

На правах рукописи

**ШЕНЕМАН
Екатерина Алексеевна**

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

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск)

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор РАН

Рычкова Любовь Владимировна

доктор медицинских наук

Баирова Татьяна Ананьевна

Официальные оппоненты:

Филиппов Евгений Семенович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней и детских инфекций, профессор

Эвэрт Лидия Семеновна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», клиническое отделение соматического и психического здоровья детей, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте www.health-family.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Гребенкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

В течение последних трёх десятилетий распространённость ожирения неуклонно растёт как мире, так и в России. Так, если 2008 году Россия находилась на 19-м месте в рейтинге самых полных наций мира, то в 2014 году – на 4-м (Национальный исследовательский центр «Здоровое питание», 2015). Особое беспокойство вызывает распространённость ожирения у детей и подростков. Ранее проведённые исследования показали, что вероятность перехода ожирения у детей во взрослый период жизни увеличивается с возрастом: с 20 % – при ожирении у детей 4 лет до 80 % – у подростков (Bhargava S. K., 2004). По оценкам экспертов ВОЗ, в 2016 году избыточный вес или ожирение имели около 41 миллиона детей в возрасте до 5 лет и 340 миллионов – в возрасте от 5 до 19 лет (<http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, 11.10.2018).

Первичное ожирение алиментарно-конституциональной природы включает андройдное (висцеральное) и гиноидное (периферическое) типы ожирения. Внимание специалистов сосредоточено в основном на андройдном ожирении как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, а у женщин – также ановуляторного бесплодия и невынашивания беременности (Адамян Л. В., Сухих Г. Т., 2007; Геворкян М. А., 2008).

Дебют избыточного жираотложения как нарушения общего энергетического баланса организма регистрируют в детско-подростковом возрасте, когда формируются стереотипы питания и образа жизни. Тем не менее, работ, посвящённых вопросам формирования ожирения, в том числе с учётом характера мобилизации жираотложения и их взаимосвязи с краткосрочными и долгосрочными негативными последствиями как для физического, так и для психосоциального здоровья крайне мало (Nascimento-Ferreira M. V. et al., 2016; Ricardo B. R. E. et al., 2018; van der Heijden G.J. et al., 2018).

Ожирение – гетерогенное заболевание, патогенез которого связан с нарушениями обменных процессов, обусловленных пищевым поведением, гиподинамией, психоэмоциональным напряжением, отягощённым семейным анамнезом. Все вышеперечисленные факторы напрямую или косвенно сопряжены с генетическими детерминантами – нутриенты и биологически активные компоненты пищи прямо или опосредованно регулируют функциональную активность генов, влияя на экспрессию генома, транскриптом, протеом и метаболом. В связи с этим большой интерес представляет идентификация генов-кандидатов избыточной массы тела и ожирения. Двенадцатая версия генетической карты ожирения человека (Human Obesity Gene Map, 2005) включает более 600 генов, генетических маркеров и хромосомных регионов, ассоциированных с ожирением. При этом информации по поиску генетических детерминант андройдного и гиноидного типов первичного ожирения алиментарно-конституциональной природы в доступной литературе не выявлено.

В целом отсутствие комплексных исследований, отражающих связь расстройств пищевого рациона с метаболическими нарушениями, эмоционально-личностными параметрами и молекулярно-генетическими предикторами в формировании андройдного и гиноидного типов первичного ожирения экзогенно-конституциональной природы обусловило актуальность обсуждаемой проблемы. Выявление данных соотношений позволит оптимизировать возможности дифференцированного подхода к диагностике и коррекции данного заболевания.

Цель исследования

Установление клинико-метаболических, молекулярно-генетических и психологических особенностей у девочек подросткового возраста с разными типами экзогенно-конституционального ожирения для обоснования дифференцированного подхода к диагностике и коррекции данного заболевания.

Задачи исследования:

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

Научная новизна

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

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

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

Определены молекулярно-генетические факторы риска формирования ассоциированных с ожирением метаболических нарушений у девочек – европеоидов подросткового возраста с андройдным и гиноидным морфотипами ожирения.

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

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

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

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

Методология и методы исследования

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

Положения, выносимые на защиту

1. У девочек подросткового возраста прогностически неблагоприятным является андроидный тип ожирения, ассоциированный с нарушениями углеводного (гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности), липидного (формирование проатерогенной гиперхолестеринемии), энергетического (гиперлептинемия) обменов; отягощенной наследственностью I степени родства (мать и отец), и эмоционально-личностными особенностями (гипертимность).

2. Прогностически значимыми факторами риска нарушений углеводного обмена являются полиморфизмы *rs9939609* и *rs8050136* гена *FTO* у девочек с висцеральным типом жираотложения; фактором риска нарушения энергетического обмена в виде дислептинемии – синонимичные замены в гене *LEPR* – *rs1137100* и *rs1137101* вне зависимости от типа ожирения.

Степень достоверности

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом исследований, выполненных с использованием современных методов, сертифицированного

оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Апробация результатов

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

Личное участие автора

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работы, в том числе 3 публикации в ведущих научных рецензируемых журналах, определённых ВАК Минобрнауки РФ, из которых 2 – в изданиях международной базы Scopus.

Объём и структура диссертации:

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками и 36 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка сокращений и списка литературы. Список цитированной литературы включает 274 источников, из них 71 отечественных и 203 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационное исследование выполнено на базе отделений педиатрии и подростковой гинекологии, а также лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в период с 2015 по 2017 годы.

Объектом исследования явились 258 девочек, подросткового возраста (14–17 лет). Все обследуемые были разделены на 2 группы:

- 1) контрольная группа – 101 девочка с SDS ИМТ от $-1,0$ до $+1,0$;
- 2) основная группа – 157 девочек с экзогенно-конституциональным ожирением, SDS ИМТ $\geq 2,0$.

Подростки основной и контрольной групп не имели статистически значимых отличий по возрасту ($p = 0,1$) и росту ($p = 0,4$).

Девочки основной группы разделены на 2 когорты:

- 1) 65 (41,4 %) девочек с андронидным типом ожирения (возраст $15,5 \pm 1,0$; SDS ИМТ $2,8 \pm 0,7$; ОТ $97,3 \pm 1,7$);
- 2) 92 (58,6 %) девочки с гиноидным типом ожирения (возраст $15,7 \pm 1,0$, $p = 0,1$; SDS ИМТ $2,2 \pm 0,4$, $p = 0,01$; ОТ $86,1 \pm 15,1$, $p = 0,0001$).

Верификация диагноза и разделение на группы проведено согласно «Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков» (2015 г.).

Критерии включения в исследование:

1. Подростки женского пола с экзогенно-конституциональным ожирением (SDS ИМТ $\geq 2,0$).
2. Европеоидная этническая принадлежность.
3. Возраст от 14 до 18 лет.
4. Отсутствие симптомов моногенного ожирения (СД при синдроме Прадера – Вилли, синдроме Альстрема и др.).
5. Подписанное информированное согласие ребёнка и его родителей на исследование.

Критерии исключения из исследования:

1. Подростки с ожирением эндокринного генеза.
2. Подростки с диагностированным сахарным диабетом I и II типа.
3. Подростки, получающие заместительную гормональную терапию.
4. Подростки с тяжёлыми соматическими заболеваниями.
5. Подростки с лабильной, стабильной и симптоматической артериальной гипертензией.
6. Отсутствие информированного согласия.
7. Отказ ребёнка или его родителей от обследования.

С целью соблюдения этических основ научных исследований проводилось сравнение изучаемых параметров внутри этнической выборки, межрасовых сравнений не проводилось.

