

А.А. Джумагазиев¹, Д.А. Безрукова¹, Н.М. Шилина², Н.Ю. Отто¹,
Е.В. Сосиновская¹, А.В. Филипчук¹

¹ Астраханский ГМУ, Астрахань, Российская Федерация

² ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Генетические и эпигенетические факторы риска развития простого ожирения у детей: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7 (961) 652-59-50, e-mail: anver_d@mail.ru

Ожирение в детском возрасте со значительной долей вероятности сохраняется во взрослой жизни. Истоки развития ожирения у детей многогранны и продолжают интенсивно изучаться. Его массовое распространение за последние десятилетия связано прежде всего с нарушением баланса между поступающей и расходуемой энергией. Сочетание генетических и эпигенетических факторов, способных влиять на формирование ожирения, является интересной и развивающейся областью исследований. Проведен систематический обзор литературы за 2013–2023 гг. с использованием eLibrary и PubMed. Обнаружено, что рост распространенности детского ожирения за последние десятилетия связан с изменениями образа жизни человека, которые приводят к эпигенетическим изменениям генома. Расшифровка взаимодействия генов с окружающей средой наряду с индивидуальным генотипом позволит персонализированно прогнозировать ожирение, связанное с конкретным геномом, эпигеномом и образом жизни, разработать целенаправленные профилактические мероприятия начиная с антенатального возраста.

Ключевые слова: дети, избыточная масса тела, ожирение, риски, генетические факторы, эпигенетические факторы

Для цитирования: Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Шилина Н.М., Отто Н.Ю., Сосиновская Е.В., Филипчук А.В. Генетические и эпигенетические факторы риска развития простого ожирения у детей: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):510–515. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2828>

Согласно одному из последних актуальных определений, ожирение — это «хроническая, прогрессирующая, рецидивирующая и поддающаяся лечению многофакторная болезнь, при которой увеличение жировых отложений в организме способствует дисфункции жировой ткани, что приводит к неблагоприятным метаболическим, биомеханическим и психосоциальным последствиям для здоровья» [1]. Наиболее часто встречается простое (конституционально-экзо-

генное) ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности [2].

В 2013 г. ожирение было признано сложной, требующей медицинской помощи хронической болезнью [3], последствия которой со временем нарастают, поэтому подход к выявлению и лечению на протяжении всей жизни должен начинаться как можно раньше и продолжаться в течение всего детства [4].

Anvar A. Dzhumagaziev¹, Dina A. Bezrukova¹, Natalia M. Shilina², Natalia Yu. Otto¹,
Ekaterina V. Sosinovskaya¹, Anatoly V. Filipchuk¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

Genetic and Epigenetic Risk Factors for the Development of Simple Obesity in Children: a Literature Review

Childhood obesity can be persisted into adulthood with a significant degree of probability. The origins of childhood obesity are multifaceted and continue to be intensively studied. Its massive spread over the past decades is primarily due to a violation of the balance between incoming and outgoing energy. The combination of genetic and epigenetic factors that can influence the formation of obesity is an interesting and developing area of research. A systematic review of the literature for 2013–2023 was conducted using eLibrary and PubMed. It has been found that the increase in the prevalence of childhood obesity in recent decades is associated with changes in human lifestyle, which lead to epigenetic changes in the genome. Decoding the interaction of genes with the environment, along with an individual genotype, will allow personalized prediction of obesity associated with a specific genome, epigenome and lifestyle, and the development of targeted preventive measures starting from the antenatal age.

Keywords: children, overweight, obesity, risks, genetic factors, epigenetic factors

For citation: Dzhumagaziev Anvar A., Bezrukova Dina A., Shilina Natalia M., Otto Natalia Yu., Sosinovskaya Ekaterina V., Filipchuk Anatoly V. Genetic and Epigenetic Risk Factors for the Development of Simple Obesity in Children: a Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):510–515. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2828>

Развитие и сохранение ожирения во многом объясняется сложной составляющей, в которой биологическая предрасположенность и факторы окружающей среды, в том числе социально-экономические, взаимодействуя, способствуют отложению и пролиферации жировой ткани [5].

