

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РАННЕГО МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© О.В. Васюкова, Д.А. Копытина*, П.Л. Окорокков, Р.Р. Салахов, Р.И. Хусаинова, И.Р. Миннихметов, Е.В. Нагаева, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. В современном мире, где избыточная масса тела и ожирение становятся все более распространенными, особенно тревожным фактором можно назвать появление морбидных форм среди детей младшего возраста (до 7 лет), что считается наиболее нетипичным явлением и представляет особый интерес для поиска причин данной патологии. По данным литературы, около 7% случаев тяжелого детского ожирения связано с различными генетическими нарушениями. Вместе с тем распространенность моногенного и синдромального ожирения в российской популяции остается неизвестной.

Цель. Изучить клинические особенности и генетические характеристики пациентов с ожирением, возникшим в раннем детском возрасте.

Материалы и методы. Обследовано 115 пациентов (49 девочек (42,6% случаев, 95% ДИ [33,4; 52,1]), 66 мальчиков (57,4% случаев, 95% ДИ [47,8; 66,5]) с ожирением (SDS ИМТ > 3,0) и дебютом заболевания в раннем возрасте (до 7 лет). Всем пациентам проведено комплексное обследование. Генетическое исследование включало в себя полноэкзомное секвенирование методом NGS (next-generation sequencing) или генетический анализ методом метил-чувствительной мультиплексной лигазо-зависимой амплификации зондов (МЧ-MLPA) (при выявлении анамнестических, фенотипических, клинических данных, позволяющих заподозрить болезни геномного импринтинга).

Результаты. В нашем исследовании у 48,7% детей выявлены изменения нуклеотидной последовательности в следующих генах: *SNRPN*, *GNAS*, *MC4R*, *POMC*, *ALMS1*, *MKKS*, *BBS10*, *SIM1*, *PCSK1*, *LEP*, *ADCY3*, *MAGEL2*, *BBS1*, *BBS7*, *NTRK2*, *SH2B1*, *SEMA3A*, *LEPR*, *NRP2*, *MC3R*, *ADRB2*, *DYRK1B*, *KSR2*, *ENPP1*, *KCNJ11*, *FFAR4*, *PACS1*, *NAA10*, *METTL5*, *ADNP*, *TRIP12*, *SPEN*, *FAT1*, *KCNJ15*, *VAP1*, *TNPO2*, *MKLC*, *SNRPN*, *GNAS*. По результатам генетического исследования пациенты распределены на 2 группы: группа 1 — «генетическое ожирение», группа 2 — «ожирение с неустановленной причиной». Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 8,2 года [5,5; 13,6], SDS ИМТ составила 4,0 [3,6; 4,4]. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, SDS ИМТ, SDS роста. У пациентов с ожирением с неустановленной причиной отягощенный наследственный анамнез по ожирению встречался статистически значимо чаще, чем у пациентов с генетическими нарушениями ($p < 0,001$). Полифагия у пациентов с генетическими нарушениями встречалась более чем в 79% случаев, тогда как у пациентов с «простым» ожирением данный симптом полностью отсутствовал ($p < 0,001$). Частота встречаемости метаболических осложнений ожирения, таких как нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия статистически значимо не различалась у пациентов обеих групп.

Заключение. Высокий процент выявленных генетических изменений в нашей когорте можно объяснить строгими критериями включения пациентов в исследование, что подчеркивает актуальность данной работы. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов ожирения будет способствовать созданию таргетной терапии, что позволит разрабатывать персонализированный подход к лечению и профилактике данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; генетика; дети; моногенное ожирение; полифагия.

GENETIC STRUCTURE OF EARLY MORBID OBESITY IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION: A PILOT STUDY

© Olga V. Vasyukova, Daria A. Kopytina*, Pavel L. Okorokov, Ramil R. Salakhov, Rita I. Khusainova, Ildar R. Minniakhmetov, Elena V. Nagaeva, Olga B. Bezlepkina, Valentina A. Peterkova, Natalia G. Mokrysheva

I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

OBSERVATION. In the modern world, where overweight and obesity are becoming more and more widespread, a particularly alarming factor is the appearance of morbid forms among young children (up to 7 years old), which is the most atypical phenomenon and is of particular interest in the search for the causes of this pathology. According to the published data, about 7% of cases of severe pediatric obesity are associated with various genetic disorders. At the same time, the prevalence of monogenic and syndromal obesity in the Russian population remains unknown.

OBJECTIVE. To study the clinical features and genetic characteristics of patients with obesity occurring in early childhood.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS. We examined 115 patients (49 girls (42.6% of cases, 95% CI [33.4; 52.1]), 66 boys (57.4% of cases, 95% CI [47.8; 66.5]) with obesity (SDS BMI >3.0) and the disease debut at an early age (up to 7 years). All patients underwent a comprehensive examination. Genetic study included full-exome sequencing by NGS (next-generation sequencing) or genetic analysis by methyl-sensitive multiplex ligase-dependent probe amplification (MS-MLPA) (in case anamnestic, phenotypic, clinical data suggestive of genomic imprinting diseases are identified).