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

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике (Протокол № 6 от 02.12.2015 г.).

Методы исследования

Клинические методы. Проведено комплексное клинико-анамнестическое обследование с уточнением характера течения анте-, интра- и постнатального

периодов; национальной принадлежности до 3-го поколения, семейной отягощённости по ожирению. Для оценки физического развития использовали следующие характеристики:

1. Вес и рост с последующим расчётом ИМТ = вес тела в кг/(рост в м)² и оценкой SDS ИМТ.

2. Показатели окружности талии, соответствующие 90-му и более перцентилю, оценивали как андроидное ожирение, согласно рекомендациям ВОЗ и Международной диабетической федерации (IDF) (2007).

3. Толщина подкожно-жировой складки над бицепсом и трицепсом плеча (посередине между акромиальным и локтевым отростками); на расстоянии 2 см от нижнего угла лопатки; на середине передней поверхности бедра; на середине между соском и верхней частью грудной мышцы у подмышки; на расстоянии 2,5 см вправо от пупка проводилась с помощью электронного цифрового калипера КЭЦ-100 (ТВЕС, РФ).

4. Процентное соотношение жировой ткани к общей массе тела определяли методом биоэлектрического сопротивления с использованием жиροанализатора «TANITATBF – 410MA» (Япония).

Половое развитие оценивали по критериям шкалы Таннера с учётом последовательности появления и выраженности вторичных половых признаков (Tanner J., 1970). Показатели артериального давления оценивали с учётом возраста, роста и пола согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у детей» Ассоциации детских кардиологов России и Союза педиатров России (2016). Показатели систолического и/или диастолического давления более 95-го перцентиля расценивали как артериальную гипертензию.

Биохимические методы. Исследовали липидный спектр крови: триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на биохимическом анализаторе Shenzen (Mindray BioMedical Electronics Co. Ltd., КНР). Наличие дислипидемии определяли по критериям Международной диабетической ассоциации IDF 2007 (Zimmet P., 2007). Использованы методы расчёта: $ХС-ЛПОНП = ТГ/2,2$; $КА = (ОХС - ХС-ЛПВП)/ХС - ЛПВП$. Для оценки состояния углеводного обмена исследовали: глюкозу и гликированный гемоглобин в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Mindray BS-480», с использованием наборов этой же фирмы. Пероральный глюкозотолерантный тест проводили по стандартной методике: утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту предшествовало 10-часовое ночное голодание. Последний вечерний приём пищи содержал 30–50 г углеводов. После забора крови натощак пациент должен был не более чем за 5 минут выпить безводной глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г глюкозы на кг массы тела (но не более 75 г). Повторный забор крови осуществлялся через 2 часа.

Гормональные методы. Иммуноферментный анализ с определением концентрации инсулина, С-пептида в сыворотке крови с использованием набора реактива Monobind Inc (AccuBind), США; лептина с использованием набора реактива Diagnostics Biochem Canada Inc; тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св), пролактина, ЛГ, ФСГ, эстрадиола с использованием набора реактива Алкор-Био (Россия) на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808 (Biotek, США). Проводился расчёт индекса чувствительности к инсулину: $НОМА-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ (у. е.).

Молекулярно-генетические методы. Выделение геномной ДНК. Кровь забирали в вакуэты объёмом 4,0 с ЭДТА-консервантом (К3EDTA). Хранение образцов крови проводили в морозильной камере при температуре -20° . Экстракцию ДНК проводили из цельной венозной крови коммерческими наборами «АмплиПрайм ДНК Сорб-Б» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, РФ), по методике, прилагаемой к набору. Генотипирование аллельного полиморфизма $23525A>T$ (*rs9939609*) гена *FTO* определяли методом ПЦР с аллель-специфическими праймерами и детекцией продуктов реакции в режиме реального времени с использованием набора реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» фирмы «Литех» (Россия), на детектирующем термоциклере DTPPrime (ДНК-технология, РФ). Аллельный полиморфизм *rs1421085T/C* и *rs8050136C/A* гена *FTO* определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель-специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта. Аллельный полиморфизм *Q223R* ($668A>G$) гена *LEPR* (*rs1137101*) определяли методом ПЦР с аллель специфическими праймерами и электрофоретической детекцией продуктов реакции с использованием набора реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» фирмы «Литех» (Россия), Амплификацию проводили в реакционной смеси объёмом 20 мкл на термоциклере MasrencylerGradient (Eppendorf, Германия). Детекция результатов амплификации осуществлялась электрофоретическим методом в 1%-м агарозном геле согласно инструкции производителя. Аллельный полиморфизм *K109R* (*Lys109Arg; A>G*) гена *LEPR* (*rs1137100*) определяли ПЦР-методом с флуоресцентной детекцией (FLASH) с использованием набора реактивов фирмы «Тест Ген», содержащим аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта.

Психологические методы исследования

Мини-СМИЛ – адаптированный сокращённый вариант стандартизированного многофакторного метода исследования личности для подростков (Собчик Л. Н., 2003). Данная методика включает 65 вопросов, направленных на определение выраженности личностных свойств по 10 шкалам: 1 – ипохондричность; 2 – депрессия; 3 – эмоционально-вегетативная неустойчивость; 4 – возбудимости; 5 – особенности межличностного общения; 6 – ригидность; 7 – тревожность; 8 – шизотимность; 9 – гипертимность; 0 – интроверсия. По каждой шкале максимальное количество баллов – 5. Показатели ниже 3 баллов расцениваются как нормативные.

Шкала тревожности Ч. Д. Спилбергера (адаптирована на русский язык Ю. Л. Ханиным). Методика включает 40 вопросов: 20 – для определения уровня личностной тревожности (ЛТ) и 20 – для определения уровня реактивной или ситуативной тревожности (РТ или СТ). На каждый вопрос предлагается выбрать один из 4 вариантов ответов («нет, это не так», «пожалуй так», «верно так», «совершенно верно»). Нормативные значения для данного теста по ЛТ и СТ: менее 30 баллов – низкий уровень тревожности, 31–45 – умеренный уровень тревожности, 46 и более – высокий уровень тревожности.

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

Диагностика мотивационной сферы личности подростков (Ж. Ньютен) основана на анализе мотивационных объектов подростка, полученных в результате завершения неоконченных предложений. Проводится качественный анализ высказываний по их отнесенности к предметному содержанию познавательных и профессиональных мотивов. Критериями служат показатели мотивов, соответствующие приведённым выше мотивационным объектам (достижения, аффилиации, помощи, влияния, саморазвития, познания, агрессии; направленность на материальные ценности; направленность на отдых, досуг; направленность на духовное). При наличии не менее 12 таких предложений у подростка анализируемые мотивы считаются значимо представленными в его общем мотивационном синдроме.

Методы исследования питания. Изучение фактического питания осуществлялось методом регистрации потреблённой ребёнком пищи в течение 3 последовательных дней. Все основные компоненты питания (Б:Ж:У и калорийность) рассчитывались с помощью базы данных «Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации» (информационно-аналитическая система ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»).

