1111/obr.13807.
282. Amen, D.G. Patterns of Regional Cerebral Blood Flow as a Function of Obesity in Adults / D.G. Amen, J. Wu, N. George, A. Newberg // *Newberg Alzheimer's Disease International*. – 2020. – V. 77. – № 3. – P. 1331-1337. DOI: 10.3233/JAD-200655.
283. Amine, I.M. FTO gene variants (rs9939609, rs8050136 and rs17817449) and type 2 diabetes mellitus risk: A Meta-Analysis / Ikhanjal M Amine, M. Ali Elouarid, C. Zouine [et al.] // *Gene*. – 2023. – V. 887. – P. 147791. doi: 10.1016/j.gene.2023.147791.
284. Anderson, E.L. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis / E.L. Anderson, L.D. Howe, H.E. Jones [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – V. 10, № 10. – P. e0140908. DOI: 10.1371/journal.pone.0140908.
285. Antvorskov, J.C. Childhood body mass index in relation to subsequent risk of type 1 diabetes-A Danish cohort study / J.C.Antvorskov, L.Aunsholt, K.Buschard [et al.] // *Pediatr Diabetes*. – 2018. – V. 19, № 2. – P. 265–70. DOI: 10.1111/pedi.12568.

286. Arnesen, E.K. Protein intake in children and growth and risk of overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis / E.K. Arnesen, B. Thorisdottir, C. Lamberg-Allardt [et al.] // *Food Nutr Res.* – 2022. – V. 21. – P. 66. DOI: 10.29219/fnr.v66.8242.
287. Aune, D. Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, S. Schlesinger, T. Norat, E. Riboli // *Eur J Epidemiol.* – 2018. – V. 33, № 8. – P. 711-722. doi: 10.1007/s10654-017-0353-9.
288. Aydin, S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. / S. Aydin // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* – 2010. – V. 31, № 12. – P. 2236-2240. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.08.021.
289. Bai, Y. The roles of ADIPOQ rs266729 and MTNR1B rs10830963 polymorphisms in patients with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis / Y. Bai, L. Tang, L.Li [et al.] // *Gene.* – 2020. – V. 730. – P. 144302. doi: 10.1016/j.gene.2019.144302.
290. Baldini, E. Insulin-Like Growth Factors and Metabolic Syndrome in Obese Children / E. Baldini, B. Ferroli, D Fintini [et al.] // *Horm Res Paediatr.* – 2017. – V. 87, № 6. – P. 400-404. doi: 10.1159/000477241. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28571015.
291. Bancu, I. Low Insulin-Like Growth Factor-1 Level in Obesity Nephropathy: A New Risk Factor? / Díaz M. Navarro, A. Serra, M. Granada, D. Lopez, R. Romero [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – V. 11, № 5. – P. e0154451. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154451>.
292. Barry, E.L. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial / E.L. Barry, J.R. Rees [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2014. – V.99, № 10. – P. 2133-2137.
293. Bastard, J.P. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance / J.P. Bastard, M. Maachi, C. Lagathu [et al.] // *Eur Cytokine Netw.* – 2006. – Vol. – 17, № 1. – P. 4-12.

294. Battista, M. Optical coherence tomography angiography in diabetes: A review // M. Battista, E. Borrelli, R. Sacconi, F. Bandello, G. Querques // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2020. – V. 30. – P. 411–416.
295. Baturin, A.K. The association of rs993609 polymorphisms of gene FTO and rs659366 polymorphisms of gene UCP2 with obesity among Arctic Russian population / A.K. Baturin, E.Y. Sorokina, A.V. Pogosheva [et al.] // *Vopr Pitan.* – 2017. – V. 86. - №3. – P. 32-39. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00042.
296. Begum, M. Adiponectin: A Promising Target for the Treatment of Diabetes and Its Complications / M. Begum, M. Choubey, M.B. Tirumalasetty [et al.] // *Life (Basel).* – 2023. – V. 13, № 11. – P. 2213. doi: 10.3390/life13112213.
297. Belykh, N.A. Assessment of relationship of lipid and carbon profile indicators with vitamin D supply in children depending on body mass index / N.A. Belykh, E.E. Blokhova, I.N. Lebedeva [et al.] // *Vopr Pitan.* – 2021. – V. 90, № 4. – P. 112-121. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-112-121.
298. Bereket, A. Hypothalamic Obesity in Children. In: Kiess W, Wabitsch M, Maffeis C, Sharma AM (eds): *Metabolic Syndrome and Obesity in Childhood and Adolescence* / A. Bereket, W. Kiess, R.H. Lustig [et al.] // *Pediatr Adolesc Med. Basel, Karger.* – 2015. – V. 19. – P.13-30. doi: <https://doi.org/10.1159/000368102>.
299. Bikle, D.D. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease / D.D. Bikle, E. Gee, B. Halloran, J.G. Haddad // *The Journal of Clinical Investigation.* – 1984. –V.74. – P. 1966-1971.
300. Bikle, D.D. Vitamin D and bone / D.D. Bikle // *Current Osteoporosis Reports.* – 2012. – V. 10, № 2. – P. 151-159.
301. Bizzarri, C. The impact of IGF-I, puberty and obesity on early retinopathy in children: a cross-sectional study / C. Bizzarri, S. Pedicelli, A. Romanzo [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2019. – V. 45, № 1. – P. 52. doi: 10.1186/s13052-019-0650-x.
302. Blüher, M. Importance of adipokines in glucose homeostasis / M. Blüher // *Diabetes Manage.* – 2013. – № 3. – P. 389-400.

303. Bodzsar, E.B. Recent trends in childhood obesity and overweight in the transition countries of Eastern and Central Europe / E.B. Bodzsar, A. Zsakai // *Ann. Hum. Biol.* – 2014. – V. 41. – P. 263-270.
304. Borowska-Striuk, T. Therapeutic tactics in the hypothalamic syndrome of puberty in girls / T. Borowska-Striuk // *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. – 2018. – V. 23, № 3. – P. 92-97. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.20183.147963>.
305. Brion, M.J. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohort / M.J. Brion, D.A. Lawlor, A. Matijasevich [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. – 2011. – V. 40, № 3. – P. 670-680. DOI: 10.1093/ije/dyr020.
306. Burgi, H. Non-suppressible insulin-like activity of human serum. I. Physicochemical properties, extraction, and partial purification / H. Burgi, W.A. Muller, R.E. Humbel [et al.] // *Biochem Biophys Acta*. – 1966. – V. 121. – P. 349-59.
307. Busch, A.S. Obesity Is Associated with Earlier Pubertal Onset in Boys / A.S. Busch, B. Hjgaard, C.P. Hagen, G. Teilmann // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – V. 105, № 4. – P. dgz222. doi: 10.1210/clinem/dgz222.
308. Cakir, O.O. Association of the BsmI, ApaI, TaqI, Tru9I and FokI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene with Nephrolithiasis in the Turkish Population / O.O. Cakir, A. Yilmaz, E. Demir [et al.] // *Urol J.* – 2016. – V. 13. – № 1. – P. 2509-18.
309. Carlberg, C. Genome-wide (over)view on the actions of vitamin D / C. Carlberg // *Frontiers in Physiology*. – 2014. – №5. – P. 167. doi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010781/>.
310. Carol, L. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents / L.Carol, M.D. Wagner, R. Frank, M.D. Greer // *Pediatrics*. – 2008. – V. 122. – №5. – P. 1142–1152. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862>.
311. Catanzaro, R. Ezploring the metabolic syndrome Nonalcoholic fatty pancreas disease / R. Catanzaro, B. Cuffary, A. Italia, F. Marotta // *World J. Gastroenterol.* – 2016 – Vol. 22, № 34 – P. 7660–7675.

312. Cauci, S. Low back pain and FokI (rs2228570) polymorphism of vitamin D receptor in athletes / S. Cauci, F. Migliozi, C.S. Trombetta [et al.] // BMC Sports Sci Med Rehabil. 2017. - V. 9. – P. 4. doi: <https://doi.org/10.1186/s13102-017-0069-x>.
313. Celis-Morales, C. Efecto del sedentarismo sobre la interacción entre el gen FTO y niveles de adiposidad en adultos chilenos - Resultados del Estudio GENADIO [Effect of Sedentary behaviors on the Interaction Between the FTO Gene and Adiposity Levels in Chilean Adults - Results from the GENADIO Study] / C. Celis-Morales, M. Villagrán, L. Mardones [et al.] // Rev Med Chil. – 2023. – V. 151, № 8. – P. 980-991. Spanish. doi: [10.4067/s0034-98872023000800980](https://doi.org/10.4067/s0034-98872023000800980). PMID: 39093190.
314. Chen, H. Both early and late maternal age at childbirth is associated with increasing odds of central obesity in offspring / H. Chen, Y. Feng, C. Chen, S. Yu // Am J Hum Biol. – 2023. – V. 35, № 8. – P. e23898. doi: [10.1002/ajhb.23898](https://doi.org/10.1002/ajhb.23898).
315. Chen, J. FTO genotype and body mass index reduction in childhood obesity interventions: A systematic review and meta-analysis / J. Chen, W.C. Xiao, J.J. Zhao [et al.] // Obesity Reviews. – 2024. – V. 25, № 5. – P. e13715. doi: [10.1111/obr.13715](https://doi.org/10.1111/obr.13715).
316. Chen, J. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines / J. Chen, B. Tan, E. Karteris [et al.] // Diabetologia – 2006. – Vol. 49, № 6. – P. 1292-1302. doi:[10.1007/s00125-006-0194-7](https://doi.org/10.1007/s00125-006-0194-7).
317. Chen, J. The relationship between socioeconomic status and childhood overweight/obesity is linked through paternal obesity and dietary intake: a cross-sectional study in Chongqing, China / J. Chen, S. Luo, X. Liang [et al.] // Environ Health Prev Med. – 2021. – V. 26, №1. – P. 56. doi: [10.1186/s12199-021-00973-x](https://doi.org/10.1186/s12199-021-00973-x).
318. Cheng, W.A. Clinical manifestations of COVID-19 differ by age and obesity status / W.A. Cheng, L. Turner, Ruiz C.J. [et al.] // Influenza Other Respir Viruses. – 2022. - Vol. 16, № 2. - P. 255-264. doi:[10.1111/irv.12918](https://doi.org/10.1111/irv.12918).
319. Chermon, D. FTO Common Obesity SNPs Interact with Actionable Environmental Factors: Physical Activity, Sugar-Sweetened Beverages and Wine Consumption / D. Chermon, R. Birk // Nutrients. – 2022. – V.14, № 19. – P. 4202. doi: [10.3390/nu14194202](https://doi.org/10.3390/nu14194202).