RESULTS. In our study, 48.7% of children showed nucleotide sequence changes in the following genes: *SNRPN*, *GNAS*, *MC4R*, *POMC*, *ALMS1*, *MKKS*, *BBS10*, *SIM1*, *PCSK1*, *LEP*, *ADCY3*, *MAGEL2*, *BBS1*, *BBS7*, *NTRK2*, *SH2B1*, *SEMA3A*, *LEPR*, *NRP2*, *MC3R*, *ADRB2*, *DYRK1B*, *KSR2*, *ENPP1*, *KCNJ11*, *FFAR4*, *PACS1*, *NAA10*, *METTL5*, *ADNP*, *TRIP12*, *SPEN*, *FAT1*, *KCNJ15*, *BAP1*, *TNPO2*, *MKLC1*, *SNRPN*, *GNAS*. As per the results of the genetic study, the patients divided into 2 groups: group 1 — “genetic obesity”, group 2 — “obesity with unidentified cause”. The median age of patients at the time of examination was 8.2 years [5.5; 13.6], and the SDS of BMI was 4.0 [3.6; 4.4]. Patients in both groups were comparable in age, SDS of BMI, and SDS of height. In obese patients with an unspecified cause, an aggravated hereditary history of obesity was statistically significantly more common than in patients with genetic disorders ($p < 0.001$). Polyphagia in patients with genetic disorders occurred in more than 79% of cases, whereas in patients with “simple” obesity this symptom was completely absent ($p < 0.001$). The incidence of metabolic complications of obesity, such as carbohydrate metabolism disorders, insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease, and arterial hypertension did not differ statistically significantly between patients in both groups.

CONCLUSIONS. The high percentage of detected genetic alterations in our cohort might be explained by the strict criteria for inclusion of patients in the study, which emphasizes the relevance of this work. Further study of the pathogenetic mechanisms of obesity will contribute to the development of targeted therapy, which will allow the development of a personalized approach to the treatment and prevention of this disease.

KEYWORDS: obesity; genetics; children; monogenic obesity; polyphagia.

ОБОСНОВАНИЕ

В современном мире, где избыточная масса тела и ожирение становятся все более распространенными, особенно тревожит появление морбидных форм среди детей младшего возраста (до 7 лет), что считается наиболее нетипичным явлением и представляет особый интерес для поиска причин данной патологии. Эта тенденция становится серьезной проблемой для современного здравоохранения, так как раннее начало ожирения связано с более высоким риском развития хронических заболеваний, таких как нарушения углеводного обмена, включая сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая патология, дислипидемии, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ сна и др. [1].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям в настоящее время выделяют следующие этиологические формы ожирения: простое (конституционально-экзогенное), гипоталамическое, ятрогенное, ожирение при эндокринных заболеваниях, а также моногенные и синдромальные формы [2].

В течение последних лет в разных странах ведется поиск причин развития морбидного ожирения у детей раннего возраста. Были открыты новые сигнальные молекулы, изменения в функциях которых могут приводить как к развитию выраженного ожирения, так выступать в качестве защитных факторов. По данным литературы, около 7% случаев тяжелого детского ожирения связано с различными генетическими нарушениями [3]. Вместе с тем распространенность моногенного и синдромального ожирения среди детей в мире остается недостаточной известной.

В российской популяции в настоящее время описаны единичные случаи пациентов с генетическими вариантами в генах *POMC* и *MC4R*. Однако количество пациентов раннего возраста с морбидным ожирением в нашей стране ежегодно увеличивается, а причины и генетическая структура данной патологии остаются неясными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические особенности и генетические характеристики пациентов с ожирением, возникшим в раннем детском возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование пациентов проведено в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, обследованные в Институте детской эндокринологии и Центре лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России с 2022 по 2024 гг.

Изучаемые популяции

Популяция: 115 пациентов женского и мужского пола с ожирением, возникшим в раннем детском возрасте (до 7 лет) из следующих регионов Российской Федерации: 32 ребенка из Москвы и Московской области, 7 — из Брянской области, 6 — из Липецкой области, 5 — из Рязанской области, 4 — из Республики Башкортостан, по 3 пациента из Республики Дагестан, Ростовской и Тюменской областей, по 2 ребенка из Чеченской Республики, Хабаровского, Краснодарского, Пермского и Ставропольского краев, а также из Иркутской, Калужской, Кировской, Ульяновской областей, по 1 пациенту из Архангельской, Астраханской, Волгоградской, Вологодской, Ивановской, Курганской, Курской, Магаданской, Мурманской, Нижегородской, Новосибирской, Омской, Орловской, Тамбовской, Тверской, Томской, Тульской, Саратовской, Свердловской, Челябинской, Ярославской областей, Ямало-Ненецкого АО, Ханты-Мансийского АО, Удмуртской Республики, Санкт-Петербурга, Республики Коми, Республики Крым, Республики Марий-Эл,

Республики Мордовии, Республики Хакасии, Луганской Народной Республики, Камчатского и Красноярского краев.

Критерии включения: девочки и мальчики с SDS ИМТ > 3,0, с дебютом ожирения в раннем возрасте (до 7 лет), а также наличие письменного информированного согласия родителей или законного представителя об участии в исследовании.

Критерии исключения: наличие органической патологии ЦНС в анамнезе или на момент обследования.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции: сплошной.

Дизайн исследования: данная работа представляет собой одномоментное одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование, включившее 115 пациентов с ожирением, возникшим в раннем возрасте. Набор проводился на основании соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включая лабораторно-инструментальные методы диагностики и полноэкзомное секвенирование методом NGS (next — generation sequencing).

Описание медицинского вмешательства

Протокол исследования включал в себя клиническое обследование пациентов с подробным сбором наследственного анамнеза и анамнеза заболевания, физикальным осмотром и оценкой фенотипических особенностей, антропометрических показателей: измерение роста, массы тела, расчет ИМТ. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями в качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей проводилось определение величины стандартных отклонений индекса массы тела (SDS ИМТ) и роста (SDS роста) [2].