Считается, что ожирение возникает, когда «сочетание генетических и эпигенетических факторов, моделей поведенческого риска и более широких экологических и социокультурных влияний воздействует на две системы регуляции массы тела: энергетический гомеостаз, включая сигналы лептина и желудочно-кишечного тракта, действующие преимущественно на бессознательном уровне, и когнитивно-эмоциональный контроль, который регулируется высшими мозговыми центрами, действующими на сознательном уровне» [6].

Особую тревогу вызывает детское ожирение, которое во многих случаях сохраняется у взрослых. Ожирение, сформированное в детском возрасте, которое переходит во взрослую жизнь, характеризуется более тяжелым течением, наличием коморбидных состояний и худшим прогнозом. Последствия ожирения связаны прежде всего с кардиометаболическими и психосоциальными сопутствующими заболеваниями, а также с преждевременной смертью среди взрослых [7].

Не случайно Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) создала Комиссию по ликвидации детского ожирения, и, по всей видимости, ей придется напряженно работать еще многие годы. Эпидемия детского ожирения продолжает набирать обороты и остается важной проблемой в сфере здравоохранения и экономики. До пандемии COVID-19 распространенность ожирения среди детей и подростков во многих странах с высоким уровнем дохода стабилизировалась. Однако в странах с низким и средним уровнем дохода распространенность ожирения возросла [5].

Ожирение у детей, имея долгосрочный характер, несет стойкие негативные последствия для здоровья, ухудшая качество жизни ребенка [8].

В исследовании, опубликованном в журнале *The Lancet* в преддверии Всемирного дня борьбы с ожирением (11 октября 2017 г.), проанализированы показатели массы тела и роста почти 130 млн человек — это самое большое эпидемиологическое исследование по числу участников. Среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет распространенность избыточной массы тела и ожирения резко возросла с 4% в 1975 г. до более 18% в 2016 г., достигнув значения 340 млн человек [9].

Согласно данным Всемирного атласа ожирения за 2023 г. [10], в 2020 г. около 988 млн человек (в возрасте > 5 лет) во всем мире страдали ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²), которое, по оценкам, резко увеличится к 2035 г. — до 1,914 млрд.

В связи со «Всемирным днем борьбы с ожирением — 2023» Европейское бюро ВОЗ приводит данные исследования по эпиднадзору за детским ожирением (COSI), которое с 2018 по 2020 г. охватило почти 411 тыс. детей в 33 странах Европы, где отмечает, что избыточная масса тела или ожирение имеются почти у каждого третьего ребенка (29%) младшего школьного возраста [11].

В Российской Федерации избыточная масса тела и ожирение встречаются в среднем у 25,3% детского населения. За последние 15 лет число детей с этими состояниями в России имеет тенденцию к увеличению, причем рост обусловлен преимущественно увеличением доли детей раннего и дошкольного возраста [12].

Истоки ожирения закладываются в детском возрасте, нередко с антенатального периода. Воздействуя на возможные управляемые факторы риска ожирения, которые могут быть в детском возрасте, возможно предотвращение развития заболевания. В то же время данные по современным факторам риска ожирения у детей противоречивы [13, 14]. До сих пор большинство подходов были сосредоточены на изменении поведения людей в отношении диеты и физических упражнений. Однако представляется, что эти стратегии мало повлияли на растущую эпидемию ожирения. Трудно снизить избыточную массу тела после стабилизации веса. Поэтому детей следует рассматривать как приоритетную группу населения для стратегий вмешательства с самого раннего возраста для выявления риска ожирения.

Истоки развития ожирения у детей многогранны и продолжают интенсивно изучаться. Это побудило авторов провести систематический обзор литературы, преимущественно за 2013–2023 гг., с использованием eLibrary и PubMed, выделяя источники с соблюдением следующих условий поиска: дети, ожирение, избыточная масса тела, факторы риска.

С генетических позиций различают полигенные причины ожирения, которые являются наиболее распространенными, и дефекты отдельных генов, с которыми связаны более редкие причины этого состояния.

Моногенное ожирение — это ожирение, возникшее вследствие мутации в отдельных генах, например лептина, рецептора лептина, рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го типа, проопиомеланокортина, проконвертазы 1-го типа, рецептора нейротрофического фактора (тропомиозин-связанной киназы).