320. Chin, S. H. Obesity and pain: a systematic review / S. H. Chin, W. L. Huang, S. Akter [et al.] // *Int J Obes (Lond)*. – 2020. – V. 44, № 5. – P. 969-979. doi:10.1038/s41366-019-0505-y.
321. Choi, J. Gender and age differences in the prevalence and associated factors of metabolic syndrome among children and adolescents in South Korea / J. Choi, T.W. Yoon, M.H. Yu [et al.] // *Child Health Nurs Res*. – 2021. – V. 27, № 2. – P. 160-170. doi: 10.4094/chnr.2021.27.2.160.
322. Christelle, G. Is protein metabolism changed with obesity? / G. Christelle, M. Aurélie, B. Yves // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2011. – V. 14, № 1. – P. 89-92. doi: 10.1097/MCO.0b013e328341389e.
323. Chua, J. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy / J. Chua, R. Sim, B. Tan [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2020. – V. 9, № 6. – P. 1723. doi: 10.3390/jcm9061723.
324. Cocks, M. The effect of different training modes on skeletal muscle microvascular density and endothelial enzymes controlling no availability / M. Cocks, A.J. Wagenmakers // *J Physiol*. – 2016. – V. 594. – P. 2245–57. doi:10.1113/JP270329.
325. Colak, R. Metabolic disturbances and cardiovascular risk factors in obese children with vitamin D deficiency / R. Colak, M. Anil, F. Yasar [et al.] // *Arch Pediatr*. – 2020. – V. 27, № 3. – P. 140-145. doi: 10.1016/j.arcped.2019.12.005.
326. Coşkun, S. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor gene and serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with autism spectrum disorder / S. Coşkun, S. Şimşek, M.A. Camkurt [et al.] // *Gene*. – 2016. – V. 588, № 2. – P. 109-14. doi: 10.1016/j.gene.2016.05.004.
327. Cottone S. L. Vitamin D receptor gene polymorphisms and plasma renin activity in essential hypertensive individuals / S. L. Cottone, R. Guarino, Arsena [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2015. – V. 29, № 8. – P. 483-7. DOI: 10.1038/jhh.2014.113.

328. Cowin I. Cholesterol and triglyceride concentrations, birthweight and central obesity in pre-school children / I. Cowin, P. Emmett // ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2000. – V. 24, № 3. – P. 330-9. doi: 10.1038/sj.ijo.0801133.
329. Daniel, P. Maternal Nonstandard Work Schedules and Adolescent Overweight / P. Daniel, P. Miller, H. Wen-Jui // *American Journal of Public Health.* – 2008. – V. 98. – P. 14951-502. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.123885>.
330. Dastani, Z. Novel loci for adiponectin levels and their influence on type 2 diabetes and metabolic traits: a multi-ethnic meta-analysis of 45,891 individuals / Z. Dastani, M.-F. Hivert, N. Timpson [et al.] // *PLoS Genetics.* – 2012. – V. 8, – № 3. P. e1002607. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002607.
331. Dastgheib, S.A. Evidence from a meta-analysis for association of MC4R rs17782313 and FTO rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children / S.A. Dastgheib, R. Bahrami, S. Setayesh // *Diabetes Metab Syndr.* – 2021. – V.15, № 5. – P. 102234. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102234. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34364300.
332. Datar, A. Maternal work and children's diet, activity, and obesity / A. Datar, N. Nicosia, V. Shier // *Soc Sci Med.* 1982. – 2014. – V. 107. – P. 196–204.
333. Dawson-Hahn, E.E. The association between antibiotics in the first year of life and child growth trajectory / K.E. Rhee // *BMC Pediatr.* – 2019. – V. 19. Is. 23. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1363-9>.
334. de Borst, M. H. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? / M. H. de Borst, R. A. de Boer, R. P. Stolk [et al.] // *Curr Drug Targets.* – 2011. V.12, № 1. – P. 97–106.
335. de Borst, M. H., de Boer R. A., Stolk R. P., et al. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? *Curr Drug Targets.* 2011;12(1):97–106.
336. Deelen, J. A metabolic profile of all-cause mortality risk identified in an observational study of 44,168 individuals / J. Deelen, J. Kettunen, K. Fischer [et al.] // *Nat Commun.* – 2019. – V. 10, № 1. – P. 3346. doi: 10.1038/s41467-019-11311-9.

337. DeLacey, S. Leptin and adiposity measures from birth to later childhood: Findings from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Follow-Up Study / S. DeLacey, M. Gurra, J. Arzu [et al.] // *Pediatr Obes.* – 2024. – V. 19, № 2. – P. e13087. doi: 10.1111/ijpo.13087.
338. de Luis, D.A. Adiponectin Gene Variant rs266729 Interacts with Different Macronutrient Distribution of Two Different Hypocaloric Diets / D.A. de Luis, D. Primo, O. Izaola, R. Aller // *Lifestyle Genom.* – 2020. – V. 13, № 1. – P. 20-27. doi: 10.1159/000503863.
339. de Wilde, J.A. Declining and stabilising trends in prevalence of overweight and obesity in Dutch, Turkish, Moroccan and South Asian children 3-16 years of age between 1999 and 2011 in the Netherlands / J.A. de Wilde, P.H. Verkerk, B.J. Middelkoop // *Arch. Dis. Child.* – 2014. - V. 99.- P. 46-51.
340. Díaz-Ortega, J.L. Criteria in the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Children: A Scoping Review / J.L. Díaz-Ortega, I.L. Yupari-Azabache, J.A. Caballero Vidal [et al.] // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2023. – V. 16. – P. 3489-3500. doi: 10.2147/DMSO.S430360.
341. Díez, J.J. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease / J.J. Díez, P. Iglesias // *Eur J Endocrinol.* – 2003. – V. 148, № 3. – P. 293-300. doi: 10.1530/eje.0.1480293.
342. Dina, C. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity / C. Dina, D. Meyre, S. Gallina [et al.] // *Nat. Genet.* — 2007. — V. 39. — P. 724-726.
343. Ding, W. Adipokines are Associated With Hypertension in Metabolically Healthy Obese (MHO) Children and Adolescents: A Prospective Population-Based Cohort Study / W. Ding, H. Cheng, F. Chen [et al.] // *J Epidemiol.* – 2018. – V. 28, № 1. – P. 19-26. doi: 10.2188/jea.JE20160141.
344. Doaei, S. The effects of FTO gene rs9939609 polymorphism on the association between breast cancer and dietary intake / S. Doaei, S. Abdollahi, G.K. Mohseni [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2022. – V. 26, № 23. – P. 5794-5806. doi: 10.1111/jcmm.17595.

345. D'Onghia, M. Fibromyalgia and obesity: A comprehensive systematic review and meta-analysis / M. D'Onghia, J. Ciaffi, L. Lisi [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2021. – V. 51, № 2. – P. 409-424. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.02.007.
346. Drukker, N.A. The relationship of constitutional-exogenous obesity and hormonal microelement status in adolescent boys with delayed sexual development / N.A. Drukker, N.V. Palieva, Y.A. Petrov, V.A. [et al.] // *Probl Endokrinol (Mosk).* – 2024. – V. 70, № 6. P. 99-105. doi: 10.14341/probl13155.
347. Eghbali, M. Genetic Variants in the Fat Mass and Obesity-Associated Gene and Risk of Obesity/Overweight in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Eghbali, A. Mottaghi, S. Taghizadeh, S. Cheraghi // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2024. – V. 7, № 4. – P. e00510. doi: 10.1002/edm2.510.
348. Elma, Ö. Do Nutritional Factors Interact with Chronic Musculoskeletal Pain? / Ö. Elma, S. T. Yilmaz, T. Deliys [et al.] // *A Systematic Review // J Clin Med.* – 2020. – V. 9, № 3. – P. 702. DOI: 10.3390/jcm9030702.
349. Engelman, C.D. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations / C.D. Engelman, K.J. Meyers, S.K. Iyengar [et al.] // *The Journal of Nutrition.* – 2013. – V. 143, №1. – P. 17-26.
350. Engin, A. Adiponectin Resistance in Obesity: Adiponectin Leptin/Insulin Interaction / A. Engin // *Adv Exp Med Biol.* – 2024. – V. 1460. – P. 431-462. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_15.
351. Ershevskaya, A.B. Pathogenetic mechanisms of obesity in children / A.B. Ershevskaya, A.P. Novikova, I.P. Lesik // *Bulletin of Novgorod State University.* – 2018. – V. 5. – P. 35-37. (In Russ.).
352. ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population / C. Braegger, C. Campov [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 2018. – V. 66, № 5. – P. 663-680. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001896.

353. Fathi, S. The effect of FTO rs9939609 polymorphism on the association between colorectal cancer and dietary fiber / S. Fathi, M. Ahmadzadeh, M. Vahdat [et al.] // *Front Nutr.* – 2022. – V. 9. – P. 891819. doi: 10.3389/fnut.2022.891819.
354. Feng, X. Role of adiponectin in osteoarthritis / X. Feng, J. Xiao, L. Bai // *Front Cell Dev Biol.* – 2022. – V. 10. – P. 992764. doi: 10.3389/fcell.2022.992764.
355. Ferreira, T. P. The role of the genetic variants IRX3 rs3751723 and FTO rs9939609 in the obesity phenotypes of children and adolescents / T.P. Ferreira, A.R. de Moura Valim, E. Klinger [et al.] // *Obes Res Clin Pract.* – 2019. – V. 13, № 2. – P. 137-142. doi: 10.1016/j.orcp.2019.01.005.
356. Ferré, N. Association of Protein Intake during the Second Year of Life with Weight Gain-Related Outcomes in Childhood: A Systematic Review / N. Ferré, V. Luque, R. Closa-Monasterolo [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – V. 13, № 2. – P. 583. doi: 10.3390/nu13020583.
357. Fields D.A. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF- α in human breast milk with infant growth and body composition / D.A. Fields, E.W. Demerath // *Pediatr Obes.* – 2012. – V. 7, № 4. – P. 304-312. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00059.x.
358. Fleet, J.C. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors / J.C. Fleet, R.D. Schoch // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* – 2010. – V. 47, № 4. – P. 181-195.
359. Fraser, A. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood / A. Fraser, K. Tilling, C. Macdonald-Wallis [et al.] // *Circulation.* – 2010. – V. 121, № 23. – P. 2557–2564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906081.
360. Franks, S. The effects of ovarian steroids, epidermal growth factor, insulin and insulin-like growth factor-1 on ovarian stromal growth / S. Franks [et al.] // *Proceeding of the Endocrine Society, 79-th Annual Meeting, June 11–14, 1997.* – San Diego: Endocr. Soc Pres, 1997. – P. 389.