Наличие полифагии было исследовано с помощью опросника, предложенного Dykens и соавт. (2007 г.) [4].

Лабораторные исследования проводили в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России. Биохимические исследования крови включали определение: глюкозы крови натощак, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), были выполнены с использованием стандартных наборов на анализаторе Architect 8000 (Abbott Diagnostics, США).

Для выявления нарушений углеводного обмена проводили стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с определением глюкозы и инсулина натощак, через 30, 60, 90 и 120 минут [2]. Для оценки инсулинорезистентности определяли индекс Matsuda [5, 6].

Инструментальные исследования. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России на аппаратах Hewlett Packard Image Point (США) с использованием линейного трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц. При выявлении ультразвуковых признаков гепатомегалии, неоднородности паренхимы, ослабления ультразвукового сигнала в дистальных отделах печени и обеднения сосудистого рисунка диагностировалась НАЖБП в стадии жирового

гепатоза. При выявлении превышения верхней границы нормы уровней АСТ и АЛТ в сочетании с эхографическими признаками жирового гепатоза, при отсутствии других причин синдрома цитолиза диагностировалась НАЖБП в стадии стеатогепатита [2, 7, 8].

Всем пациентам ежедневно измеряли артериальное давление (АД), утром и вечером. Измерение и последующая оценка АД проводили согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков» (2020 г.) [9]. При выявлении показателей АД, отличных от целевых значений для конкретного возраста при ежедневном аускультативном измерении АД, пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) для подтверждения наличия артериальной гипертензии.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории геномной медицины ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing (NGS)) на платформе Illumina Novaseq 6000 методом парно-концевого чтения (2x100 п.о.). Взятие крови производили из локтевой вены вне зависимости от приема пищи в пробирки с ЭДТА. Выделение геномной ДНК проводили на роботизированной станции Allsheng Autopure-96 (Hangzhou Allsheng Instruments Co., Ltd., China) из периферической крови с использованием набора NucleoMag Blood (Takara Bio, USA). Качество и количество выделенной ДНК оценивали с помощью спектрофотометра Eppendorf Biospectrometer Fluorescence (Eppendorf AG, Germany) и набора Qubit dsDNA HS Assay (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Подготовку полногеномной библиотеки проводили с помощью набора «KAPA HyperPlus» (Roche, Швейцария), обогащение матрицы ДНК проводили набором «KAPA HyperCapture» (Roche, Швейцария) и набором зондов «KAPA HyperExome» (Roche, Швейцария) в полном соответствии с протоколами производителя. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (HG38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариантов (SIFT, PolyPhen-2 HDIV, Polyphen-2 HVAR, PROVEAN, CADD). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга и прилежащих к сайту сплайсинга интронных участках использованы программы SpliceAI и AdaBoost. Для оценки клинической значимости выявленных вариантов использованы база данных OMIM (<https://omim.org/>), HGMD (<http://www.hgmd.org/>), специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College

of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [10] и российского руководства по интерпретации данных NGS [11].

При проведении МЧ-MLPA выделение ДНК выполнялось с помощью фенол-хлороформной экстракции, предполагающей этапы лизиса клеток, депротеинизации протеиназой, фенолом и хлороформом, центрифугирования для удаления денатурированных белков и фрагментов клеточных органелл, осаждения ДНК из раствора этанолом и растворения осадка в буферном растворе [12].

Концентрацию ДНК измеряли на приборе Qubit 2.0 с использованием реактивов Qubit BR производителя по стандартному протоколу.

Анализ числа копий импринтированных регионов 6q24.2; 7q32.2; 11p15.5; 14q32.2; 15q11.2; 19q13.43; 20q13.32 и статуса их метилирования проводился методом метил-чувствительной мультиплексной лигазо-зависимой амплификации зондов (МЧ-MLPA) с помощью реактивов "SALSA MLPA Probemix ME034 Multi-locus Imprinting" производителя MRC Holland по стандартному протоколу.

Этапы МЧ-MLPA включали денатурацию ДНК, добавление микса с зондами на участки 6q24.2; 7q32.2; 11p15.5; 14q32.2; 15q11.2; 19q13.43; 20q13.32 с последующей инкубацией длительностью 18 часов, разделение после инкубации смеси на 2 порции, в одну из которых добавляли микс с лигазой, в другую — с лигазой и метилчувствительной рестриктазой HhaI, далее добавляли микс для проведения амплификации зондов. Затем проводили фрагментный анализ числа копий и статуса метилирования, интерпретацию которого осуществляли с помощью программы Coffalyser.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен в программе Statistica 13.0 (Tibco, США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медиан и первых, третьих квартилей; категориальных признаков — в виде абсолютных и относительных частот. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественным признакам выполнен с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест), категориальных — с помощью двустороннего точного критерия Фишера (ТФК₂). 95% доверительные интервалы (ДИ) посчитаны с помощью метода Клоппера-Пирсона с помощью онлайн-калькулятора (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval/>). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. При множественных сравнениях уровень корректировался с помощью поправки Бонферрони (p_0).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России, протокол №18 от 12.10.2022. Информированное согласие получено от родителей и/или законных опекунов всех обследованных пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 115 пациентов (49 девочек (42,6% случаев, 95% ДИ [33,4; 52,1]), 66 мальчиков (57,4% случаев, 95% ДИ [47,8; 66,5]) с ожирением. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 8,2 года [5,5; 13,6]. Медиана SDS ИМТ составила 4,0 [3,6; 4,4]. Значимого ускорения роста у пациентов в нашей группе не отмечено: медиана SDS роста составляла 1,77 [0,73; 2,7]. Наследственный анамнез по ожирению отягощен у 85 пациентов (74% случаев, 95% ДИ [64,9; 81,6]), не отягощен у 30 пациентов (26% случаев, 95% ДИ [18,3; 35,1]). Возраст дебюта ожирения распределен следующим образом: набор веса с 1-го года жизни отмечен у 51 пациента (44,4% случаев, 95% ДИ [35,0; 53,9]), с 1 года 1 месяца до 5 лет у 35 пациентов (30,5% случаев, 95% ДИ [22,2; 39,7]); у 29 пациентов (25,1% случаев, 95% ДИ [17,5; 34,1]) избыточный набор массы тела отмечен после 5-летнего возраста.