Выделяют также синдромальное ожирение, которое развивается при хромосомных и генетических заболеваниях: синдроме Прадера – Вилли, хрупкой X-хромосомы, Альстрема, Кохена, Дауна, при псевдогипопаратиреозе [13].

Примерно у 95% людей развивается самое распространенное по форме простое (полигенное) ожирение, которое хоть и называется простым, на самом деле является многофакторным, и оценка наследуемости этого простого ожирения по-прежнему остается одной из основных проблем, несмотря на последние достижения в области генетики. Стратегии, включающие исследования связей и общегеномных ассоциаций (genome-wide association studies; GWAS), имеют первостепенное значение для обнаружения новых генов, участвующих в сложной этиологии ожирения человека.

Прогресс в генетике полигенных признаков, особенно представленный исследованиями ассоциаций по всему геному, привел к открытию сотен генетических вариантов, связанных с ожирением, что позволяет строить оценки полигенного риска (PGS). Одновременно с этим исследования ассоциаций в масштабах всего эпигенома помогли выявить новые мишени и сайты метилирования, которые важны в патофизиологии ожирения и необходимы для получения оценок риска метилирования (MRS). Несмотря на огромный потенциал для прогнозирования индивидуального риска ожирения, использование PGS и MRS в практике остается сложной задачей.

Генетика играет значительную роль в персонализации прогноза, определении индивидуальной предрасположенности к ожирению. Генетическая предрасположенность к развитию ожирения подтверждается благодаря сравнительным исследованиям родных детей в ядерных (нуклеарных) семьях с близнецами и приемных детей. Вероятность наследования составляет от 16 до 85%

по отношению к ИМТ, от 37 до 81% — для окружности талии, от 35 до 63% — для общего количества жировой ткани [15]. Генетические причины ожирения включают как распространенные, так и редкие генетические варианты, которые связаны с нарушением экспрессии или функции генов. Генетическая составляющая является определяющей для моногенных и синдромальных форм ожирения [16].

За последние 10–15 лет по мере исследования наследуемости и генетической составляющей ожирения меняется представление об их значимости в ожирении. Ранее исследования общегеномных ассоциаций выявляли только 32 локуса, имеющих значение для предрасположенности к ожирению [13]. Отмечалось, что «несмотря на то, что ожирение в высокой степени наследуется, но его основные генетические факторы остаются в значительной степени неуловимыми» [17], и одновременно предполагалось, что генетический вклад в ИМТ меняется с возрастом и «может оказывать большее влияние в детстве, чем во взрослой жизни» [18].

Со временем стала появляться информация об эпигенетических изменениях, влияющих на реализацию генетической предрасположенности к ожирению, которые происходят в ответ на диеты, обогащенные жиром, наличие физических упражнений; обсуждается потенциал вмешательств, направленных на обращение вспять эпигенетических изменений [19]. В настоящее время уже идентифицировано более 1100 независимых генетических локусов, связанных с признаками ожирения, и существует большой интерес к расшифровке их биологических функций и взаимодействия генов с окружающей средой [20]. Однако следует отметить, что одни из последних результатов GWAS показывают, что даже при наличии такого большого числа локусов, связанных с ожирением, идентифицированных на сегодняшний день, они объясняют лишь около 6% вариаций ИМТ [21].

Одновременно с этим генетический механизм детского ожирения остается неясным. Сводная статистика ИМТ в детском возрасте GWAS была получена консорциумом генетиков, в котором были рассмотрены 35 668 детей из 20 исследований и идентифицированы 15 генов-кандидатов для определения ИМТ в детском возрасте [22].

Полиморфизмы генов, связанных с детским и подростковым ожирением, могут иметь особенности, связанные с популяцией [23]. В частности, в наиболее изученных генах, связанных с ожирением, подтверждена ассоциация полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с избыточной массой тела и ожирением у женщин, проживающих в двух разных по этносу и географическому положению регионах России — Астрахани и Якутске, которая усиливается с возрастом [24]. Выявлена взаимосвязь полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена *FTO*, rs4994 гена *ADRB3* и rs1801123 гена *MTHFR*), с уровнем гормонов в грудном молоке женщин Астрахани [25]. Оценка риска избыточной массы тела у детей в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена *FTO* оценивалась у детей Байкальского региона, где аллель А полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с риском ожирения, выявлен в 40,71% случаев [26].