361. Frayling, T.M. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T.M. Frayling, N.J. Timpson, M.N. Weedon [et al.] // *Science*. – 2007. – V. 316. – P. 889-894.
362. Freitas, E.D.S. (Dys)regulation of Protein Metabolism in Skeletal Muscle of Humans With Obesity / E.D.S. Freitas, C. S. Katsanos // *Front Physiol*. – 2022. – V. 13. – P. 843087. doi: 10.3389/fphys.2022.843087.
363. Frerai, C.C. Blockade of 4 integrin signaling ameliorates the metabolic consequences of high-fat diet-induced obesity / C.C. Frerai, J.G. Neels, C. Kummer // *Diabetes*. – 2008. – V. 57, № 7. – P. 1842-1851.
364. Gaujoux, S. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / S. Gaujoux, A. Cortes, A. Couvelard [et al.] // *Surgery*. – 2010 – V. 148, № 1 – P. 15–23.
365. Genkinger, J. M. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk / Genkinger J. M., Spiegelman D., Anderson K. E. [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2011. – V. 129. – P. 1708–1717.
366. Ghazizadeh, F. Association of Adiponectin 45T/G (rs2241766) and Visfatin 4689G/T (rs2110385) Gene Polymorphisms with Susceptibility to Obesity / F. Ghazizadeh, S. Afshari-Moez, N. Alinaghian [et al.] // *Int J Prev Med*. – 2023. –V. 14. – P. 115. doi: 10.4103/ijpvm.ijpvm_79_22.
367. Gholamalizadeh, M. Influence of fat mass-and obesity-associated genotype, body mass index, and dietary intake on effects of iroquois-related homeobox 3 gene on body weight / M. Gholamalizadeh, S. Doaei, M.E. Akbari [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2018. – V. 131, № 17. – P. 2112–2113.
368. Gholamalizadeh, M. Are the FTO Gene Polymorphisms Associated with Colorectal Cancer? A Meta-analysis / M. Gholamalizadeh, R. Tabrizi, F. Bourbour [et al.] // *J Gastrointest Cancer*. – 2021. – V. 52, № 3. – P. 846-853. doi: 10.1007/s12029-021-00651-9.
369. Gilardini, L. Sex differences in cardiometabolic risk factors and in response to lifestyle intervention in prepubertal and pubertal subjects with obesity / L. Gilardini, M.

- Croci, L. Cavaggioni [et al.] // *Front Pediatr.* – 2024. – V. 12. – P. 1304451. doi: 10.3389/fped.2024.1304451.
370. Gilsanz, V. Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women / V. Gilsanz, A. Kremer, A.O. Mo [et al.] // *Endocrinol Metab.* – 2010. - V. 95, № 4. – P. 1595-1601.
371. Graf, C. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents / C. Graf, N. Ferrari // *Visc Med.* – 2016. - V. 32, № 5. – P. 357-362. doi: 10.1159/000449268.
372. Granados, J.B. Association of a TFAM haplotype with aggressive prostate cancer in overweight or obese Mexican Mestizo men / J.B. Granados, J.P. Méndez, G. Feria-Bernal [et al.] // *Urol Oncol.* – 2017. – V. 35, № 3. – P. 111.e9-111.e14. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.10.011.
373. Greenfield, J.R. Modulation of blood pressure by central melanocortiner- gic pathways / J.R. Greenfield, J.W. Miller, J.M. Keogh [et al.] // *NEJM.* – 2009. – V. 360, № 1. – P. 44-52. DOI: 10.1056/NEJMoa0803085/
374. Greenstein, A.S. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients / A.S. Greenstein, K. Khavandi, S.B. Withers [et al.] // *Circulation.* – 2009. – V. 119, № 12. – P. 1661–70.
375. Guerini, F.R. Vitamin D Receptor Polymorphisms Associated with Autism Spectrum Disorder / F.R. Guerini, E. Bolognesi, M. Chiappedi [et al.] // *Autism Res.* – 2020. - V. 13, № 5. – P. 680-690. doi: 10.1002/aur.2279.
376. Guzik, T.J. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: Role in vascular inflammation and dysfunction / P.J. Marvar, M. Czesnikiewicz-Guzik, R.Korbut // *Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2007. – V. 58. – P. 591–610.
377. Gvozdjakova, A. Ratio of lipid parameters to coenzyme Q10 could be used as biomarker of the development of early complications of obesity in children / A. Gvozdjakova, J. Kucharska, M. Tkacov [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2012. – V. 113. – P. 21-25. doi: https://doi.org/10.4149/BLL_2012_005.
378. Gysemans, C.A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese

- diabetic mice / C.A. Gysemans, A.K. Cardozo, H. Callewaert [et al.] // *Endocrinology*. – 2005. – V. 146, № 4. – P. 1956-1664.
379. Gün, E. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with insulin resistance independently of obesity in children ages 5-17 / E. Gün, H. Uzun, S. Bolu [et al.] // *Prim Care Diabetes*. – 2020. – V. 14, № 6. – P. 741-746. doi: 10.1016/j.pcd.2020.06.006.
380. Hamill, P.V. NCHS growth curves for children birth-18 years / P.V. Hamill, T.A. Drizd, C.L. Johnson [et al.] // *United States. Vital Health Stat 11*. – 1977. – V. 165. – P. 1-74.
381. Han, L.Y. Associations between single-nucleotide polymorphisms (+45T>G, +276G>T, -11377C>G, -11391G>A) of adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / L.Y. Han, Q.H. Wu, M.L. Jiao [et al.] // *Diabetologia*. – 2011. – V. 54, № 9. – P. 2303-14. doi: 10.1007/s00125-011-2202-9.
382. He, J. Adiponectin is associated with cardio-metabolic traits in Mexican children / J. He, C. Stryjecki, H. Reddon [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – V. 9, № 1. – P. 3084. doi: 10.1038/s41598-019-39801-2.
383. Heaney, R.P. Vitamin D3 Distribution and Status in the Body / R.P. Heaney [et al.] // *J Am Coll Nutr*. – 2003. – V. 22, № 2. – C. 142-146. DOI: 10.1080/07315724.2003.10719287.
384. Heaney, R.P. Vitamin D3 distribution and status in the body / R.P. Heaney, R.L. Horst, D.M. Cullen, L.A. Armas // *J Am Coll Nutr*. – 2009. V. 28, № 3. – P. 252-256. DOI: 10.1080/07315724.2009.10719779. PMID: 20150598.
385. Heaney R.P. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans / R.P. Heaney, R.R. Recker [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – V. 96, № 3. – P. E447-52. DOI: 10.1210/jc.2010-2230.
386. Hewison, M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme / M. Hewison // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. – 2010. – V. 39, № 2. – P. 365-379.

387. Hiraki, L.T. Exploring the genetic architecture of circulating 25-hydroxyvitamin D / L.T. Hiraki, J.M. Major, C. Chen [et al.] // *Genetic Epidemiology*. – 2013. – V.37, № 1. – P. 92-98.
388. Hirano, T. Quantifying vascular density and morphology using different swept-source optical coherence tomography angiographic scan patterns in diabetic retinopathy / T. Hirano, J. Kitahara, Y. Toriyama [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2019. – V. 103. – P. 216-221.
389. Hochner, H. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study / H. Hochner, Y. Friedlander, R. Calderon-Margalit [et al.] // *Circulation*. – 2012. – V. 125, № 11. – P. 1381-1389. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070060.
390. Holick, M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, M.G. Catherine [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – V. 96, № 7. – P. 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011–0385.
391. Hollenberg, A. G. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / A.G. Hollenberg, C.M. Fuleihan, G. El-Hajj [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2017. – V. 102, № 3, – P. 1-38. DOI: 10.1210/jc.2017-00113.
392. Hossein-Nezhad, A. The role of vitamin D deficiency and vitamin D receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease / A. Hossein-Nezhad, S.M. Eshaghi, Z. Maghbooli [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2014. – V. 2014. – P. 304250. DOI: 10.1155/ 2014/304250.
393. Hosmer, D.W. *Applied Logistic Regression* / D.W. Hosmer, S. Lemeshow, R.X. Sturdivant. – 3rd ed. – Wiley, 2013. – 388 p. DOI: 10.1002/9781118548387.
394. Howlader, M. Adiponectin gene polymorphisms associated with diabetes mellitus: A descriptive review / M.I. Sultana, F. Akter, M.M. Hossain // *Heliyon*. – 2021. – V. 7, № 8. – P. e07851. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07851.

395. Hu, X. Polymorphisms of adiponectin gene and gene-lipid interaction with hypertension risk in Chinese coal miners: A matched case-control study / X. Hu, Y. Xi, W. Bai // PLoS One. – 2022. – V. 17, № 9. – P. e0268984. doi: 10.1371/journal.pone.0268984.
396. Hypponen, E. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity / E. Hypponen, C. Power // Diabetes Care. – 2006. – V. 29. – P. 2244-2246.
397. Imbeault, P. Cold exposure increases adiponectin levels in men / P. Imbeault, I. Dépaült, F. Haman // Метаболизм. - 2009. – V. 58, № 4. – P. 552-9. doi: 10.1016/j.metabol.2008.11.017.
398. Izadi, V. Specific dietary patterns and concentrations of adiponectin / V. Izadi // J Res Med Sci. – 2015. – V. 20, № 2. – P. 178–184.
399. Jaksic, M. Relationship between insulin-like growth factor-1, insulin resistance and metabolic profile with pre-obesity and obesity in children / M. Jaksic, M. Martinovic, N. Gligorovic-Barhanovic [et al.] // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2021. – V. 34, № 3. – P. 301-309. doi: 10.1515/jpem-2020-0447.
400. Jensch, R. Association of Whole Blood Amino Acid and Acylcarnitine Metabolome with Anthropometry and IGF-I Serum Levels in Healthy Children and Adolescents in Germany / R. Jensch, R. Baber, A. Körner [et al.] // Metabolites. – 2024. – V. 14, № 9. – P. 489. doi: 10.3390/metabo14090489.
401. Jia, F. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies / F. Jia, R.F. Sun, Q.H. Li [et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2013. – V. 17, N1. - P.30-34.
402. Jiang, W. Association between insulin-like growth factor-1 and ocular surface parameters in obese prepubertal boys / W. Jiang, L. Yang, S. Liang // Eur J Pediatr. -2024. – V. 5. doi: 10.1007/s00431-024-05748-4.
403. Jiang, Y. Interaction effects of FTO rs9939609 polymorphism and lifestyle factors on obesity indices in early adolescence / Y. Jiang, H. Mei, Q. Lin [et al.] // Obes Res Clin Pract. – 2019. - V. 13, № 4. – P. 352-357. doi: 10.1016/j.orcp.2019.06.004.