По результатам генетического исследования пациенты распределены на 2 группы. К группе 1 отнесены пациенты, у которых были найдены варианты в генах, изменения в последовательности нуклеотидов которых могут быть ассоциированы с развитием ожирения — «генетическое ожирение», к группе 2 отнесены пациенты, у которых не обнаружено патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов — «ожирение с неустановленной причиной».

Клиническая характеристика пациентов

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, SDS ИМТ, SDS роста (таблица 1).

Возраст дебюта ожирения у пациентов в обеих группах статистически значимо не различался, однако стоит отметить, что в группе пациентов с генетическими нарушениями дебют ожирения у пациентов наиболее часто встречался в возрасте от 0 до 5 лет. У пациентов с «ожирением с неустановленной причиной» отягощенный наследственный анамнез по ожирению встречался статистически значимо чаще, чем у пациентов с генетическими

Таблица 1. Сравнительный анализ пациентов по возрастным и антропометрическим показателям

Параметр	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=60)	P, U-тест
	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Возраст на момент обследования, лет	8,25 [5,4; 13,25]	8,25 [5,9; 14,12]	0,650
Пол, м/ж (чел)	33 (60%)/22 (40%)	33 (55%)/27 (45%)	0,590
SDS ИМТ	4,0 [3,39; 4,53]	4,035 [3,64; 4,39]	0,650
SDS роста	1,38 [0,4; 2,57]	1,855 [0,98; 2,87]	0,100

Примечание: $P_0=0,05/11=0,0045$ (поправка Бонферрони). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала для всех параметров. Распределение по полу в каждой группе представлено в виде абсолютных и относительных частот.

Таблица 2. Сравнительный анализ пациентов по возрасту дебюта ожирения, наследственному анамнезу и наличию полифагии

Параметр	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=60)	P, ТКФ ₂
	n (%), 95% ДИ	n (%), 95% ДИ	
Возраст дебюта ожирения, лет Дебют до 1 года Дебют от 1 года до 5 лет Дебют после 5 лет	30 (54,5%) 95% ДИ [40,5; 68,0]	21 (35%) 95% ДИ [23,1; 48,4]	0,054
	16 (29%) 95% ДИ [17,6; 24,9]	19 (31,6%) 95% ДИ [20,2; 44,9]	
	9 (16,4%) 95% ДИ [7,7; 28,8]	20 (33,3%) 95% ДИ [21,6; 46,6]	
Отягощенный наследственный анамнез	29 (52,7%) 95% ДИ [38,3; 66,3]	56 (93,3%) 95% ДИ [83,8; 98,1]	<0,001
Полифагия	40 (72,7%) 95% ДИ [59,0; 83,8]	0 (0%) 95% ДИ [0; 5,9]	<0,001

Примечание: $P_0=0,05/11=0,0045$ (поправка Бонферрони). Результаты представлены в виде абсолютных и относительных частот с 95% ДИ.

Таблица 3. Метаболическая характеристика пациентов

Параметр		Группа 1 (n=55)		Группа 2 (n=60)		P
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%), 95% ДИ	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%), 95% ДИ	
Нарушение углеводного обмена	Нормогликемия	38	29 (76,3%) 95% ДИ [59,7; 88,5]	48	37 (77%) 95% ДИ [62,6; 87,9]	0,986 (ТКФ ₂)
	НТГ/НГН		6 (15,8%) 95% ДИ [6; 31,2]		7 (14,6%) 95% ДИ [6; 27,7]	
	СД		3 (7,9%) 95% ДИ [1,6; 21,3]		4 (8,3%) 95% ДИ [2,3; 19,9]	
Инсулинорезистентность (ISI Matsuda, норма >2,5)		34	1,89 [1,02; 4,04]	45	2,15 [1,6; 4,19]	0,036 (U-тест)
НАЖБП	Норма		18 (34,6%) 95% ДИ [21,9; 49,0]		16 (28%) 95% ДИ [16,9; 41,5]	0,637 (ТКФ ₂)
	Жировой гепатоз	52	23 (44,2%) 95% ДИ [30,4; 58,6]	57	25 (43,8%) 95% ДИ [30,7; 57,6]	
	Стеатогепатит		11 (21,1%) 95% ДИ [11,0; 34,7]		16 (28%) 95% ДИ [16,9; 41,5]	
Артериальная гипертензия		52	13 (25%) 95% ДИ [14,0; 38,9]	60	19 (31,6%) 95% ДИ [20,2; 44,9]	0,436 (ТКФ ₂)

Примечание: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, НГН — нарушение гликемии натощак, СД — сахарный диабет, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

$P_0=0,05/11=0,0045$ (поправка Бонферрони). Результаты представлены в виде абсолютных и относительных частот с 95% ДИ. Показатель инсулинорезистентности представлен в виде медианы и интерквартильного интервала.