Результаты исследования ИМТ в подростковом и взрослом возрасте среди 66 963 человек, участвовавших в исследовании HUNT в Норвегии с 1963 по 2019 г., показали, что генетические факторы, лежащие в основе детского ожирения, отличаются от факторов, вызывающих ожирение у взрослых, и эти изменения происходят в подростковом возрасте [27]. Будущие исследования

позволят обнаружить больше локусов, вовлеченных в развитие ожирения, и способствовать лучшему пониманию сложной этиологии ожирения человека [28].

Патогенез простого (полигенного) ожирения у детей является многофакторным и обусловлен взаимодействием генетических, эпигенетических факторов и условий окружающей среды. Такое заключение сделано при оценке качественного анализа, в который были включены 27 исследований с участием 7928 детей и подростков с избыточной массой тела / ожирением на разных стадиях пубертатного развития, проходивших мультидисциплинарное лечение. Было оценено влияние полиморфизмов в 92 различных генах и выявлены SNP (single nucleotide polymorphism) — изменения одного нуклеотида (A, T, G или C) в определенной точке молекулы ДНК в 24 генетических локусах, значительно ассоциированных с ИМТ и/или изменением состава тела, которые способствуют сложному метаболическому дисбалансу ожирения, включая регуляцию аппетита и энергетического баланса, гомеостаз глюкозы, липидов и жировой ткани, а также их взаимодействие [20].

Отмечается, что «эпигенетический код» появился как новый инструмент в диагностике, прогнозировании и лечении ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний. Высокопроизводительные технологии, внедренные для панелей генетических тестов, могут привести к созданию панелей эпигенетических тестов на ожирение. Тем не менее, отмечается, что эпигенетика является модифицируемым фактором риска, и различные схемы питания или другое влияние окружающей среды на разных этапах жизни могут привести к изменению эпигенетического профиля [29].

Имеются доказательства того, что воздействие окружающей среды в раннем возрасте может вызывать стойкие изменения в эпигеноме, что может привести к повышенному риску ожирения в дальнейшей жизни. Систематический обзор исследований, изучающих связь между ожирением и общегеномным метилированием ДНК, идентифицировал первые потенциальные эпигенетические маркеры ожирения, которые могут быть обнаружены при рождении, и стало ясно, что некоторые эпигенетические признаки поддаются модификации путем изменения воздействия внутриутробно. Считается, таким образом, что одним из критических периодов в формировании эпигенома является период антенатального развития [30].

Эпигенетическим изменениям генома, т.е. преобразованиям, связанным с модификацией структуры ДНК, но не затрагивающим последовательность нуклеотидов в первичной структуре ДНК, в настоящее время придается особое значение в развитии генетически обусловленного ожирения. Эпигеном характеризуется как митотически или мейотически наследуемые изменения в функции генов. Следовательно, всестороннее понимание эпигенетической регуляции энергетического обмена может выявить новые молекулярные мишени для коррекции массы тела [31].

Первичные эпигенетические механизмы включают в себя метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие молекулы РНК. Эпигенетические изменения вызваны химическими модификациями молекулы ДНК или связанных с ней белков. Эти механизмы работают согласованно, регулируя экспрессию генов, делая определенные гены более или менее доступными для клеточного механизма, ответственного за транскрипцию генов. Исследования показали, что эпигеном может быть особенно чувствителен к опыту ранней жизни

ни, включая пренатальный период. Воздействие во время беременности окружающей среды, способствующей ожирению (например, диета с высоким содержанием жиров или ожирение матери), может привести к эпигенетическим изменениям у развивающегося внутриутробного ребенка, которые повышают риск ожирения в дальнейшей жизни. Это явление часто называют «внутриутробным программированием» [32].