404. Kacso, I.M. Plasma adiponectin is related to the progression of kidney disease in type 2 diabetes patients / I.M. Kacso, C.I. Bondor, G. Kacso // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2012. – V. 72, № 4. – P. 333-339. DOI: 10.3109/00365513.2012.668928.
405. Kalantari, N. Indicator for success of obesity reduction programs in adolescents: body composition or body mass index? Evaluating a school-based health promotion project after 12 weeks of intervention / N. Kalantari, N.K. Mohammadi, S. Rafieifar [et al.] // *Int J Prev Med.* – 2017. V. 8. – P. 73.
406. Kalantari, N. A haplotype of three SNPs in FTO had a strong association with body composition and BMI in Iranian male adolescents / N. Kalantari, N.K. Mohammadi, P. Izadi [et al.] // *PLoS ONE* / – 2018. – V. 13, № 4. – P. e0195589. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2988-0_21.
407. Karachaliou, M. Association of trimester-specific gestational weight gain with fetal growth, offspring obesity, and cardiometabolic traits in early childhood / M. Karachaliou, V. Georgiou, T. Roumeliotaki [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – V. 212. – P. 502 e1–14. doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.038.
408. Karray, E.F. Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI with susceptibility to rheumatoid arthritis and Behçet's disease in Tunisians / E.F. Karray, I. Ben Dhifallah, K. Ben Abdelghani [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2012. – V. 79, № 2. – P. 144–148. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.06.003.
409. Katsiki, N. Is Nonalcoholic Fatty Liver Disease Indeed the Hepatic Manifestation of Metabolic Syndrome? / N. Katsiki, P. Perez-Martinez, P. Anagnostis [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2018. – V. 16, № 3. – P. 219-227. doi: 10.2174/1570161115666170621075619.
410. Khodabakhshi, A. Comparative measurement of ghrelin, leptin, adiponectin, EGF and IGF-1 in breast milk of mothers with overweight/obese and normal-weight infants / A. Khodabakhshi, M. Ghayour-Mobarhan, H. Rooki, et al // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2015. – V. 69, № 5. – P. 614-618. DOI: 10.1038/EJCN.2014.205.
411. Kim, O.Y. Minor alleles in the *FTO* SNPs contributed to the increased risk of obesity among Korean adults: meta-analysis from nationwide big data-based studies / O.Y.

- Kim, J. Park, J. Lee [et al.] // *Nutr Res Pract.* – 2023. – V. 17, № 1. – P. 62-72. doi: 10.4162/nrp.2023.17.1.62.
412. Kitanaka, S. Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children / S. Kitanaka, T. Isojima, M. Takaki [et al.] // *Endocrine Journal.* - 2012. - V.59, №11. - P. 1007-1014.
413. Klöting, N. Insulinsensitive obesity / N. Klöting, M. Fasshauer, A. Dietrich // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2010. – V. 299. – P. 506-515.
414. Klöting, N. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome / N. Klöting, M. Blüher // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2014. – 15. – P. 277-287.
415. Kosteli, A. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue / A. Kosteli, E. Sugaru, G. Haemmerle [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* – 2010. – V. 120, № 10. P. 3466-3479.
416. Koszowska, A.U. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D / A.U. Koszowska, J. Nowak, A. Dittfeld [et al.] // *Cent Eur J Immunol.* – 2014. – V. 39, № 2. – P. 260-264.
417. Krawczuk, A. Cortisol and cortisol binding characteristics in girl with «Cushingoid syndrome» / A. Krawczuk, J. Sipowicz, T.R. Sicorski // *Endocrinology.* – 1973. - V. 62. – P. 350-358.
418. Kristoffersen, E.S. Migraine, obesity and body fat distribution – a population-based study / E.S. Kristoffersen, S. Børte, K. Hagen [et al.] // *Headache Pain.* - 2020. – V. 21, № 1. – P. 97. doi: 10.1186/s10194-020-01163-w.
419. Kuan, V. DHCR7 mutations linked to higher vitamin D status allowed early human migration to northern latitudes / V. Kuan, A.R. Martineau, C.J. Griffiths [et al.] // *BMC Evolutionary Biology.* – 2013. – № 13. – P. 144. - 09.07.13. doi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708787/>.
420. Kubo, H. Insulin-like growth factor-1 levels are associated with high comorbidity of metabolic disorders in obese subjects; a Japanese single-center, retrospective-study / H. Kubo, S. Sawada, M. Satoh // *Sci Rep.* – 2022. – V. 12, № 1. – P. 20130. doi: 10.1038/s41598-022-23521-1. PMID: 36418379; PMCID: PMC9684525.

421. Kulbak, S. Information theory and statistics / S. Kulbak. - Nauka, 1967. – 408 c. (In Russian).
422. Kuwabara, M. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan / M. Kuwabara, C. Borghi, A.F.G. Cicero [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – V. 261. – P. 183–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.045.
423. Kuwabara, M. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study / M. Kuwabara, I. Hisatome, K. Niwa [et al.] // *Hypertension.* – 2018. – V. 71, № 1. – P. 78–86. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.
424. Kjeldsberg, M. Factors related to self-rated health: a survey among patients and their general practitioners / M. Kjeldsberg, H. Tschudi-Madsen, D. Bruusgaard, B. Natvig. // *Scand. J. Prim. Health. Care.* - 2022. - V. 40, № 2. - P. 320–328. doi:10.1080/02813432.2021.2022341.
425. Laitinen, J. Maternal weight gain during the first half of pregnancy and offspring obesity at 16 years: a prospective cohort study / J. Laitinen, A. Jaaskelainen, A.L. Hartikainen [et al.] // *BJOG.* – 2012. - V. 119, № 6. – P. 716–723. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03319.x.
426. Larifla, L. Gene polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and risk of hypertriglyceridemia and metabolic syndrome in Afro-Caribbeans / L. Larifla, C. Rambhojan, M.O. Joannes [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – V. 11, № 9. – P. e0163421. doi: 10.1371/journal.pone.0163421.
427. Larnkjaer, A. Infants with Excessive Weight Gain while Exclusively Breastfeeding: Follow-Up at 36 Months / A. Larnkjaer, J. CK Wells, S. H.Christensen // *Breastfeeding Medicine.* – 2025. – V. 20, № 5. – P. 175-183. DOI:10.1089/bfm.2024.0387.
428. Lau, J. A Systematic Review of Molecular Imaging Agents Targeting Bradykinin B1 and B2 Receptors / J. Lau, J. Rousseau, D. Kwon [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2020. – V.13, № 8. – P. 199. doi: 10.3390/ph13080199.

429. Lei, J. Distinctive Analysis of Macular Superficial Capillaries and Large Vessels Using Optical Coherence Tomographic Angiography in Healthy and Diabetic Eyes / J. Lei, E. Yi, Y. Suo [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2018. – V. 59. – P. 1937–1943.
430. Leghi, G.E. The impact of maternal obesity on human milk macronutrient composition: A systematic review and meta-analysis / G.E. Leghi, M.J. Netting, P.F. Middleton [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – V. 12, № 4. – P. 934. DOI: 10.3390/nu12040934.
431. Liang, S. Low insulin-like growth factor 1 is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in Chinese nondiabetic obese children and adolescents: a cross-sectional study / S. Liang, Y. Hu, C. Liu // *Lipids Health Dis.* – 2016. – V. 15. – P. 112. doi: 10.1186/s12944-016-0275-7.
432. Li, G. FTO variant is associated with changes in BMI, ghrelin, and brain function following bariatric surgery / G. Li, Y. Hu, W. Zhang [et al.] // *JCI Insight*. – 2024. – V. 9, № 17. – P. e175967. doi: 10.1172/jci.insight.175967.
433. Li, L.H. Serum 25(OH)D and vitamin D status in relation to VDR, GC and CYP2R1 variants in Chinese / L.H. Li, X.Y. Yin, X.H. Wu [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2014. – V.61, № 2. – P. 133-141.
434. Li, Y. Association of Body Mass Index with Insulin-like Growth Factor-1 Levels among 3227 Chinese Children Aged 2-18 Years / Y. Li, X. Zong, Y. Zhang [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – V. 15, № 8. – P. 1849. doi: 10.3390/nu15081849.
435. Lim, H. A prediction model for childhood obesity risk using the machine learning method: a panel study on Korean children // *Sci Rep* 13. - 2023. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37171-4>.
436. Lim, S. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy / S. Lim, S. Lim, M.J. Quon, K.K. Koh // *Atherosclerosis*. – 2014. – V. 233, № 2. – P. 721–8.
437. Lemoine, S. Accuracy of GFR estimation in obese patients / S. Lemoine, F. Guebre-Egziabher, F. Sens [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2014. – V. 9, № 4. – P. 720-7. doi: 10.2215/CJN.03610413.