Методы статистического анализа. Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного обеспечения «STATISTICA 8.0». Анализ результатов молекулярно-генетического анализа проводился с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йетса. Описательная статистика представлена в виде средней арифметической и ошибки средней арифметической ($M \pm m$), медианы (Me) и межквартильного интервала (25-го; 75-го). Распределение признаков в каждой группе отличалось от нормального, поэтому статистическую значимость полученных результатов рассчитывали методами непараметрической статистики (определение критерия Манна – Уитни, χ^2). Критический уровень значимости принимали за 5 % (0,05). Для анализа внутригрупповых связей количественных признаков использовали корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости различий принимали $\leq 0,05$. С целью выявления информативных признаков андройдного и гиноидного типа ожирения был использован пошаговый многофакторный линейный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нашего исследования проведено комплексное клинико-метаболическое и психологическое обследование 101 девочки контрольной группы (SDS ИМТ $0,07 \pm 0,4$) и 157 девочек основной группы (SDS ИМТ $2,8 \pm 0,7$) ($p = 0,0001$). Выявлены изменения в липидном (повышение уровня ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, триглицеридов), углеводном (гиперинсулинемия, повышение гликированного гемоглобина, индекса НОМО и уровня глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста) и энергетическом (гиперлептинемия) обмене у девочек, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением.

На следующем этапе девочки основной группы разделены на 2 подгруппы: 65 (41,4 %) девочек с андройдным типом и 92 (58,6 %) девочки с гиноидным типом ожирения ($p = 0,03$).

Нами проведён анализ антенатального, интранатального и постнатального периодов развития девочек с изучаемыми типами ожирения, при котором статистически значимых различий выявлено не было.

В ходе объективного осмотра девочек выявлены трофические изменения кожных покровов. Гиперпигментация в виде «чёрного акантоза» (acanthosis nigricans), являющаяся клиническим симптомом инсулинорезистентности, выявлена у 38 (58,4 %) девочек с андроидным типом и у 18 (19,5 %) девочек с гиноидным типом ожирения ($p < 0,0001$). Стрии, локализованные преимущественно в области живота и ягодиц, встречались у 44 (67,6 %) девочек с андроидным ожирением и у 32 (34,7 %) девочек с гиноидным типом ожирения ($p < 0,0001$). У последних зарегистрирована преимущественная локализация стрий в области бёдер и ягодиц. Распространённым симптомом микронутриентной недостаточности является фолликулярный гиперкератоз, диагностирующийся у 8 (12,3 %) девочек с андроидным типом и у 6 (6,5 %) девочек с гиноидным типом ожирения ($p = 0,2$).

Результаты сравнительного анализа жирового и углеводного обмена представлены на рисунке 1.

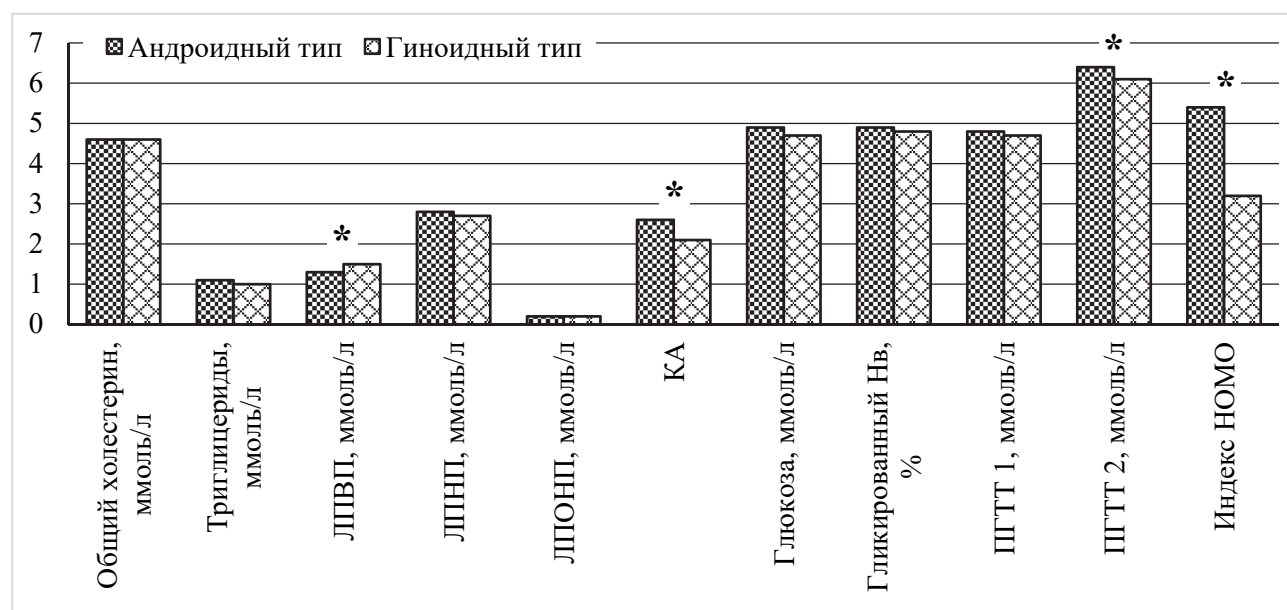


Рисунок 1 – Сравнительный анализ биохимических показателей в зависимости от типа ожирения, где * – статистически значимые показатели при $p \leq 0,05$ (критерий Манна – Уитни)

Андроидный тип ожирения у девочек характеризуется следующими изменениями в липидограмме: значимым снижением антиатерогенной фракции липопротеидов ($p = 0,001$) и повышением уровня коэффициента атерогенности ($p = 0,01$). В углеводном обмене выявлено, что уровень глюкозы через 2 часа после проведённого глюкозотолерантного теста статистически значимо выше ($p = 0,006$) у девочек с андроидным типом. Выявленные изменения в углеводном и липидном обмене находятся в пределах референтных значений. Показатель инсулинорезистентности (индекс НОМО) значимо выше (в 1,7 раза) в группе девочек с андроидным типом в сравнении с гиноидным типом ожирения.

При проведении сравнительного анализа гормонального статуса девочек с андроидным и гиноидным типами ожирения, выявлено, что уровень тиреоидных (ТТГ и Т4св), гонадотропных и половых (пролактин, эстрадиол, ЛГ, ФСГ) гормонов находятся в пределах возрастной нормы и статистически значимо не отличаются.

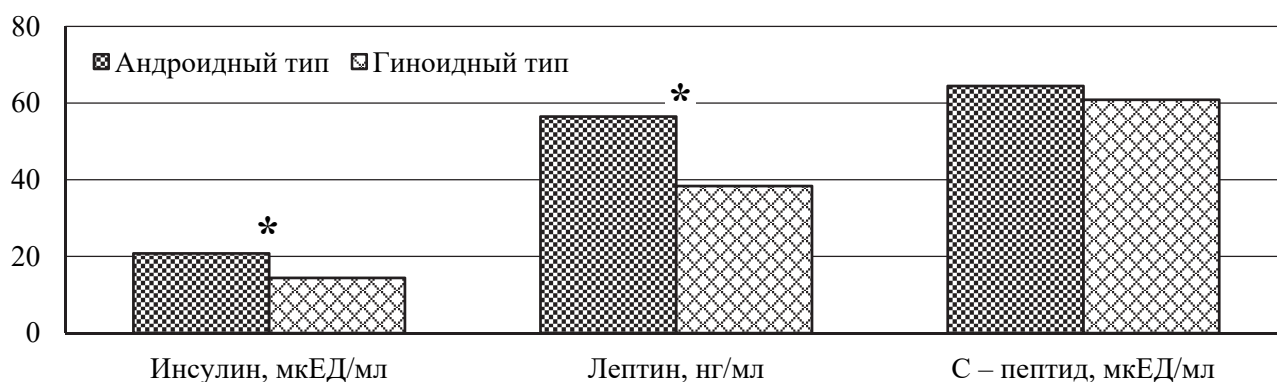


Рисунок 2 – Сравнительный анализ гормонального статуса в зависимости от типа ожирения, где * – статистически значимые показатели при $p \leq 0,05$ (критерий Манна – Уитни)

Однако, как видно из рисунка 2, у девочек с андроидным типом ожирения уровень инсулина в 1,5 раза и лептина в 1,4 раза статистически значимо превышают анализируемые показатели в группе девочек с гиноидным типом ($p = 0,0005$ и $p < 0,00001$ соответственно).