нарушениями. Полифагия у пациентов с генетическими нарушениями встречалась более чем в 79% случаев, тогда как у пациентов с «ожирением с неустановленной причиной» данный симптом полностью отсутствовал (табл. 2).

Частота встречаемости метаболических осложнений ожирения, таких как нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия статистически значимо не различалась у пациентов обеих групп (табл. 3).

Ниже представлена генетическая характеристика пациентов (рис. 1). Среди выявленных причин ожирения наиболее частыми были: моногенные формы (*POMC*; *NTRK2*; *SIM1*; *MC4R*; *PCSK1*; *SH2B1*; *LEP*; *SEMA3A*; *LEPR*; *NRP2*; *MC3R*; *ADCY3*; *KSR2*; *DYRK1B*), болезни геномного импринтинга (псевдогипопаратиреоз, синдром Прадера-Вилли, синдром Шааф-Янг, синдром Ангельмана, *MLID* — мно-

жественные болезни геномного импринтинга) [13], циплопатии (синдром Барде-Бидля, синдром Альстрема). Кроме того, были обнаружены варианты в генах, которые описаны при неврологических заболеваниях, одним из компонентов которых является ожирение (*PACS1*; *NAA10*; *METTL5*; *ADNP*; *TRIP12*; *SPEN*; *FAT1*; *KCNJ15*; *BAP1*; *TNPO2*; *MLC1*; *ADRB2*; *ENPP1*; *KCNJ11*; *FFAR4*) (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным зарубежных авторов, от 3 до 10% случаев развития раннего ожирения обусловлено изменениями в генах лептин-меланокортинового пути, в регионах с высокой частотой близкородственных браков до 13% случаев ожирения обусловлены генетическими нарушениями [14, 15, 16].

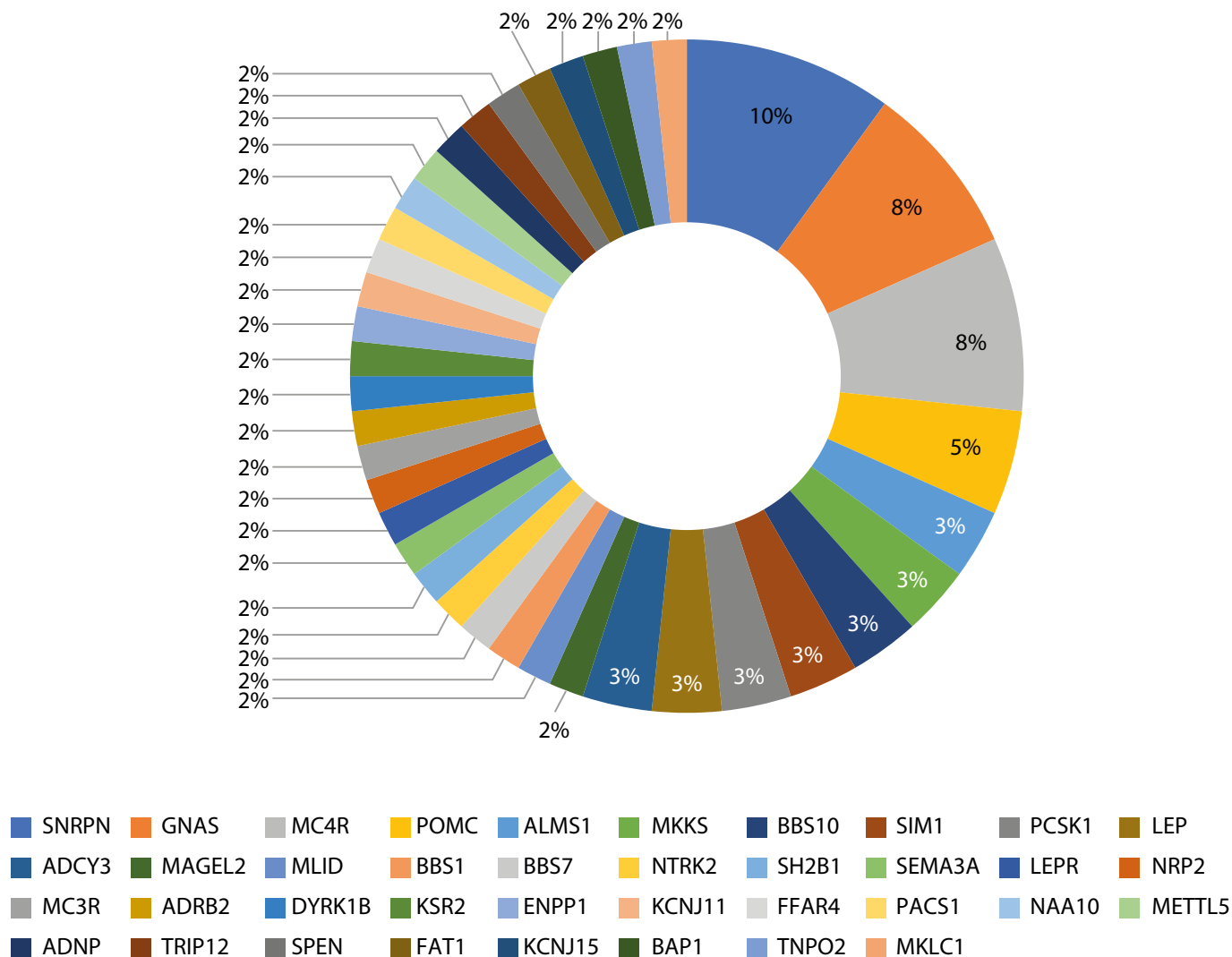


Рисунок 1. Генетическая структура раннего морбидного ожирения у детей в Российской Федерации.