438. Li, H. Elevated Uric Acid Levels Promote Vascular Smooth Muscle Cells (VSMC) Proliferation via an Nod-Like Receptor Protein 3 (NLRP3)-InflammasomeDependent Mechanism / H. Li, F. Qian, H. Liu [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2019. – V. 25. – P. 8457–64. DOI: 10.12659/MSM.916667.
439. Li, M. Vascular Endothelial Regulation of Obesity-Associated Insulin Resistance. *Front* / M. Li, M. Qian, J. Xu // *Cardiovasc. Med.* – 2017. – V. 4. – P. 51. doi: 10.3389/fcvm.2017.00051.
440. Li, X.Y. Global, regional, and national epidemiology of migraine and tension-type headache in youths and young adults aged 15-39 years from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019 / X.Y. Li, C.H. Yang, J.J. Lv [et al.] // *The Journal of Headache and Pain.* – 2023. – V. 24, № 1. – P. 156. doi: 10.1186/s10194-023-01693-z.
441. Lin, Z. Adiponectin gene polymorphisms and susceptibility to diabetic nephropathy: a meta-analysis / Z. Lin, G. Huang, J. Zhang, X. Lin // *Ren Fail.* – 2014. – V. 36, № 3. – P. 478-87. doi: 10.3109/0886022X.2013.868319.
442. Liu, A.L. Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / A.L. Liu, H.J. Xie, H.Y. Xie [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2017. – V. 18, № 1. – P. 89. doi: 10.1186/s12881-017-0452-1.
443. Liu, C.T. Sequence variation in TMEM18 in association with body mass index: Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium Targeted Sequencing Study / C.T. Liu, K.L. Young, J.A. Brody [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics.* – 2014. – V. 7. – №. 3. – P. 344-349.
444. Liu, M. The critical BMI hypothesis for puberty initiation and the gender prevalence difference: Evidence from an epidemiological survey in Beijing, China / M. Liu, B. Cao, Q. Luo // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – V. 13. – P. 1009133. doi: 10.3389/fendo.2022.1009133.

445. Livingstone, K.M. FTO genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials / K.M. Livingstone [et al.] // *bmj*. – 2016. – V. 354. – P. 14707.
446. Locke, A.E. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology / A.E. Locke, B. Kahali, S.I. Berndt et al. // *Nature*. – 2015. – V. 518. – №. 7538. – P. 197-206.
447. López-Rodríguez, G. Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: Differences by sex and genetic ancestry / G. López-Rodríguez, A. Estrada-Neria, T. Suárez-Diéguez [et al.] // *Gene*. – 2020. – V. 754. – P. 144840. doi: 10.1016/j.gene.2020.144840.
448. Lu, Y. Evaluation of Automatically Quantified Foveal Avascular Zone Metrics for Diagnosis of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography / Y. Lu, J.M. Simonett, J. Wang, [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2018. – V. 59. – P. 2212–2221.
449. Luo, XY, Yang MH, Wu FX, Wu LJ, Chen L, Tang Z, Liu NT, Zeng XF, Guan JL, Yuan GH. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism B allele, but not BB genotype, is associated with systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. *Lupus*. 2012 Jan;21(1):53-9. doi: 10.1177/0961203311422709. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22004974.
450. Luxwolda, M. F. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. / M.F. Luxwolda, L.M.Kemps, I. P. Kema [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2012. – V. 108, № 9. – P. 1557-1561. DOI: 10.1017/S000711451200099X.
451. Maestro, B. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter / B. Maestro, N. Davila, M.C. Carranza, C. Calle // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2003. - V. 84. – P. 223-230.
452. Malik, S. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes / S. Malik, L. Fu, D.J. Juras [et al.] // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. - 2013. - V.50, N1. - P. 1-22.

453. Manco, L. Physical activity and the association between the FTO rs9939609 polymorphism and obesity in Portuguese children aged 3 to 11 years / L. Manco, S. Pinho, D. Albuquerque, A.M. Machado-Rodrigues, C. Padez // *Am J Hum Biol.* – 2019. – V. 31, № 6. – P. e23312. doi: 10.1002/ajhb.23312.
454. Mantzoros, C.S. Leptin in human physiology and pathophysiology / C.S. Mantzoros [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2011. - V. 301. – P. 567-584.
455. Martin, M.A. Does mothers' employment affect adolescents' weight and activity levels? improving our empirical estimates / M.A. Martin, A.M. Lippert, K.D. Chandler, M. Lemmon // *SSM - Popul Health.* – 2018. – V. 4. - P. 291-300.
456. Meah, F.A. The relationship between BMI and insulin resistance and progression from single to multiple autoantibody positivity and type 1 diabetes among TrialNet Pathway to Prevention participants / F.A. Meah, L.A. DiMeglio, C.J. Greenbaum [et al.] // *Diabetologia.* – 2016. – V. 59, № 6. – P. 1186–95. DOI: 10.1007/s00125-016-3924-5.
457. Mehrdad, M. The association between FTO rs9939609 gene polymorphism and anthropometric indices in adults. *J Physiol Anthropol* / M. Mehrdad, M. Fardaei, M. Fararouei, M.H. Eftekhari // 2020. – V. 39, № 1. – P. 14. doi: 10.1186/s40101-020-00224-y.
458. Miller, R.A. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling / R.A. Miller, Q. Chu, J. Le Lay [et al.] // *J Clin Invest.* – 2011. – V. 121. – P. 2518-2528. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI45942>.
459. Milner, R.D. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro / R.D. Milner, C.N. Hales // *Diabetologia.* – 1967. – № 3. – P. 47–49.
460. Mishra, D.K. Vitamin D receptor gene polymorphisms and prognosis of breast cancer among African-American and Hispanic women / D.K. Mishra, Y. Wu, M. Sarkissyan [et al.] // *PLoS One* 2013. – V. 8, № 3. – P. e57967. doi: 10.1371/journal.pone.0057967.
461. Mitra, S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases / S. Mitra, A. De, A. Chowdhury // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* - 2020. - V. 5. – P. 16.

462. Mohsenipour, R. Early and delayed puberty among Iranian children with obesity / R. Mohsenipour, F. Abbasi, A. Setoodeh [et al.] // *Minerva Endocrinol (Torino)*. – 2022. – V. 47, № 2. – P. 167-171. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03168-5.
463. Mosaad, Y.M. Evaluation of the role of FTO (rs9939609) and MC4R (rs17782313) gene polymorphisms in type 1 diabetes and their relation to obesity / Y.M. Mosaad, M. Morzak, El. Abd Aziz [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2024. – V. 37, № 2. – P. 110-122. doi: 10.1515/jpem-2023-0372.
464. Moyce Gruber, B.L. Adiponectin deficiency induces hepatic steatosis during pregnancy and gestational diabetes in mice. *Diabetologia*. / B.L. Moyce Gruber, L.K. Cole, B. Xiang [et al.] // 2022. – V. 65, № 4. – P. 733–47. DOI: 10.1007/s00125-021-05649-3.
465. Mekkes, M.C. The development of probiotic treatment in obesity: a review / M.C. Mekkes, T.C. Weenen, R.J. Brummer, E. Claassen // *Benef Microbes*. – 2014. – V. 5, № 1. – P. 19-28. DOI: 10.3920/BM2012.0069.
466. Méndez-Hernández, A. LEP rs7799039, LEPR rs1137101, and ADIPOQ rs2241766 and 1501299 Polymorphisms Are Associated With Obesity and Chemotherapy Response in Mexican Women With Breast Cancer / A. Méndez-Hernández, M.P. Gallegos-Arreola, H. Moreno-Macías [et al.] // *Clin Breast Cancer*. – 2017. – V. 17, № 6. – P. 453-462. doi: 10.1016/j.clbc.2017.03.010.
467. Nabila, A. A. Applications of Adiponectin Measurements in Type 2 Diabetes Mellitus: Screening, Diagnosis, and Marker of Diabetes Control / A.A. Nabila, A.M. Olusegun // *Clinical Dis Markers*. – 2018. – № 5. – P. 5187940. doi: 10.1155/2018/5187940.
468. Narooie-Nejad, M. Positive Association of Vitamin D Receptor Gene Variations with Multiple Sclerosis in South East Iranian Population / M. Narooie-Nejad, M. Moosavi, A. Torkamanzei, A. Moghtaderi // *Biomed Res Int*. – 2015. – V. 2015. – P. 427519. doi: 10.1155/2015/427519.
469. Nesper, P.L. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography / P.L.

- Nesper, P.K. Roberts, A.C. Onishi [et al.] // *Invest Ophthalmol.* – 2017. – V. 58. – P. 307–315.
470. New Ballard Score. In: *Pediatric Oncall. Child Health Care*. Available online: <https://www.pediatriconcall.com/calculators/new-ballard-score-calculator>. Accessed on November 06, 2025.
471. Ng, M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – V. 384. – №. 9945. – P. 766–781.
472. Ngatu, N.R. Uncovering Adiponectin Replenishing Property of Sujiaonori Algal Biomaterial in Humans / N.R. Ngatu, M. Ikeda, H. Watanabe [et al.] // *Mar Drugs*. – 2017. – V. 15, № 2. – P. 32. doi: 10.3390/md15020032.
473. Ngatu, N.R. Modulatory Effects of NBF1, an Algal Fiber-Rich Bioformula, on Adiponectin and C-Reactive Protein Levels, and Its Therapeutic Prospects for Metabolic Syndrome and Type-2 Diabetes Patients / N.R. Ngatu, M. Ikeda, D.K. Tonduangu [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – V. 10, № 10. – P. 2572. doi: 10.3390/biomedicines10102572.
474. Ochoa-Rosales, C. Body Adiposity Partially Mediates the Association between FTO rs9939609 and Lower Adiponectin Levels in Chilean Children / C. Ochoa-Rosales, L. Mardones, M. Villagrán // *Children (Basel)*. – 2023. – V. 10, № 3. – P. 426. doi: 10.3390/children10030426.
475. O'Connor, T.G. Predictors of Developmental Patterns of Obesity in Young Children / T.G. O'Connor, J. Williams, C. Blair [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2020. – V. 8. – P. 109. doi: 10.3389/fped.2020.00109
476. Ogden, C.L. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000 / C.L. Ogden, K.M. Flegal, M.D. Carroll, C.L. Johnson // *JAMA*. – 2002. – V. 288. – P. 1728–1732.
477. Okunogbe, A. *Economic Impacts of Overweight and Obesity 2nd Edition with Estimates for 161 Countries* World Obesity Federation, 2022.