При исследовании взаимосвязи антропометрических характеристик с гормональными показателями нами показано, что уровень лептина положительно коррелирует с SDS ИМТ ($r = 0,7$, $p = 0,001$, доля объясняемой дисперсии 44,8 %), окружностью талии ($r = 0,6$, $p = 0,003$, доля объясняемой дисперсии 39,6 %) и с % жировой ткани ($r = 0,5$, $p = 0,003$, доля объясняемой дисперсии 25 %), что согласуется с данными А. G. Pittas (2004).

Далее нами исследовано потребление основных компонентов питания у девочек в зависимости от распределения депо жировой ткани (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительный анализ основных компонентов питания в зависимости от типа ожирения ($M \pm m$, Me, 25–75 процентиля).

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

Примечание: n – число обследованных; p – статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни).

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

Для анализа взаимосвязи антропометрических характеристик с основными компонентами питания проведён корреляционный анализ (Таблица 2).

Таблица 2 – Оценка взаимосвязи антропометрических показателей и основных компонентов питания у девочек в зависимости от типа ожирения

Показатель	Белки	Жиры	Углеводы	Калорийность
Андронидный тип ожирения				
SDS ИМТ	-0,04	0,43 $p = 0,009$	0,44 $p = 0,008$	0,47 $p = 0,02$
% жировой ткани	0,11	0,37 $p = 0,02$	0,33 $p = 0,04$	0,21
Объем талии, см	-0,17	0,50 $p = 0,002$	0,38 $p = 0,02$	0,55 $p = 0,002$
Гиноидный тип ожирения				
SDS ИМТ	0,34 $p = 0,01$	0,38 $p = 0,004$	0,24	0,24
% жировой ткани	0,12	0,19	0,13	-0,02
Объем талии, см	0,29 $p = 0,01$	0,39 $p = 0,003$	0,17	0,16

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

У девочек с андронидным типом распределения жировой ткани для указанных антропометрических показателей выявлена статистически значимая положительная корреляционная зависимость с потреблением жиров (SDS ИМТ (доля объясняемой дисперсии 24 %), % жировой ткани (доля объясняемой дисперсии 13,7 %) и объем талии (доля объясняемой дисперсии 25 %)) и потреблением углеводов (SDS ИМТ (доля объясняемой дисперсии 19,3 %), % жировой ткани (доля объясняемой дисперсии 10,8 %) и объем талии (доля объясняемой дисперсии 14,4 %)).

У девочек с гиноидным типом ожирения так же, как и у девочек с андронидным типом ожирения выявлена взаимосвязь между антропометрическими показателями и потреблением жиров: SDS ИМТ (доля объясняемой дисперсии 14,4 %) и объем талии (доля объясняемой дисперсии 15,2 %). Более того выявлена корреляция с потреблением белков – доля объясняемой дисперсии 11,6 % и 8,4 % соответственно. Корреляционных связей антропометрических параметров с потреблением углеводов, в отличие от литературных данных, не выявлено (Пинхасов Б. Б., 2011; Millar L et al., 2013; Zhou S. J. et al., 2012).

Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь лептина с потребляемыми макронутриентами у девочек с андроидным типом ожирения (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка взаимосвязи лептина с основными компонентами питания у девочек в зависимости от типа ожирения

	Белки	Жиры	Углеводы	Калорийность
Андроидный тип ожирения				
Лептин	0,8	0,3 $p = 0,003$	0,4 $p = 0,003$	0,4 $p = 0,001$
Гиноидный тип ожирения				
Лептин	0,08	–0,01	–0,2	0,1

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

Полученные результаты (Таблица 3 указывают на наличие взаимосвязи уровня лептина с показателями потребления жиров ($r = 0,3$, $p = 0,003$, доля объясняемой дисперсии 9 %), углеводов ($r = 0,4$, $p = 0,003$, доля объясняемой дисперсии 16 %) и калорийности суточного рациона ($r = 0,4$, $p = 0,001$, доля объясняемой дисперсии 16 %). У девочек с гиноидным типом ожирения подобной взаимосвязи выявлено не было ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ эмоционально-личностных показателей у девочек с ожирением и без ожирения выявил статистически значимые различия уровня депрессии ($1,8 \pm 1,0$ у девочек группы контроля против $1,4 \pm 1,1$ – у девочек основной группы; $p = 0,009$); уровня интроверсии ($1,9 \pm 1,4$ / $1,4 \pm 1,2$ соответственно; $p = 0,004$) и уровня гипертимности ($2,9 \pm 1,3$ / $3,4 \pm 1,3$ соответственно; $p = 0,004$). При этом показатели интроверсии и депрессии не превышают референсного уровня в отличие от гипертимности, уровень которой у девочек с ожирением статистически значимо выше, чем у девочек группы контроля. Результаты сопоставления показателей гипертимности у девочек с андроидным и гиноидным типами ожирения демонстрируют отсутствие статистически значимых различий: $3,6 \pm 1,1$ против $3,2 \pm 1,3$ ($p = 0,06$).

Следующим этапом исследования явилось сравнение характера семейной отягощённости у девочек с андроидным и гиноидным типами ожирения (Рисунок 3).

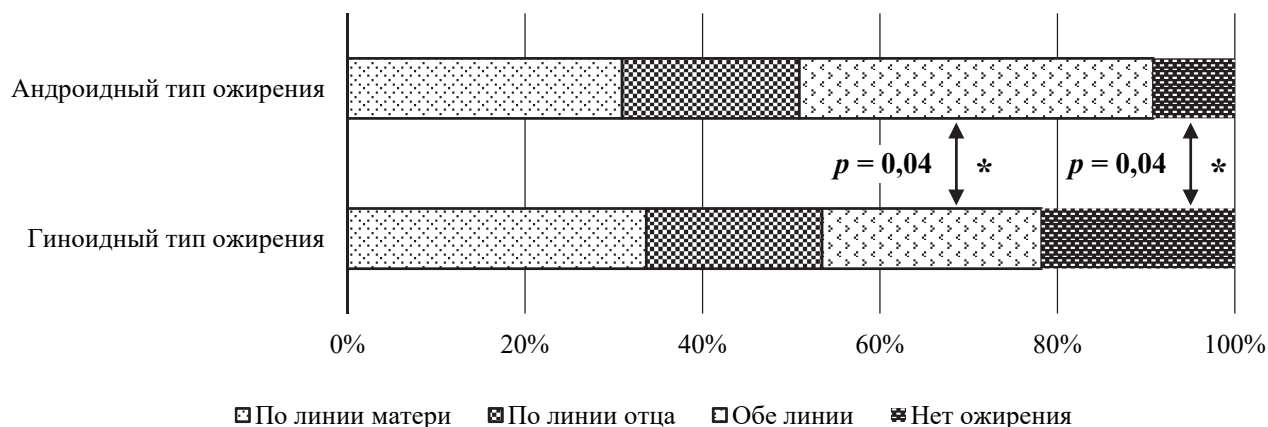


Рисунок 3 – Частота встречаемости ожирения у родителей, в зависимости от типа ожирения у девочек, где * – статистически значимые показатели (критерий χ^2)

На рисунке 3 показано, что у девочек с андронидным типом ожирения чаще регистрируется семейная отягощённость как по линии отца, так и по линии матери. Данный факт может найти объяснение с одной стороны в семейном стереотипе пищевого рациона, с другой, наличии наследственной отягощённости по характеру мобилизации жирового депо.