R. Sket и соавт. в Словении провели генетическое исследование панели генов лептин-меланкортинового пути (*AGR, LEP, LEPR, MC3R, MC4R, NPY, NPY1R, NPY5R, PCSK1, PCSK2, POMC*) у 1508 детей и подростков (684 мальчика и 824 девочки) в возрасте от 2 до 19 лет. При этом 230 человек имели нормальную массу тела, у 31 человека отмечался дефицит массы тела, 186 человек имели избыточную массу тела и 1061 человек был с ожирением ($SDS\ IMT > 2,0$). У 21 пациента (1,4%) с ожирением были обнаружены гетерозиготные варианты в перечисленных генах, описанные ранее как патогенные. У пациентов без ожирения патогенные варианты обнаружены не были. Генетические варианты, классифицируемые как условно-патогенные, были обнаружены еще у 62 (4,1%) участников исследования, из которых 56 (3,7%) человек имели избыточную массу тела и 6 (0,4%) нормальный вес [17].

P. Loid и соавт. в Финляндии проведено генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования панели 24 генов, связанных с лептин-меланокортиновым путем и развитием гипоталамуса (*ADCY3, BDNF, CPE, GRPR, LEP, LEPR, LRP2, MC3R, MC4R, MRAP2, MYT1L, NPY, NTRK2, PCSK1, POMC, SH2B1, SIM1, TUB, ARNT2, ISL1, NEUROG3, OTP, OXT, POU3F2*) среди 92 подростков (средний возраст 13,7 года [10,6; 16,8])

с выраженным ожирением $SDS\ IMT +4,0$ [3,4; 4,9]. У 7 (8%) человек были обнаружены изменения в 6 генах, связанных с развитием ожирения (*MC4R, ADCY3, MYT1L, ISL1, LRP2, GRPR*) [18].

В Турции Nalbantoğlu O. и соавт. было выполнено исследование всех экзонов генов *LEP, LEPR, MC4R* и *POMC* 154 детям и подросткам с ранним морбидным несиндромным ожирением. У 19 пациентов было выявлено 15 различных генетических вариантов, что составило 12,3% от общего числа вариантов. Наиболее часто определялись генетические варианты в гене *MC4R* (у 10 из 154 пациентов; 6,5%), в гене *POMC* было найдено 5 различных вариантов (6 из 154 пациентов, 3,9%) [19].

Mohammed I. и соавт. обследовали 243 пациента (138 лиц мужского пола и 106 лиц женского пола) с морбидным ожирением и ранним дебютом (возраст начала: от 3 месяцев до 10 лет) в Катаре на наличие моногенных форм ожирения методом массового параллельного секвенирования панели из 52 генов, которые играют роль в энергетическом гомеостазе и пролиферации жировой ткани (*ADCY3, ALMS1, ARL6, BBIP1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BDNF, CEP290, CFAP418, CPE, CUL4B, DYRK1B, GNAS, IFT172, IFT27, IFT74, KSR2, LEP, LEPR, LZTFL1, MAGEL2, MC3R, MC4R, MCHR1, MKKS, MKS1, MRAP2, NCOA1, HPOB2, NTRK2, PCSK1, PHF6, POMC, PPARG, RAB23, RAI1,*

SDCCAG8, SH2B1, SIM1, TMEM67, TRIM32, TTC8, TUB, UCP3, VPS13B, WDRPCP). 30 генетических вариантов были идентифицированы у 36 (14,8%) пациентов в 15 генах-кандидатах (*LEP, LEPR, POMC, MC3R, MC4R, MRAP2, SH2B1, BDNF, NTRK2, DYRK1B, SIM1, GNAS, ADCY3, RAI1, и BBS2*), при этом 23 из выявленных вариантов были ранее не описанными, а остальные 7 вариантов упоминались в литературе. Варианты в *MC4R* были самой частой причиной ожирения в данной когорте (19%), а вариант с.485C>T p.T162I был наиболее распространенным вариантом *MC4R*, обнаруженным у 5 пациентов [20].

В Индийском исследовании George A. и соавт. среди 7 детей с ранним морбидным ожирением (ИМТ 24,09–37,7 кг/м²), возникшим в возрасте до 5 лет, при проведении полного секвенирования экзома у 6 пациентов выявлены изменения в генах, ассоциированных с лептин-меланокортиновым путем: 2 варианта в гене *LEPR* и по одному варианту в генах *MC4R, POMC, LEP* и *NTRK2*. Следует отметить, что средний возраст на момент обращения составил 18 [10,5–27] месяцев, из 7 пациентов 5 были мальчиками, у 3 в анамнезе был близкородственный брак между родителями, а у 4 в семейном анамнезе было тяжелое ожирение с ранним началом. Также у всех пациентов наблюдалась гиперфагия, а у 4 пациентов диагностирована дислипидемия и жировая дистрофия печени [21].

В Итальянском исследовании Morandi и соавт. 101 ребенок из Вероны (средний возраст 11,7 [7,3–13,7] года, SDS ИМТ 3,6 [3,3–4,0]) и 183 ребенка из Неаполя (средний возраст 11,3 [8,4–12,2] года, SDS ИМТ 3,2 [2,7–3,9]) были направлены на секвенирование панели генов (*LEPR, POMC, ADCY3, PCSK1, CARTPT, SIM1, MRAP2, LEP, NTRK2, BDNF, KSR2, MAGEL2, SH2B1, MC4R, MC3R*) из-за тяжелого раннего ожирения. По результатам генетического исследования моногенное ожирение было диагностировано у 7 (2,4 %) пациентов (3 пациента в Вероне и 4 в Неаполе) с вариантами в *MC4R* или *NTRK2* [22].