478. Oluwagbemigun, K. Developmental trajectories of body mass index from childhood into late adolescence and subsequent late adolescence-young adulthood cardiometabolic risk markers / K. Oluwagbemigun, A.E. Buyken, U. Alexy [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – V. 18, № 1. – P. 9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0813-5>.
479. Onishi, A.C. Importance of Considering the Middle Capillary Plexus on OCT Angiography in Diabetic Retinopathy / A.C. Onishi, P.L. Nesper, P.K. Roberts [et al.] // *Invest. Ophthalmol.* – 2018. – V. 59. – P. 2167–2176.
480. Onyango, T.B. Bergen COVID-19 Research Group. SARS-CoV-2 specific immune responses in overweight and obese COVID-19 patients / T.B. Onyango, F. Zhou, G. Bredholt [et al.] // *Front Immunol.* – 2023. – V. 14. – P. 1287388. doi: [10.3389/fimmu.2023.1287388](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1287388).
481. Oriowo, M.A. Perivascular adipose tissue, vascular reactivity and hypertension / M.A. Oriowo // *Medical Principles and Practice.* – 2015. – V. 24. – P. 29–37. doi: [10.1159/000356380](https://doi.org/10.1159/000356380).
482. Ortega, F.L. LEP (G2548A-G19A) and ADIPOQ (T45G-G276T) gene polymorphisms are associated with markers for metabolic syndrome / F.L. Ortega, A.M. Camberos, M.I. Arredondo [et al.] // *Diabetol Metab Syndr.* – 2023. – V. 15, № 1. – P. 237. doi: [10.1186/s13098-023-01215-6](https://doi.org/10.1186/s13098-023-01215-6).
483. O'Tierney, P. Duration of Breast-feeding and Adiposity in Adult Life / P. O'Tierney, D. JP Barker, C. Osmond [et al.] // *The Journal of nutrition.* – 2009. – V. 139, № 2. – P. 422S-425S.
484. Overzier, C. Der functions Cushing Indendeicher / C. Overzier // *Med. Clin.* – 1964. – V. 59. – P. 567-569.
485. Ozsoy, S. Genetic association of the BsmI variant of vitamin D receptor gene with risk of morbid obesity / S. Ozsoy, S. Yigit, A.F. Nursal [et al.] // *Rev Assoc Med Bras (1992).* – 2024. – V. 70, № 6. – P. e20231020. doi: [10.1590/1806-9282.20231020](https://doi.org/10.1590/1806-9282.20231020).
486. Pal, R. Vitamin D deficiency and genetic polymorphisms of vitamin D-associated genes in Parkinson's disease / R. Pal, S. Choudhury, H. Kumar [et al.] // *Eur J Neurosci.* – 2023. – V. 58, № 5. – P. 3362-3377. doi: [10.1111/ejn.16098](https://doi.org/10.1111/ejn.16098).

487. Palou, A. Leptin intake during lactation prevents obesity and affects food intake and food preferences in later life / M. Palou, C. Picó // *Appetite*. – 2009. – V. 52, № 1. – P. 249-252. DOI: 10.1016/j.appet.2008.09.013.
488. Palou, M. Leptin as a breast milk component for the prevention of obesity / M. Palou, C. Picó, A. Palou // *Nutr Rev*. – 2018. – V.76, № 12. – C. 875-892. DOI: 10.1093/nutrit/nuy046. PMID: 30285146.
489. Park, H.G. Genetic variant rs9939609 in *FTO* is associated with body composition and obesity risk in Korean females / H.G. Park, J.H. Choi // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2023. - V. 11, № 6. – P. e003649. doi: 10.1136/bmjdr-2023-003649.
490. Paterson, E.N. Investigation of associations between retinal microvascular parameters and albuminuria in UK Biobank: a cross-sectional case-control study / E.N. Paterson, C. Cardwell, T.J. MacGillivray [et al.] // *BMC Nephrol*. – 2021. – V. 22. – P. 72. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02273-6>.
491. Payal, S.P. The Role of the Immune System in Obesity and Insulin Resistance / S.P. Payal, E.D. Buras, A. Balasubramanyam // *Journal of Obesity*. – 2013. – V. 64. – P. 1-9.
492. Pereira, A. Total and Central Adiposity Are Associated With Age at Gonadarche and Incidence of Precocious Gonadarche in Boys / A. Pereira, A.S. Busch, F. Solares [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2021. – V. 106, № 5. – P. 1352-1361. doi: 10.1210/clinem/dgab064.
493. Pereira, Neto B. Quality of Life and Hormonal Impairment in Pediatric Patients With Craniopharyngiomas / Neto B. Pereira, I. Pais Cunha, A.L. Leite-Almeida [et al.] // *Cureus*. – 2024. V. 16, № 1. – P. e52621. doi: 10.7759/cureus.52621.
494. Perrella, S.L. Hormones in human milk: A systematic review of their concentrations and physiological effects on infants / S.L. Perrella, C.T. Lai, D.T. Geddes // *Nutrients*. – 2022. – V. 14, № 4. – P. 874–890. – DOI: 10.3390/nu14040874.
495. Pham, T.T.P. Prevalence and associated factors of overweight and obesity among schoolchildren in Hanoi, Vietnam / T.T.P. Pham, Y. Matsushita, L.T.K. Dinh [et al.] //

BMC Public Health. – 2019. – V. 19. – P. 1478. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7823-9>.

496. Principi, N. Antibiotic administration and the development of obesity in children / N. Principi, S. Esposito // *Int J Antimicrob Agents*. – 2016. – V.47. – № 3. – P.171-177. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.017.

497. Qian, M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis / M. Qian, Y. Shi, M. Yu // *Geriatr Nurs*. – 2021. – V. 42, № 1. – P. 8-15. doi: 10.1016/j.gerinurse.2020.10.017.

498. Qin, W.H. A meta-analysis of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with the risk of type 1 diabetes mellitus / W.H. Qin, H.X. Wang, J.L. Qiu // *J Recept Signal Transduct Res*. – 2014. – V. 34, № 5. – P. 372-7. doi: 10.3109/10799893.2014.903420.

499. Quispe-Vicuña, C. Association between weight status and migraine in the paediatric population: a systematic review and meta-analysis / C. Quispe-Vicuña, D.R. Soriano-Moreno, A. De-Los-Rios-Pinto, L.A. Díaz-Ledesma [et al.] // *Front Neurol*. – 2023. - V. 14. – P. 1225935. doi: 10.3389/fneur.2023.1225935.

500. Raeisi, T. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis / T. Raeisi, H. Mozaffari, N. Sepehri [et al.] // *Eat Weight Disord*. – 2022. – V. 27, № 3. – P. 893-911. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01269-3>.

501. Rahimlou, M. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 (A/T) polymorphism and food preference in obese people with low-calorie intake and non-obese individuals with high-calorie intake / M. Rahimlou, B. Ghobadian, A. Ramezani [et al.] // *BMC Nutr*. – 2023. – V. 9, № 1. – P. 143. doi: 10.1186/s40795-023-00804-y.

502. Ramya, K. Ayyappa KA, Ghosh S, Mohan V, Radha V. Genetic association of ADIPOQ gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population / K. Ramya, K.A. Ayyappa, S. Ghosh, [et al.] // *Gene*. – 2013. – V. 532, № 2. – P. 253-262. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.012.

503. Rebours, V. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN) / V. Rebours, S. Gaujoux, G. d'Assignies [et al.] // Clin Cancer Res. – 2015. – V. 21, № 15. – P. 3522–3528.
504. Reis, A.F. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence / A.F. Reis, O.M. Hauache, G. Velho // Diabetes Metab. – 2005. – V. 31. – P. 318-325.
505. Reisinger, C. The prevalence of pediatric metabolic syndrome-a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance / C. Reisinger, B.N. Nkeh-Chungag, P.M. Fredriksen, N. Goswami // Int J Obes (Lond). – 2021. – V. 45, № 1. – P. 12-24. doi: 10.1038/s41366-020-00713-1.
506. Reuter, É.M. FTO gene polymorphism and longitudinal changes in nutritional/obesity status in children and adolescents: Schoolchildren's health cohort study / E.M. Reuter, C.P. Reuter, J.F. de Castro Silveira [et al.] // Eur J Pediatr. 2021. – V. 180, № 11. – P. 3325-3333. doi: 10.1007/s00431-021-04120-0.
507. Reyes Leon-Cachon, R.B. ADIPOQ-rs2241766 polymorphism is associated with changes in cholesterol levels of Mexican adolescents / R.B. Reyes Leon-Cachon, M.A. Salinas-Santander, D. Alejandra Aguilar-Tamez [et al.] // J Appl Biomed. – 2022. – V. 20, № 4. – P. 146-153. doi: 10.32725/jab.2022.017.
508. Rodriguez-Alonso A., del Barrio I., Bernardo-Seisdedos G., Osa-Sanchez A., Garcia-Zapiraín B. New AI approach for early detection of nsLTP using NIRs data [Electronic resource] // Food Analytical Methods. – 2025. – Vol. 18, no. 10. – P. 2331-2343. DOI: 10.1007/s12161-025-02851-6.
509. Rockell, J.E. Vitamin D Requirements in Children / J.E. Rockell [et al.] // Pediatrics. – 2008. – V. 122, № 2. – C. 398-417.
510. Rostami, H. Habitual dietary intake of fatty acids are associated with leptin gene expression in subcutaneous and visceral adipose tissue of patients without diabetes / H. Rostami, M. Samadi, E. Yuzbashian [et al.] // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2017. – V. 126. – P. 49-54.

511. Roumi, Z. Efficacy of a Comprehensive Weight Reduction Intervention in Male Adolescents With Different FTO Genotypes / Z. Roumi, Z. Salimi, Z. Mahmoudi [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2024. – V. 7, № 3. – P. e00483. doi: 10.1002/edm2.483.
512. Ruan, J.W. Dual-specificity phosphatase 6 deficiency regulates gut microbiome and transcriptome response against diet-induced obesity in mice / J.W. Ruan, S. Statt, C.T. Huang [et al.] // *Nat Microbiol.* – 2016. – V. 28, № 2. – P. 1622. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.220.
513. Rubino, F. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity / F. Rubino, R.M. Puhl, D.E. Cummings [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2023. – V. 13, № 3. – P. 221-262. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00200-9.
514. Sabanayagam, C. Retinal microvascular caliber and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis / C. Sabanayagam, W. Lye, R. Klein [et al.] // *Diabetologia.* – 2015. – V. 58, № 11. – P. 2476–85.
515. Salmon, W.D.J. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro / W.D.J. Salmon, W.H. Daughaday // *J Lab Clin Med.* – 1957. – V. 49. – P. 825-36.
516. Savino, F. Advances on human milk hormones and protection against obesity / F. Savino, S. Benetti S.A. Liguori [et al.] // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* – 2013. – V. 59, № 1. – P. 89-98. PMID: 24200024.
517. Scherer, P.E. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes / P.E. Scherer, S. Williams, M. Fogliano [et al.] // *J Biol Chem.* – 1995. – V. 270. – P. 2674-26749.
518. Sergeev, I.N. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pan-creatic beta-cell line. *Endocrinology* / I.N. Sergeev, W.B. Rhoten // 1995. – V. 136, № 7. – P. 2852-2861.
519. Shaker, A. Role of rs9939506 polymorphism of FTO gene in resistance to eating in male adolescents / A. Shaker, S. Shekari, M. Zeinalabedini [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2023. – V. 23, № 1. – P. 486. doi: 10.1186/s12887-023-04310-9.