Также выявлено, что гипертимность как наиболее значимая психологическая черта, ассоциированная с экзогенно-конституциональным ожирением, у девочек с андронидным типом и отягощённой наследственностью по I степени родства ($3,8 \pm 1,0$) статистически значимо выше в отличие от гиноидного типа ($3,1 \pm 1,3$; $p = 0,04$).

Далее проведено молекулярно-генетическое тестирование гена *FTO* как гена, ассоциированного с жиротложением (Farooq S., 2006; Gerken T., 2007; Романцева Т. И., 2011).

Нами проведён сравнительный анализ распространённости полиморфных локусов гена *FTO* в группе девочек с разными типами жиротложения. Как в популяционной выборке, так и среди пациентов выявлены носители всех трёх генотипов: *AA*, *AT*, *TT* полиморфного локуса *rs9939609*; *CC*, *CT*, *TT* полиморфного локуса *rs1421085*; *AA*, *AC*, *CC* полиморфного локуса *rs8050136*. При определении различий частот генотипов и аллелей между девочками изучаемых групп показано статистически значимые различия частоты *TT*-генотипа *rs1421085* в выборке подростков с андронидным типом ожирения ($p = 0,03$).

С целью изучения вклада данных полиморфизмов в реализацию различных фенотипов ожирения, нами проведён анализ взаимосвязи генетического маркера с антропометрическими параметрами и с показателями метаболического обмена. Ниже приведённые таблицы являются сводными и отражают только статистически значимые результаты.

Проведён сравнительный анализ антропометрических и метаболических параметров у девочек разных генотипов *rs9939609 FTO* внутри каждой исследуемой группы (Таблица 4).

Таблица 4 – Антропометрические и метаболические показатели у девочек с ожирением андронидного и гиноидного фенотипов-носителей разных генотипов полиморфного локуса *rs9939609 FTO*

Параметры	Андронидный тип			Гиноидный тип		
	<i>AA</i> (1) <i>N</i> = 23	<i>AT</i> (2) <i>N</i> = 28	<i>TT</i> (3) <i>N</i> = 14	<i>AA</i> (1) <i>N</i> = 30	<i>AT</i> (2) <i>N</i> = 39	<i>TT</i> (3) <i>N</i> = 23
<i>FTO rs9939609 (23525A>T)</i>						
% жира	$46,7 \pm 6,7$	$42,0 \pm 8,2$	$44,2 \pm 8,1$	$33,5 \pm 8,6$	$35,1 \pm 9,0$	$34,2 \pm 9,8$
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,03^*$; $p^{1-3} = 0,30$; $p^{2-3} = 0,42$			$p^{1-2} = 0,46$; $p^{1-3} = 0,78$; $p^{2-3} = 0,71$		
С грудь, см	$1,09 \pm 0,2$	$0,93 \pm 0,3$	$0,85 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,3$
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,07$; $p^{1-3} = 0,01^*$; $p^{2-3} = 0,43$			$p^{1-2} = 0,22$; $p^{1-3} = 0,81$; $p^{2-3} = 0,33$		
ПГТТ2, ммоль/л	$6,78 \pm 0,5$	$6,29 \pm 0,8$	$6,35 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,9$
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,69$; $p^{1-3} = 0,02^*$; $p^{2-3} = 0,03^*$			$p^{1-2} = 0,49$; $p^{1-3} = 0,02^*$; $p^{2-3} = 0,01^*$		
Инсулин, мкЕД/мл	$20,8 \pm 12,8$	$19,6 \pm 15,7$	$22,6 \pm 16,2$	$17,2 \pm 5,6$	$13,8 \pm 5,9$	$12,7 \pm 10,3$
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,77$; $p^{1-3} = 0,71$; $p^{2-3} = 0,57$			$p^{1-2} = 0,47$; $p^{1-3} = 0,04^*$; $p^{2-3} = 0,09$		

Примечание: *n* – число обследованных; * – статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни).

У девочек-подростков с андроидным типом ожирения – носителей «дикого» *A*-аллеля выше процент жировой ткани ($p = 0,003$), толщина подкожно-жировой складки в области груди ($p = 0,001$), а также выше уровень глюкозы крови через 2 часа при проведении орального глюкозотолерантного теста ($p = 0,02$ и $p = 0,03$), свидетельствующий о наличии нарушения толерантности к глюкозе. Возможно, данная связь вторична, обусловлена наличием избыточной жировой массы у девочек-носителей *A*-аллеля полиморфизма *rs9939609 FTO*.

В выборке девочек с гиноидным типом ожирения продемонстрировано наличие нарушения толерантности к глюкозе ($p = 0,02$ и $p = 0,01$) с повышением уровня инсулина ($p = 0,04$) у носителей *A*-аллеля, что позволяет рассматривать данный аллель как маркер риска раннего формирования инсулинорезистентности у девочек подросткового возраста вне зависимости от фенотипа ожирения.

Далее проведено сравнение антропометрических и метаболических показателей у девочек с андроидным и гиноидным типами ожирения - носителей разных генотипов полиморфного локуса *rs1421085 FTO* (Таблица 5). В связи с малым количеством пациентов-носителей *C*-аллеля, девочки, являющиеся носителями *CC* и *CT* генотипов объединены в одну группу.

Таблица 5 – Антропометрические и метаболические показатели у девочек с ожирением андроидного и гиноидного фенотипов – носителей разных генотипов полиморфного локуса *FTO rs1421085*

Параметры	Андроидный тип		Гиноидный тип	
	<i>CC + CT</i> (1) <i>N</i> = 38	<i>TT</i> (2) <i>N</i> = 19	<i>CC + CT</i> (1) <i>N</i> = 68	<i>TT</i> (2) <i>N</i> = 15
S бицепс, см	1,05 ± 0,3	1,22 ± 0,3	1,1 ± 0,6	1,2 ± 0,8
<i>p</i>	$p = 0,02^*$		$p = 0,62$	
ЛПОНП, ммоль/л	0,27 ± 0,1	0,18 ± 0,2	0,2 ± 0,3	0,3 ± 0,3
<i>p</i>	$p = 0,006^*$		$p = 0,49$	
ПГТТ2, ммоль/л	6,5 ± 0,6	6,5 ± 0,6	6,2 ± 0,7	5,6 ± 0,9
<i>p</i>	$p = 0,91$		$p = 0,01^*$	

Примечание: *n* – число обследованных; * – статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни).

В изучаемых группах показано различие подкожно – жировой складки в области бицепса ($p = 0,02$) у девочек андроидного фенотипа за счёт большей толщины подкожно-жировой клетчатки у носителей *TT*-генотипа *rs1421085* гена *FTO*. Выявлено наличие статистически значимых различий ХС-ЛПОНП у девочек с андроидным типом ожирения за счёт более высокого уровня ХС-ЛПОНП у носителей *C*-аллеля ($p = 0,006$). У девочек-носителей *C*-аллеля с гиноидным типом ожирения при проведении орального глюкозотолерантного теста уровень глюкозы крови через 2 часа выше, чем у носителей *T*-аллеля ($p = 0,01$). Противоречивость полученных результатов не позволяет однозначно оценить роль представленного полиморфного локуса в регуляции мобилизации жировых депо и метаболизме углеводного и жирового обменов.