В нашей группе пациентов генетические варианты в различных генах обнаружены в 48,7% случаев, что можно объяснить строгими критериями включения пациентов в исследование: высокая степень ожирения (SDS ИМТ>3,0) и ранний дебют (до 7 лет).

Нельзя не отметить, что по результатам нашего исследования наряду с уже известными на протяжении 20 лет ключевыми генами (*MC4R, POMC, LEP, LEPR, PCSK1*) обнаружены генетические варианты в генах, связанных с кофакторами лептин-меланокортинового пути (*SEMA3A, KSR2, NTRK2, NRP2, ADCY3*).

В ходе исследования выявлен большой процент пациентов с генетическими вариантами, описанными при различных неврологических заболеваниях. Пациенты данной группы не отличались ранней задержкой психо-моторного развития, что не позволило заподозрить у них известные синдромальные формы ожирения. В последующем, при специализированном дообследовании у пациентов данной группы были выявлены различные расстройства аутистического спектра, неврозы, интеллектуальная недостаточность легкой и средней степени, эпилепсия. Изучение взаимосвязи между неврологическими заболеваниями и ожирением особенно актуально в современном мире в свете растущей распространенности данных патологий в современном обществе.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В дальнейшем планируется исследование биологического материала родителей для верификации выявленных вариантов у пробандов и уточнения носительства найденных вариантов у родителей.

Также запланировано расширение выборки и поиска взаимосвязи между клиническими данными и результатами молекулярно-генетического исследования в исследуемых группах (корреляция генотип — фенотип).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на выраженную генетическую гетерогенность, клинические проявления большинства «генетических» форм ожирения у детей ограничены ранним дебютом с полифагией и не имеют значимых фенотипических особенностей. Только для отдельных синдромальных и моногенных форм характерна яркая клиническая картина: бледная кожа, рыжий цвет волос, гипогликемия и гипокортицизм при дефиците проопиомеланкортина; мышечная гипотония с отсутствием сосательного рефлекса, акромикрия, дефицит веса в первый год жизни при синдроме Прадера-Вилли.

Согласно данным нашего исследования, отягощенный наследственный анамнез по ожирению чаще отмечался у пациентов с «ожирением с неустановленной причиной», что лишним раз подтверждает полигенную природу данной формы, в то время как полифагия явилась основным диагностическим критерием «генетического ожирения». Следует отметить, что полифагия часто недооценивается или переоценивается родителями и врачами, в связи с чем применение валидизированных опросников позволяет объективно оценивать наличие данного симптома у пациентов с ранним морбидным ожирением.

Исследование лептин-меланокортинового пути учеными по всему миру привело к разработке инновационных лекарственных средств. В 1997 г. Montague С. с соавт. описали первые клинические случаи врожденного дефицита лептина [23], а уже в 1999-м Farooqi I. с соавт. описали эффективность лечения рекомбинантным лептином (метрелептином) пациентов с данным состоянием [24]. Несмотря на высокую эффективность терапии рекомбинантным лептином у пациентов с ожирением вследствие врожденного дефицита лептина, терапия метрелептином не показала эффекта у пациентов с другими формами моногенного ожирения.

С тех пор усилия ученых в разработке препаратов для лечения моногенных форм ожирения привели к разработке агонистов рецептора меланокортина 4 типа (*MC4R*). На сегодняшний день успешно применяется в практике агонист *MC4R* — сетмеланотид, показавший свою эффективность в лечении моногенного ожирения вследствие дефицита проопиомеланокортина (*POMC*), рецептора лептина (*LEPR*), пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 1 (*PCSK1*), а также при синдроме Барде-Бидля [25, 26].

Высокий процент выявленных генетических изменений в нашей когорте подчеркивает актуальность данного исследования, особенно в контексте понимания причин раннего ожирения у детей в российской популяции.

Дальнейшее изучение патогенетических механизмов данного состояния будет способствовать созданию таргетной терапии, что позволит разрабатывать персонализированный подход к лечению и профилактике данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование было проведено при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ», бюджетных средств лечебно-профилактического учреждения — участника исследования (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей публикации.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Фонду поддержки и развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении генетического исследования.