520. Shilina, N. The study of rs9939609 of FTO, RS4994 of ADRB3 and RS1801123 OF MTHFR gene polymorphisms association with body mass index and weight gain in pregnant women and birth weight of their infants in the Caspian region of Russia / N. Shilina, A. Dzhumagaziev, I. Malysheva [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2017. – V. 64, № 1. – P. 1010.
521. Shilina, N. Mothers' BMI influence on physical development of infants genetically predisposed to obesity / N. Shilina, E. Sorokina, A. Dzhumagaziev, E. Netunaeva, I. Malysheva, L. Akmaeva, E. Pyryeva, I. Kon // *52nd Annual Meeting of ESPGHAN in Glasgow*, 5–8 June 2019 – 2019 – Vol. 68, Suppl. 1 – P. 1046.
522. Shi, L. Childhood obesity and central precocious puberty / L. Shi, Z. Jiang, L. Zhang // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – V. 13. – P. 1056871. doi: 10.3389/fendo.2022.1056871.
523. Slattery, S.M. Computer-aided diagnostic screen for Congenital Central Hypoventilation Syndrome with facial phenotype / S.M. Slattery, J. Wilkinson, A. Mittal [et al.] // *Pediatr Res*. – 2024. – V. 18. doi: 10.1038/s41390-023-02990-8.
524. Solini, A. Protein metabolism in human obesity: relationship with glucose and lipid metabolism and with visceral adipose tissue / A. Solini, E. Bonora, R. Bonadonna [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1997. – V. 82, № 8. – P. 2552-8. doi: 10.1210/jcem.82.8.4182.
525. Song, Y. Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and meta-analysis / Y. Song, Y. Kong, X. Xie [et al.] // *Front Pediatr*. – 2023. – V. 11. – P. 1226933. doi: 10.3389/fped.2023.1226933.
526. Song, Y. Polymorphisms of Fat Mass and Obesity-Associated Gene in the Pathogenesis of Child and Adolescent Metabolic Syndrome / Y. Song, H. Wade, B. Zhang // *Nutrients*. – 2023. – V. 15, № 12. – P. 2643. doi: 10.3390/nu15122643.
527. Spadafora, R. The key role of epigenetics in human disease / R. Spadafora // *N Engl J Med*. – 2018. – V. 379, № 4. – P. 400.
528. Spaeth, A. M. Effects of Experimental Sleep Restriction on Weight Gain, Caloric Intake, and Meal Timing in Healthy Adults / A. M. Spaeth, D. F. Dinges, N. Goel //

European Journal of Clinical Nutrition. – 2016. – V. 70, № 9, – P. 1070-1076. DOI: 10.1038/ejcn.2016.87.

529. Spaeth, E. VDR Polymorphisms and Vitamin D Dose Requirements / E. Spaeth [et al.] // Eur J Clin Nutr. – 2016. – V. 70, № 2. – P. 194-200.

530. Standage-Beier, C.S. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Cardiometabolic Phenotypes in Hispanics: A Life Course Approach / C.S. Standage-Beier, L.A. Garcia, E. De Filippis [et al.] // Nutrients. – 2023. – V. 15, № 9. – P. 2118. doi: 10.3390/nu15092118.

531. Stenvinkel, P. Leptin and its clinical implications in chronic renal failure / P. Stenvinkel // Miner Electrolyte Metab. – 1999. – V. 25, № 4-6. – P. 298-302.

532. Stepanov, Yu. M. Influence of pancreatic steatosis severity on the course of pediatric nonalcoholic fatty pancreas disease / Yu. M. Stepanov, O. Yu. Lukianenko, N. Yu. Zavhorodnia, N. H. HravYROvska // Здоров'ядитини. – 2017 – V. 12, № 6 – P. 670–676.

533. Stocker C.J. Fetal Origins of Insulin Resistance and Obesity / C.J. Stocker, J. R. Arch, M.A. Cawthorne // Proceedings of the Nutrition Society. – 2005. – V. 64, № 2. – P. 143- 151. DOI: 10.1079/PNS2005417.

534. Stovner, L.J. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates / L.J. Stovner, K. Hagen, M. Linde, T.J. Steiner // The Journal of Headache and Pain. – 2022. – V. 23, № 1. – P. 34. DOI: 10.1186/s10194-022-01402-2.

535. Strobel, K.M. Pregnancies complicated by gestational diabetes and fetal growth restriction: an analysis of maternal and fetal body composition using magnetic resonance imaging / K.M. Strobel, S.G. Kafali, S.F. Shih [et al.] // J Perinatol. – 2023. – V. 43, № 1. – P. 44-51. doi: 10.1038/s41372-022-01549-5.

536. Sun, J. Correlation of Adiponectin and Leptin with Anthropometrics and Behavioral and Physical Performance in Overweight and Obese Chinese College Students / J. Sun, J. Chen, A. Cicchella // Biology (Basel). – 2024. – V. 13, № 8. – P. 567. doi: 10.3390/biology13080567.

537. Suwaydi, M.A. The Impact of Gestational Diabetes Mellitus on Human Milk Metabolic Hormones: / M.A. Suwaydi, X. Zhou, S.L. Perrella [et al.] // A Systematic Review. *Nutrients*. – 2022 – V. 17, №14. – P. 3620. doi: 10.3390/nu14173620.
538. Swann, O.V. ISARIC4C Investigators. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multi-centre observational cohort study / O.V. Swann, K.A. Holden, L. Turtle [et al.] // *BMJ*. - 2020. – V. 27, № 370. – P. 3249. doi: 10.1136/bmj.m3249.
539. Szydłowska-Gładysz, J. IGF-1 and IGF-2 as Molecules Linked to Causes and Consequences of Obesity from Fetal Life to Adulthood: A Systematic Review / J. Szydłowska-Gładysz, A.E. Gorecka, J. Stepień [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2024. – V. 25, № 7. – P. 3966. doi: 10.3390/ijms25073966.
540. Tadiotto, M.C. Lower adiponectin is associated with higher anthropometry and insulin resistance but not with low cardiorespiratory fitness in adolescents / M.C. Tadiotto, P.R.P. Corazza, F.J. Menezes Junior [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2024. – V. 47, № 2. – P. 307-314. doi: 10.1007/s40618-023-02145-w.
541. Tadiotto, M.C. Moderating role of 1-minute abdominal test in the relationship between cardiometabolic risk factors and adiponectin concentration in adolescents / M.C. Tadiotto, P.R.P. Corazza, F.J. Menezes Junior [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2024. – V. 24, № 1. – P. 75. doi: 10.1186/s12887-024-04554-z.
542. Tadiotto, M.C. Adiponectin concentration and cardiometabolic risk factors: the moderator role of cardiorespiratory fitness in adolescents / M.C. Tadiotto, P.R.P. Corazza, F.J. Menezes Junior [et al.] // *Eur J Pediatr*. – 2024. – doi: 10.1007/s00431-024-05761-7.
543. Takase, N. Enlargement of Foveal Avascular Zone in Diabetic Eyes Evaluated by En Face Optical Coherence Tomography Angiography / N. Takase, M. Nozaki, A. Kato [et al.] // *Retina*. – 2015. – V. 35. – P. 2377–2383.
544. Taufiq, F. Uric Acid-Induced Enhancements of Kv1.5 Protein Expression and Channel Activity via the Akt-HSF1-Hsp70 Pathway in HL-1 Atrial Myocytes / F. Taufiq, N. Maharani, P. Li [et al.] // *Circ J*. – 2019. - V 83, № 4. – P. 718–26. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-1088.

545. Tan, K. Determinants of cord blood adipokines and association with neonatal abdominal adipose tissue distribution / K. Tan, M.T. Tint, N. Michael [et al.] // *Int J Obes (Lond)*. – 2022. – V. 46, № 3. – P. 637–45. doi: 10.1038/s41366-021-00975-3.
546. Tanner, J.M. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty / J.M. Tanner, R.H. Whitehouse // *Arch Dis Child*. – 1976. – V. 51, № 3. – P. 170-179. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.51.3.170>.
547. Tasnim, N. Exploring the effects of adiponectin and leptin in correlating obesity with cognitive decline: a systematic review / N. Tasnim, N. Khan, A. Gupta [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2023. – V. 85, № 6. – P. 2906-2915. doi: 10.1097/MS9.0000000000000766.
548. Thapaliya, G. FTO variation and early frontostriatal brain development in children / G. Thapaliya, P. Kundu, E. Jansen [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2024. – V. 32, № 1. – P. 156-165. doi: 10.1002/oby.23926.
549. Thorner, M.O. The discovery of growth hormonereleasing hormone / M.O. Thorner // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1999. – V. 84, № 12. – P. 4671-4676. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.12.6210>.
550. Tizaoui, K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of control studies / K. Tizaoui, W. Kaabachi, A. Hamzaoui, K. Hamzaoui // *Cellular & Molecular Immunol*. – 2015. – V. 12. – P. 243–252. doi: 10.1038/cmi.2014.47.
551. Tochilina, O.V. Physical factors in the complex treatment of hypothalamic dysfunction in adolescence / O.V. Tochilina, I.N. Andreeva // *Bulletin of physiotherapy and balneology*. – 2017. – V. 23, № 4. – P. 181.
552. Tosur, M. Ethnic differences in progression of islet autoimmunity and type 1 diabetes in relatives at risk / M. Tosur, S.M. Geyer, H. Rodriguez [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – V. 61, № 9. – P. 2043–53. doi: 10.1007/s00125-018-4660-9.
553. Truong, S. Association of ADIPOQ Single-Nucleotide Polymorphisms with the Two Clinical Phenotypes Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome in a Kinh

Vietnamese Population / S. Truong, N.Q. Tran, P.T. Ma [et al.] // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2022. – V. 15. – P. 307-319. doi: 10.2147/DMSO.S347830.

554. Ulloa, N. Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO y marcadores de adiposidad en población infantil chilena [Association between FTO gene rs9939609 and adiposity markers in Chilean children] / N. Ulloa, M. Villagrán, B. Rizzo [et al.] // *Rev Chil Pediatr.* – 2020. – V. 91, № 3. – P. 371-378. doi: 10.32641/rchped.v91i3.1395.