На следующем этапе проведено сравнение антропометрических и метаболических показателей у девочек с изучаемыми типами ожирения - носителей разных генотипов полиморфного локуса *rs8050136 FTO* (Таблица 6).

Таблица 6 – Антропометрические и метаболические показатели у девочек с ожирением андроидного и гиноидного фенотипов – носителей разных генотипов полиморфного локуса *FTO rs8050136*

Параметры	Андроидный тип			Гиноидный тип		
	AA (1) N = 13	AC (2) N = 13	CC (3) N = 33	AA (1) N = 22	AC (2) N = 34	CC (3) N = 36
S грудь, см	1,04 ± 0,2	0,92 ± 0,4	0,87 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,73; p^{1-3} = 0,03*; p^{2-3} = 0,17$			$p^{1-2} = 0,55; p^{1-3} = 0,94; p^{2-3} = 0,51$		
S живот, см	3,5 ± 1,6	2,4 ± 1,0	2,2 ± 0,9	2,6 ± 1,0	2,6 ± 0,9	2,4 ± 0,9
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,04*; p^{1-3} = 0,0003*; p^{2-3} = 0,41$			$p^{1-2} = 0,96; p^{1-3} = 0,43; p^{2-3} = 0,34$		
S бедро, см	2,3 ± 0,8	3,6 ± 1,7	2,5 ± 0,6	2,8 ± 1,3	2,6 ± 1,1	1,9 ± 1,3
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,02*; p^{1-3} = 0,51; p^{2-3} = 0,001*$			$p^{1-2} = 0,15; p^{1-3} = 0,03*; p^{2-3} = 0,32$		
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 ± 0,6	4,4 ± 0,9	4,3 ± 0,3	4,6 ± 0,6	4,5 ± 0,8	4,6 ± 0,9
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,68; p^{1-3} = 0,01*; p^{2-3} = 0,11$			$p^{1-2} = 0,94; p^{1-3} = 0,98; p^{2-3} = 0,93$		
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,6	4,6 ± 0,6	4,7 ± 0,8	4,8 ± 0,5	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,5
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,04*; p^{1-3} = 0,02; p^{2-3} = 0,77$			$p^{1-2} = 0,39; p^{1-3} = 0,9; p^{2-3} = 0,39$		
Гликированный Hb, %	5,0 ± 0,6	4,9 ± 0,6	4,6 ± 0,8	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,7	5,0 ± 0,8
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,27; p^{1-3} = 0,03*; p^{2-3} = 0,51$			$p^{1-2} = 0,79; p^{1-3} = 0,09; p^{2-3} = 0,1$		

Примечание: *n* – число обследованных; * – статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни).

Носительство *A*-аллеля полиморфизма *rs8050136* ассоциировано с типом распределения подкожно-жировой клетчатки по андроидному и гиноидному типам, а также нарушением углеводного обмена. Так, если у девочек с андроидным фенотипом носительство *A*-аллеля связано с накоплением подкожно-жировой клетчатки в области груди ($p = 0,03$) и живота ($p = 0,04$ и $p = 0,0003$), а также с повышением уровня холестерина ($p = 0,01$), глюкозы ($p = 0,04$) и гликированного гемоглобина ($p = 0,03$), то у девочек с гиноидным типом ожирения носительство данного аллеля ассоциировано с накоплением подкожно-жировой клетчатки на бёдрах ($p = 0,03$).

Далее нами изучено распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов гена *LEPR* и их взаимосвязь с антропометрическими, метаболическими показателями, а также с основными компонентами питания.

При попарном сравнении частот генотипов и аллелей *rs1137101* и *rs1137100* гена *LEPR* не выявлено статистически значимых различий между тремя изучаемыми выборками.

Проведено сравнение клинико-метаболических показателей и основных компонентов питания у девочек-носителей разных генотипов полиморфизма *rs1137100* *LEPR* (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ клинико-метаболических показателей и основных компонентов питания у девочек – носителей разных генотипов полиморфизма *rs1137100 LEPR*

Параметры	Андроидный тип			Гиноидный тип		
	<i>AA</i> (1) <i>N</i> = 15	<i>AG</i> (2) <i>N</i> = 18	<i>GG</i> (3) <i>N</i> = 8	<i>AA</i> (1) <i>N</i> = 20	<i>AG</i> (2) <i>N</i> = 19	<i>GG</i> (3) <i>N</i> = 8
S грудь, см	1,12 ± 0,2	0,94 ± 0,2	0,93 ± 0,23	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,04; p^{1-3} = 0,04; p^{2-3} = 0,95$			$p^{1-2} = 0,009; p^{1-3} = 0,11; p^{2-3} = 0,63$		
S бедро, см	2,8 ± 0,8	2,4 ± 1,0	2,5 ± 0,6	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,3	2,5 ± 0,8
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,25; p^{1-3} = 0,46; p^{2-3} = 0,73$			$p^{1-2} = 0,28; p^{1-3} = 0,03; p^{2-3} = 0,11$		
Калорийность, ккал	5067,1 ± 1810,7	4541,7 ± 1517,9	5117,4 ± 1637,4	4355,8 ± 1107,7	3616,9 ± 998,3	3386,7 ± 1021,8
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,37; p^{1-3} = 0,94; p^{2-3} = 0,39$			$p^{1-2} = 0,03; p^{1-3} = 0,04; p^{2-3} = 0,59$		
НОМО-IR, у.е.	6,1 ± 3,6	3,4 ± 2,0	4,4 ± 3,3	3,0 ± 1,6	2,6 ± 1,4	4,5 ± 3,2
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,01; p^{1-3} = 0,31; p^{2-3} = 0,33$			$p^{1-2} = 0,4; p^{1-3} = 0,11; p^{2-3} = 0,04$		
Инсулин, мкЕД/мл	25,2 ± 13,6	15,5 ± 8,3	18,1 ± 11,4	13,4 ± 5,1	11,8 ± 6,3	21,0 ± 14,2
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,01; p^{1-3} = 0,22; p^{2-3} = 0,50$			$p^{1-2} = 0,3; p^{1-3} = 0,04; p^{2-3} = 0,02$		
Лептин, нг/мл	67,1 ± 25,1	54,0 ± 26,6	50,8 ± 26,5	34,5 ± 15,7	32,2 ± 16,3	55,8 ± 19,7
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,16; p^{1-3} = 0,16; p^{2-3} = 0,77$			$p^{1-2} = 0,64; p^{1-3} = 0,005; p^{2-3} = 0,003$		

Примечание: *n* – число обследованных; * – статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни).

У девочек с андроидным типом ожирения – носителей двух *AA*-аллелей толщина подкожно-жировой клетчатки в области груди больше, чем у носителей *GG*-генотипа ($p = 0,04$). У девочек-подростков с гиноидным типом получены иные закономерности: носители двух *AA*-аллелей имели меньшую толщину подкожно-жировой клетчатки в области бёдер, чем у носителей *GG*-генотипа ($p = 0,03$).