Участие авторов: Васюкова О.В., Копытина Д.А., Окороков П.Л. — клиническое обследование пациентов, поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Салахов Р.Р. — проведение генетического исследования, интерпретация результатов, редактирование текста; Нагаева Е.В., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р. — редактирование текста, внесение ценных замечаний; Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. — финальная редакция статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Vajravelu ME, Tas E, Arslanian S. Pediatric Obesity: Complications and Current Day Management. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1591. doi: <https://doi.org/10.3390/life13071591>
- Васюкова О.В., Окороков П.Л., Малиевский О.А., Неймарк А.Е., Зорин Е.А., Яшков Ю.И., Бурмицкая Ю.В., Копытина Д.А., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 439-453. [Vasyukova OV, Okorokov PL, Malievskiy OA, Neimark AE, Zorin EA, Yashkov YI, Burmitskaya YV, Kopytina DA, Peterkova VA, Bezlepina OB. Clinical guidelines «Obesity in children». *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):439-453. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13194>
- Malhotra S, Sivasubramanian R, Srivastava G. Evaluation and Management of Early Onset Genetic Obesity in Childhood. *J Pediatr Genet*. 2021;10(3):194-204. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731035>
- Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(7):1816-26. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.216>
- Vasyukova OV. Insulin, leptin, lipidy i perifericheskie rostovye faktory pri ozhireнии u detey [Dissertation]. — Moscow. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460213-19>
- Takahara M, Katakami N, Kaneto H, Noguchi M, Shimomura I. Distribution of the Matsuda Index in Japanese healthy subjects. *J Diabetes Invest*. 2013;4(4):369-371. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12056>
- Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700-713. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekov Yu.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
- Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. // *Системные гипертензии*. — 2020. — Т.17. — №2. — С.7-35. [Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension*. 2020;17(2):7-35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Маслеников А.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т.18. — №2. — С.3-23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics* 2019; 18(2): 3-24 [In Rus]]. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- Javadi A, Shamaei M, Mohammadi Ziazi L, Pourabdollah M, Dorudinia A, et al. Qualification study of two genomic DNA extraction methods in different clinical samples. *Tanaffos*. 2014;13(4):41-7
- Панченко Е.Г., Васюкова О.В., Окороков П.Л., Копытина Д.А., Сигин В.О., Стрельников В.В., Залетаев Д.В. Клинический случай многолокусного нарушения импринтинга: первое описание в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2024;69(4):90-96. [Panchenko E.G., Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Kopytina D.A., Sigin V.O., Strelnikov V.V., Zaletaev D.V. A clinical case of multilocus imprinting disturbances: the first description in the Russian Federation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2024;69(4):90-96. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-4-90-96>
- da Fonseca ACP, Mastrorardi C, Johar A, Arcos-Burgos M, Paz-Filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J Diabetes Complicat*. 2017;31:1549-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026>
- Malhotra S, Sivasubramanian R, Srivastava G. Evaluation and Management of Early Onset Genetic Obesity in Childhood. *J Pediatr Genet*. 2021;10:194-204. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731035>
- Akinci A, Türkahraman D, Tekedereli I, et al. Novel Mutations in Obesity-related Genes in Turkish Children with Non-syndromic Early Onset Severe Obesity: A Multicentre Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11:341-349. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0021>
- Šket R, Kotnik P, Bizjan BJ, Kocen V, Mlinarič M, et al. Heterozygous Genetic Variants in Autosomal Recessive Genes of the Leptin-Melanocortin Signalling Pathway Are Associated With the Development of Childhood Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:832911. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.832911>
- Loid P, Mustila T, Mäkitie RE, Viljakainen H, Kämpe A, et al. Rare Variants in Genes Linked to Appetite Control and Hypothalamic Development in Early-Onset Severe Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:81. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00081>

19. Nalbantoğlu Ö, Hazan F, Acar S, Gürsoy S, Özkan B. Screening of non-syndromic early-onset child and adolescent obese patients in terms of LEPR, LEPR, MC4R and POMC gene variants by next-generation sequencing. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2022;35(8):1041-1050. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0027>
20. Mohammed I, Haris B, Al-Barazeni T, Vasudeva D, Tomei S, et al. Understanding the Genetics of Early-Onset Obesity in a Cohort of Children From Qatar. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):3201-3213. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad366>
21. George A, Navi S, Nanda P, Daniel R, Anand K, et al. Clinical and molecular characterisation of children with monogenic obesity: a case series. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;30(2):104-109. doi: <https://doi.org/10.5114/pedm.2024.140934>
22. Morandi A, Fornari E, Corradi M, Umamo GR, et al. Variant reclassification over time decreases the level of diagnostic uncertainty in monogenic obesity: Experience from two centres. *Pediatr Obes*. 2024;19(12):e13183. doi: <https://doi.org/10.1111/jipo.13183>
23. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387:903-908. doi: <https://doi.org/10.1038/43185>
24. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999;341:879-884. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199909163411204>
25. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:960-970. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30364-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30364-8)
26. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:859-868. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00277-7)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Копытина Дарья Александровна [Daria A. Kopytina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2932-0399>; eLibrary SPIN-код: 3602-7270; Scopus Author ID: 58853779500; e-mail: Kopytina.Daria@endocrincentr.ru

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; Researcher ID: AAO-375 0-2020; Scopus Author ID: 57192194141; eLibrary SPIN-код: 6432-3934; e-mail: Vasukova.Olga@endocrincentr.ru

Окороков Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; eLibrary SPIN-код: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Салахов Рамиль Ринатович, к.м.н. [Ramil R. Salakhov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9789-9555>; ResearcherID: AAG-3914-2020; Scopus AuthorID: 55821948700; AuthorID: 630315; e-mail: salakhov.ramil@endocrincentr.ru

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н. [Rita I. Khusainova, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>; Researcher ID: E-6061-2014; Scopus Author ID: 6602798130; eLibrary SPIN-код: 4091-9326; e-mail: khusainova.rita@endocrincentr.ru

Миннихметов Илдар Рамилевич, к.б.н. [Ildar R. Minniakhmetov, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>; eLibrary SPIN-код: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov@gmail.com

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; eLibrary SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva.elena@endocrincentr.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; ResearcherID: AAY-3761-2020; Scopus Author ID: 35269746000; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Васюкова О.В., Копытина Д.А., Окороков П.Л., Салахов Р.Р., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р., Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. Генетическая структура раннего морбидного ожирения у детей в Российской Федерации: пилотное исследование // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №2. — С. 77-85. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13218>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vasyukova OV, Kopytina DA, Okorokov PL, Salakhov RR, Khusainova RI, Minniakhmetov IR, Nagaeva EV, Bezlepkina OB, Peterkova VA, Mokrysheva NG. Genetic structure of early morbid obesity in children in the Russian Federation: a pilot study. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):77-85. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13218>