555. Unterman, T.G. Insulin-like growth factor binding protein-1: identification, purification, and regulation in fetal and adult life. – 1994. – V. 343. – P. 215-226. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2988-0_21.

556. Usategui-Martín, R. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Usategui-Martín, D.A. De Luis-Román, J.M. Fernández-Gómez, M. Ruiz-Mambrilla, J.L. Pérez-Castrillón // *Nutrients.* – 2022. – V. 14, №2. – P. 60. doi: 10.3390/nu14020360. PMID: 35057541; PMCID: PMC8780067.

557. van Roessel, I.M.A.A. Acquired hypothalamic dysfunction in childhood: 'what do patients need?' - an Endo-ERN survey / I.M.A.A. van Roessel, J.P. de Graaf, N.R. Biermasz [et al.] // *Endocr Connect.* – 2023. – V. 12, № 10. – P. e230147. doi: 10.1530/EC-23-0147.

558. van Schaik, J. Hypothalamic-Pituitary Outcome after Treatment for Childhood Craniopharyngioma / J. van Schaik, E.W. Hoving, H.L. Müller, H.M. van Santen // *Front Horm Res.* – 2021. – V. 54. – P. 47-57. doi: 10.1159/000515318.

559. Vimalaswaran, K. S. Causal Relationship Between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts / K. S. Vimalaswaran [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2013. – V. 1, № 1. – P. 42-50. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70013-9.

560. Virdis, A. Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue / A. Virdis, E. C. Duranti E, U. Dell'Agnello [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. – V. 36, № 13. – P. 784–94.

561. Viridis, A. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years / A. Viridis, S. Masi, E. Casiglia [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – V. 75, № 2. – P. 302-308. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
562. Vizzuso, S. Visceral Adiposity Index (VAI) in Children and Adolescents with Obesity: No Association with Daily Energy Intake but Promising Tool to Identify Metabolic Syndrome (MetS) / S. Vizzuso, A. Del Torto, D. Dilillo [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – V. 13, № 2. – P. 413. doi: 10.3390/nu13020413.
563. Vázquez-Pérez, L.A. Association between personality traits, eating behaviors, and the genetic polymorphisms FTO-rs9939609 and MAO-A 30 bp u-VNTR with obesity in Mexican Mayan children / L.A. Vázquez-Pérez, M. Hattori-Hara, G. Arankowsky-Sandoval [et al.] // *Front Genet*. – 2024. – V. 15. – P. 1421870. doi: 10.3389/fgene.2024.1421870.
564. Wabitsch, M. Vitamin D Storage in Adipose Tissue in Obesity / M. Wabitsch [et al.] // *Clin Nutr*. – 2017. – V. 36, № 3. – C. 686-692. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.06.018.
565. Waki, H. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin / H. Waki, T. Yamauchi, J. Kamon [et al.] // *J Biol Chem*. – 2003. – V. 278, № 41. – P. 40352-40363. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M300365200>.
566. Wang, D. Rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and metabolic syndrome susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis / D. Wang, Z. Wu, J. Zhou, X. Zhang // *Endocrine*. – 2020. – V. 69, № 2. – P. 278-285. doi: 10.1007/s12020-020-02280-x.
567. Wang, L. Correlations between FTO Gene Polymorphisms and TSH Level in Uyghur Chinese Patients with Type 2 Diabetes / L. Wang, Q. Yi, H. Yao [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2021. – V. 2021. – P. 6646750. doi: 10.1155/2021/6646750.
568. Wang, T.J. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study / T.J. Wang, F. Zhang, J.B. Richards [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – V. 9736, № 376. – P.180-188. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0.

569. Weihe, P. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. / P. Weihe, S. Weihrauch-Blüher // *Curr Obes Rep.* – 2019. – V. 8, № 4. – P. 472-479. doi: 10.1007/s13679-019-00357-x.
570. Wei, X. Assessment of flow dynamics in retinal and choroidal microcirculation / X. Wei, P.K. Balne, K.E. Meissner [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2018. – V. 63. – P. 646–664.
571. Wedellova, Z. The impact of full-length, trimeric and globular adiponectin on lipolysis in subcutaneous and visceral adipocytes of obese and non-obese women / Z. Wedellova, Z. Kovacova, M. Tencerova [et al.] // *PLoS One* / – 2013/ – V. 8, № 6. – P. e66783. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066783>.
572. Weyermann, M. Adipokines in human milk and their association with infant growth and development: A longitudinal cohort study / M. Weyermann, H. Brenner, D. Rothenbacher // *Epidemiology.* – 2007. – V. 18, № 6. – P. 722-729. doi: <https://www.jstor.org/stable/i20486448>.
573. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. – 2022. – 220 p. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
574. World Health Organization (WHO). Protecting, promoting, and supporting breastfeeding: The Baby-Friendly Hospital Initiative for small, sick, and preterm newborns [Report]. – Geneva: WHO, 2020. – 56 p. doi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240005648>.
575. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>.
576. Williams, P.T. Quantile-dependent expressivity of plasma adiponectin concentrations may explain its sex-specific heritability, gene-environment interactions, and genotype-specific response to postprandial lipemia / P.T. Williams // *PeerJ.* – 2020. – V. 8. – P/ e10099. doi: 10.7717/peerj.10099.
577. Xue, P. Association of obesity and menarche SNPs and interaction with environmental factors on precocious puberty / Xue P, Lin J, Tang J [et al.] // *Pediatr Res.* – 2024. doi: 10.1038/s41390-024-03168-6.

578. Xu, X.Q. Relationship between body mass index and sexual development in Chinese children / X.Q. Xu, J.W. Zhang, R.M. Chen [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2022. – V. 60, № 4. – P. 311-316. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20210906-00754.
579. Yanasegaran, K. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) that are associated with obesity and type 2 diabetes among Asians: a systematic review and meta-analysis / K. Yanasegaran, J.Y.E. Ng, E.W. Chua [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – V. 14, № 1. – P. 20062. doi: 10.1038/s41598-024-70674-2.
580. Yang, Y. Combined effect of FTO and MC4R gene polymorphisms on obesity in children and adolescents in Northwest China: a case-control study / Y. Yang, X. Gao, X. Tao // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2019. – V. 28, № 1. – P. 177-182. doi: 10.6133/apjcn.201903_28(1).0023.
581. Yildiz, S. Relation of vitamin D and BsmI variant with temporomandibular diseases in the Turkish population / S. Yildiz, M.K.Tumer, S.Yigit [et al.] // *Br J Oral Maxillofac Surg.* – 2021. – V. 59, № 5. – P. 555-560. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.101.
582. Younus, L.A. FTO gene polymorphisms (rs9939609 and rs17817449) as predictors of Type 2 Diabetes Mellitus in obese Iraqi population / L.A.Younus, A.H.A. Algenabi, M.S. Abdul-Zhara, M.K. Hussein // *Gene.* – 2017. – V. 627. – P. 79-84. doi: 10.1016/j.gene.2017.06.005.
583. Zelko, F.A. Neurocognition as a biomarker in the rare autonomic disorders of CCHS and ROHHAD / F.A. Zelko, R.Z. Welbel, C.M. Rand [et al.] // *Clin Auton Res.* – 2023. – V. 33, № 3. – P. 217-230. doi: 10.1007/s10286-022-00901-1.
584. Zhang, J.Z. Vitamin D receptor gene polymorphism, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and risk of vitiligo: A meta-analysis / J.Z. Zhang, M. Wang, Y. Ding [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – V. 97, № 29. – P. e11506. doi: 10.1097/MD.00000000000011506.
585. Zhang, Y. Comparative Proteomic Analysis of Proteins in Breast Milk during Different Lactation Periods / X. Zhang, L. Mi, C. Li, Y. Zhang [et al.] // *Nutrients.* – 2022 V.17, №14. – P. 3648. doi: 10.3390/nu14173648. PMID: 36079904; PMCID: PMC9460426.

586. Zhang, Y. Minor alleles of FTO rs9939609 and rs17817449 polymorphisms confer a higher risk of type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia, but not coronary artery disease in a Chinese Han population / Y. Zhang, L. Chen, J. Zhu [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – V. 14. – P. 1249070. doi: 10.3389/fendo.2023.1249070.
587. Zhang, Z. An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population / Z. Zhang, J.W. He, W.Z. Fu [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2013. – V.28, №8. – P. 1784-1792.
588. Zhao, N.N. FTO gene polymorphisms and obesity risk in Chinese population: a meta-analysis / N.N. Zhao, G.P. Dong, W. Wu [et al.] // *World J Pediatr*. – 2019. – V. 15, № 4. – P. 382-389. doi: 10.1007/s12519-019-00254-2.
589. Zhao, N. Associations between two common single nucleotide polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) of ADIPOQ gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis / N. Zhao, N. Li, S. Zhang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – V. 8, 31. – P. 51994-52005. doi: 10.18632/oncotarget.18317.
590. Zhao, Y.Q. The mysterious association between adiponectin and endometriosis / Y.Q. Zhao, Y.F. Ren, B.B. Li [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2024. – V. 15. – P. 1396616. doi: 10.3389/fphar.2024.1396616.
591. Zhao, R. Case Report: Considerations of nocturnal ventilator support in ROHHAD syndrome in chronic care of childhood central hypoventilation with hypothalamudysfunction / R. Zhao, X. Dong, Z. Gao, F. Han // *Front Pediatr*. – 2022. – V. 10. – P. 919921. doi: 10.3389/fped.2022.919921.
592. Ziauddeen, N. Predicting the risk of childhood overweight and obesity at 4–5 years using population-level pregnancy and early-life healthcare data / N. Ziauddeen, S. Wilding, P.J. Roderick [et al.] // *BMC Med*. – 2020. – V.18. – P. 105 <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01568-z>.
593. Zilahi, E. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms haplotypes in Sjögren's syndrome / E. Zilahi, C. Ji-Qing, P. Gábor [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2015. – V.34, № 2. – P.247-53. doi: 10.1007/s10067-014-2639-6.

594. Zozaya, N. Association between maternal and paternal employment and their children's weight status and unhealthy behaviours: does it matter who the working parent is? / N. Zozaya, J. Oliva-Moreno, L. Vallejo-Torres // BMC Public Health. – 2022. – V. 22. – P. 1331. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13735-3>.
595. Zvyagin, A.A. From non-alcoholic to metabolic-associated fatty liver disease: modern terminology and management tactics for children / A.A. Zvyagin [et al.] // Pediatrician's Practice. – 2023. – № 2. – P. 14-21.