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

Как продемонстрировано в таблице 7, в изучаемых выборках имеет место статически значимые различия уровня лептина у носителей разных генотипов, при этом в группе с андроидным типом у носителей *AA*-генотипа уровень лептина выше в сравнении с носителями *GG*-генотипа. У девочек с гиноидным типом ожирения выявлены противоположные закономерности ($p = 0,005$). Аналогичная закономерность выявлена при анализе уровня инсулина: у девочек гиноидного морфотипа - носителей *AA*- и *AG*-генотипов показатели составили соответственно $13,4 \pm 5,1$ мкЕД/мл и $11,8 \pm 6,3$ мкЕД/мл и были статистически значимо ниже, чем у носителей *GG*-генотипа ($21,0 \pm 14,2$ мкЕД/мл). Для девочек андроидного морфотипа, наоборот, носители *AA*-генотипа имели статистически значимо выше показатели инсулина в сравнении с носителями *GG*-генотипа. Индекс НОМО-IR у девочек андроидного морфотипа-носителей *A*-аллеля выше, чем у носителей *G*-аллеля: $6,1 \pm 3,6$ у. е. против $4,4 \pm 3,3$ у. е.

при наличии противоположной тенденции у девочек гиноидного морфотипа, у которых носители *GG*-генотипа имели показатели выше, чем носители *AA* и *AC*-генотипов.

Совокупность полученных данных позволяет у девочек андроидного морфотипа оценивать *A*-аллель как маркер риска избыточного жиротложения в области грудной клетки и риска ранней реализации нарушений углеводного и энергетического обменов. Для девочек с гиноидным морфотипом рисковым аллелем следует считать *G*-аллель, ассоциированный с избыточным жиротложением в области бёдер, а также с вышеуказанными показателями углеводного и энергетического обменов.

Затем проведён анализ антропометрических, метаболических показателей и макронутриентов у девочек – носителей разных генотипов полиморфизма *rs1137101* гена рецептора лептина *LEPR* (Таблица 8)

Таблица 8 – Сравнительный анализ клинико-метаболических параметров у девочек-носителей разных генотипов полиморфизма *rs1137101 LEPR*

Параметры	Андроидный тип			Гиноидный тип		
	<i>AA</i> (1) <i>N</i> = 17	<i>AG</i> (2) <i>N</i> = 26	<i>GG</i> (3) <i>N</i> = 15	<i>AA</i> (1) <i>N</i> = 23	<i>AG</i> (2) <i>N</i> = 28	<i>GG</i> (3) <i>N</i> = 17
<i>LEPR rs1137101</i>						
% жира	44,2 ± 6,1	44,5 ± 8,0	48,6 ± 5,7	35,8 ± 10,1	35,9 ± 8,6	37,3 ± 9,5
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,91; p^{1-3} = 0,04; p^{2-3} = 0,08$			$p^{1-2} = 0,96; p^{1-3} = 0,62; p^{2-3} = 0,59$		
Лептин, нг/мл	55,8 ± 30,4	47,9 ± 26,9	69,9 ± 17,0	32,2 ± 14,4	36,0 ± 17,3	45,7 ± 22,9
<i>p</i>	$p^{1-2} = 0,38; p^{1-3} = 0,12; p^{2-3} = 0,007$			$p^{1-2} = 0,41; p^{1-3} = 0,02; p^{2-3} = 0,11$		

Примечание: *n* – число обследованных; * – статистически значимые различия между группами (критерий Манна – Уитни).

Как видно на представленной таблице, однонаправленные тенденции изменения уровня лептина выявлены у девочек обеих изучаемых групп. Как для выборки девочек с андроидным морфотипом, так и для девочек с гиноидным морфотипом высокие значения уровня лептина регистрируются у носителей *GG*-генотипа. При этом у девочек-носителей *GG*-генотипа с андроидным типом ожирения значения лептина выше, чем у носителей *GG*-генотипа с гиноидным типом ожирения. Минорный *G*-аллель *1137101 LEPR* детерминирует накопление жировой массы у девочек-европеоидов подросткового возраста с андроидным морфотипом ($p = 0,04$).

Одной из актуальных задач нашего исследования явилось на основании полученных клинико-метаболических, молекулярно-генетических и психологических данных систематизировать и предложить дополнительные критерии дифференциальной диагностики разных типов ожирения у девочек подросткового возраста. С этой целью нами был проведён многофакторный линейный регрессионный анализ.

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

Из всех исследуемых критериев были отобраны самые информативные показатели для андроидного и гиноидного типа ожирения. С использованием установленных маркеров получено уравнение множественной линейной регрессии для

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

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

29,9 – математическая константа (свободный член); X_1 – SDS ИМТ (95% ДИ: 2,5–2,8; $p = 0,008$); X_2 – ИМТ (95% ДИ: 30,5–33,2; $p < 0,0001$); X_3 – гипертимность (95% ДИ: 1,7–2,2; $p = 0,004$); X_4 – наличие ожирения у отца (95% ДИ: 0,1–0,3; $p = 0,003$); X_5 – уровень глюкозы через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста (95% ДИ: 6,2–6,6; $p = 0,01$); X_6 – С-пептид (95% ДИ: 54,5–74,1; $p = 0,01$).

Далее по результатам пошагового множественного регрессионного анализа получено уравнение множественной линейной регрессии для гиноидного типа ожирения: $СП = 41,6 + 1,2 \times X_1 - 3,6 \times X_2 + 0,003 \times X_3 + 1,1 \times X_4 + 0,9 \times X_5 - 0,8 \times X_6$.

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

СП – суммарный показатель риска развития гиноидного типа ожирения;

41,6 – математическая константа (свободный член); X_1 – ИМТ (95% ДИ: 30,5–33,2; $p < 0,0001$); X_2 – наличие ожирения у отца (95% ДИ: 0,1–0,3; $p = 0,002$); X_3 – пролактин (95% ДИ: 498,9–660; $p = 0,02$); X_4 – носительство *AA*-генотипа *rs8050136* гена *FTO* (95% ДИ: 2,1–2,5; $p = 0,02$); X_5 – гипертимность (95% ДИ: 1,7–2,2; $p = 0,03$); X_6 – тревожность (95% ДИ: 1,9–2,6; $p = 0,03$).

Таким образом, наряду с такими универсальными прогностическими маркерами, как ожирение у отца и гипертимность, определены дифференцированные критерии: нарушения углеводного обмена в виде уровня глюкозы через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста и уровня С-пептида у девочек с андроидным типом ожирения и носительство *AA*-генотипа *rs8050136* гена *FTO* с гиноидным типом жировоголожения.

Как известно, подростки с ожирением отличаются низким уровнем развития мотивов, что ухудшает процессы лечения (Давенлу Х., 2009). С целью выявления изменения мотивов лечения нами проведено эмпирическое исследование девочек с андроидным типом ожирения и отягощённым семейным анамнезом по первой степени родства (мать и отец).

В процессе работы девочки были разделены на 2 группы: I группу составили 23 девочки, впервые обратившиеся в лечебное учреждение по данному заболеванию и II группу – 20 девочек, проходившие ранее лечение, без положительного эффекта. Проводилась входная, промежуточная и итоговая диагностика с использованием методики «Диагностика мотивационной сферы личности подростков» Ж. Ньютена и методики исследования самооотношения С. Р. Пантелеева. Для достижения изменений мотивов лечения у подростков с ожирением на промежуточной и итоговой диагностике проводилось психологическое консультирование, основанное на работах Ю. Е. Алешиной (2004), Р. Кочюнаса (1999), О. А. Карабановой (2005).

В начале исследования по методике «Диагностика мотивационной сферы личности подростков» Ж. Ньютена, у девочек обеих групп наиболее выражена мотивация достижения, но без статистически значимой разницы между изучаемыми группами. При промежуточной диагностики выявлен значительный рост мотивов аффилиации, помощи и саморазвития, без значимых различий. Все эти показатели ориентированы на лечебный процесс. Далее изменений не выявлено, мотивы девочек стабилизировались на этапе промежуточной диагностики.

Затем нами проведено исследование самооотношения по методике С. Р. Пантелеева. При сравнительном анализе между девочками I и II групп выявлено статистически значимое различие по шкале самообвинения. У девочек, уже проходивших ранее лечение, данная шкала выражена сильнее ($t = 2,76$; $p < 0,05$).

Неуверенность, недоверие и повышенная замкнутость, говорят о том, что девочки испытывают чувство вины за прошлую неудачную попытку лечения. Данная тенденция подтверждается и на промежуточном этапе, в виде неизменной шкалы «внутренняя конфликтность». Завершающая диагностика показала следующие результаты: стабилизация самооценки, значимое снижение самообвинения ($t = 2,88$, $p < 0,01$) и повышение самопринятия ($t = 2,74$; $p < 0,01$).

В связи с вышеизложенным, при диагнозе ожирение, ассоциированного с семейной отягощённостью, и проводимым ранее лечением, рекомендовано на начальных этапах психологическое консультирование, как дополнительного метода лечения. Такой междисциплинарный подход улучшит и сохранит приверженность пациентов к лечению.

ВЫВОДЫ

1. При сравнении компонентов метаболического статуса у девочек с разными типами ожирения показана большая выраженность гиперлептинемии, гиперинсулинемии, высокий индекс инсулинорезистентности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности у девочек с андронидным типом ожирения.

2. У девочек-подростков с андронидным типом ожирения выявлена несбалансированность питания с превалированием углеводов в рационе (1:0,9:5,4), в отличие от гиноидного типа ожирения (1:0,9:4,2). При этом отмечается положительная корреляционная зависимость количества потребляемых жиров, углеводов и калорийности суточного пищевого рациона с окружностью талии (доля объясняемой дисперсии 25 %, $p = 0,002$; доля объясняемой дисперсии 16 %, $p = 0,02$; доля объясняемой дисперсии 36 %, $p = 0,002$ соответственно) и с уровнем лептина (доля объясняемой дисперсии 9 %, $p = 0,003$; доля объясняемой дисперсии 16 %, $p = 0,003$; доля объясняемой дисперсии 16 %, $p = 0,001$).

3. Выявлена гипертимность, как наиболее значимая психологическая черта, ассоциированная с экзогенно-конституциональным ожирением. У девочек с андронидным типом и отягощенной наследственностью по I степени родства наблюдается более выраженная гипертимность в отличии от гиноидного типа ($p = 0,04$).

4. «Дикий» А-аллель 9939609 *FTO*, минорный G-аллель 1137101 *LEPR* детерминируют накопление жировой массы у девочек-европеоидов подросткового возраста с андронидным морфотипом; «дикий» А-аллель 8050136 *FTO* ассоциирован с характером мобилизации жировых депо при разных типах ожирения.

5. Нарушение углеводного обмена (уровень глюкозы, гликированного гемоглобина) у девочек-европеоидов подросткового возраста с андронидным морфотипом ассоциирован с носительством А-аллеля 8050136 *FTO*; в когорте девочек с гиноидным типом ожирения данной закономерности не выявлено.

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

7. Наряду с такими универсальными прогностическими маркерами, как ожирение у отца и гипертимность, определены дифференцированные критерии: нарушения

углеводного обмена в виде уровня глюкозы через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста и уровня С-пептида у девочек с андроидным типом ожирения и носительство АА-генотипа *rs8050136* гена *FTO* с гиноидным типом жировоголожения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оптимизации динамического наблюдения пациентов с экзогенно-конституциональным типом ожирения, внедрить персонализированный подход к идентификации групп риска по развитию ранних метаболических нарушений у девочек с ожирением, выделив когорту девочек с андроидным типом, имеющих наследственную отягощённость по ожирению I степени родства.

2. При разработке алгоритмов питания необходимо оптимизировать соотношение макронутриентов белков: жиров: углеводов, за счёт снижения содержания углеводов у девочек с андроидным типом ожирения.

3. С целью повышения приверженности пациентов с ожирением к лечению используется междисциплинарный подход, в том числе проведение психологического консультирования с учётом длительности заболевания и эффективности проведённого ранее лечения.

4. У девочек с недифференцированным типом ожирения необходимо проведение молекулярно-генетического тестирования на носительство полиморфизма *rs8050136* гена *FTO* для верификации носительства рискованного аллеля, позволяющего прогнозировать формирование типа ожирения и ассоциированного с ним метаболических нарушений.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Полиморфный локус Q223R гена *LEPR* и ожирение / К. Д. Иевлева, Л. В. Рычкова, Е. А. Шенеман, Т. А. Баирова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 5 (111). – С. 170–174.

2. Ген *FTO* и его роль в развитии ожирения и избыточной массы тела у детей: обзор литературы / Т. А. Баирова, Е. А. Шенеман, Л. В. Рычкова, К. Д. Иевлева // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2017. – № 4. – С. 186–193.

3. Метаболизм и ожирение: вклад гена рецептора лептина / К. Д. Иевлева, Т. А. Баирова, Л. В. Рычкова, Е. А. Шенеман [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2, № 5. – С. 56–62.

Публикации в иных изданиях

4. Аюрова, Ж. Г. Оценка качества жизни подростков с ожирением различных этнических групп / Ж. Г. Аюрова, Е. А. Шенеман, В. В. Бальжиева // Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний : Сб. матер. Школы молодых учёных. – 2016. – С. 14.

5. Взаимосвязь носительства полиморфизма гена *FTO* с особенностями питания у девочек подросткового возраста / Е. А. Шенеман, К. Д. Иевлева, Л. В. Рычкова, Т. А. Баирова // Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний : Сб. матер. Школы молодых учёных. – 2016. – С. 263.

6. Anthropometric measurements of the girls-carriers of various genotypes / T. A. Bairova, E. A. Sheneman, K. D. Ievleva [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2017. – Vol. 102. – A51.

7. Feeding characteristics of obesity adolescents / L. V. Rychkova, E. A. Sheneman, O. V. Bugun, L. V. Zurbanova // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2017. – Vol. 24, N S1. – P. 424.

8. No association between LEPR Q223R and plasma leptin level in Caucasian female adolescents / K. D. Ievleva, E. A. Sheneman, T. A. Bairova, L. V. Rychkova // J. Obes. Weight Loss Ther. – 2017. – Vol. 7, Iss. 3, Suppl. – P. 76.

9. The effect of the FTO RS9939609 on anthropometrical measurements in female adolescents with over-weight and obesity / T. A. Bairova, E. A. Sheneman, K. D. Ievleva, L. V. Rychkova // J. Obes. Weight Loss Ther. – 2017. – Vol. 7, Iss. 3, Suppl. – P. 78.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

FTO – ген, ассоциированный с жировой массой

FTO rs1431085 – ОНП гена, ассоциированного с жировой массой

FTO rs8050136 – ОНП гена, ассоциированного с жировой массой

FTO rs9939609 – ОНП гена, ассоциированного с жировой массой

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

S – площадь подкожно-жировой складки

SDS ИМТ – стандартное отклонение индекса массы тела

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

ЛТ – личностная тревожность

ОБ – объём бёдер

ОНП – олигонуклеотидные полиморфизмы

ОТ – объём талии

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СЖК – свободные жирные кислоты

СТ – ситуационная или реактивная тревожность

Подписано в печать 19.10.2018. Бумага офсетная. Формат 60×84¹/₁₆.

Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0

Тираж 100 экз. Заказ № 046-18.

РИО ИНЦХТ

(Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37. E-mail: arleon58@gmail.com)