В 2019 г. C. Ling и T. Rönn, анализируя темпы популяционного роста ожирения, высказали эпигенетическую гипотезу о механизмах депонирования жира под влиянием таких факторов, как модификация привычек питания. В частности, речь идет об изменении активности генов вследствие метилирования молекулы ДНК в скелетных мышцах и островках поджелудочной железы под действием отдельных пищевых факторов. Это прослеживается при значительном содержании в пище насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, поскольку гены человека запрограммированы для хранения жира как источника энергии, которая в таком случае в избытке поступает в организм с калорийной пищей. Эпигенетические модификации играют значительную роль в развитии ожирения и связанных с ним метаболических нарушений. Подчеркивается, что обратимый характер эпигенетических модификаций открывает перспективы для будущих профилактических стратегий при ожирении и сахарном диабете 2-го типа [33].

На эти модификации могут влиять различные факторы окружающей среды, включая диету, физическую активность и воздействие токсинов, что делает их потенциальными посредниками взаимодействия генов и окружающей среды, которые способствуют риску ожирения [30].

На эпигенетические изменения при метаболических заболеваниях, в частности при ожирении, влияет воздействие химических веществ в окружающей среде, включая 5 парабенов, 3 бисфенола и 13 метаболитов фталатов, разрушающих эндокринную систему (EDC) и изменяющих экспрессию генов [34].

Особенностью эпигенетических изменений является то, что они оставляют на ДНК специфические маркеры, определяющие момент и характер экспрессии определенных генов, но, в отличие от генетической информации, эпигенетические изменения могут воспроизводиться в течение не более 3–4 поколений, затем, при отсутствии индуцировавшего их стимула, исчезают. Эпигеном может неправильно регулировать гены, вызывая ожирение. Однако остается вопрос относительно направления взаимодействий. Это гены, которые влияют на эпигеном, или эпигеном, который влияет на гены? Или скорее модель, в которой геном и эпигеном взаимодействуют в результате этих эпигенетических изменений, заполняя пробел в необъяснимой наследуемости ожирения.

Предрасположенность к набору массы тела может быть заложена в молекулярных процессах клеток человека. На это указывает исследование, в котором приняли участие 22 близнеца, когда было обнаружено, что эпигенетическая сигнатура в буккальных клетках появляется только у близнецов, страдающих ожирением, по сравнению с их более худыми братьями и сестрами. Результаты дополнительных исследований могут привести к простому тестированию мазка со щеки на наличие биомаркера ожирения, что позволит использовать методы более ранней профилактики ожирения [35].

Генетическая предрасположенность к ожирению представляет собой парадокс: каким образом генетические варианты, оказывающие пагубное воздействие

на здоровье человека, сохраняются на протяжении эволюции? Ряд гипотез, например гипотеза «бережливого гено типа», пытаются объяснить это явление, но не могут оправдать современную эпидемию ожирения. Генетический дрейф, действующий как форма «слепого правосудия», может случайным образом влиять на частоты аллелей в разных поколениях, в то время как плеiotропия генов и адаптация к различным условиям могут объяснить рост и последующий отбор аллелей риска ожирения. В качестве адаптивной реакции эпигенетическая регуляция экспрессии генов может влиять на проявление генетической предрасположенности к ожирению [36].

M.J. Concepción-Zavaleta и соавт. (2023) считают, что лептино-меланокортиновый путь отвечает главным образом за регуляцию аппетита и массы тела. Однако несколько важных аспектов патофизиологии ожирения остаются неизвестными. Технологии генетических исследований находятся в постоянном развитии, но говорить о персонализированном подходе к генетическим причинам ожирения еще рано. Авторы считают, что в клинике генетические причины ожирения должны оцениваться у детей с морбидным ожирением в возрасте до 5 лет, гиперфагией или семейным анамнезом ожирения. Для этой цели рекомендуют проводить исследование на микрочипах, анализ мутаций гена рецептора меланокортина 4-го типа и уровней лептина [37].

Однако вариабельность ИМТ, обусловленная генетическими и эпигенетическими вариациями, все еще недостаточно объяснима. Признание множества эпигенетических факторов и окружающей среды, которые усугубляют проблему ожирения, является важным аргументом снижения стигматизации (навешивания ярлыка) по поводу лишнего веса [38].

Эпигенетический анализ в последние годы значительно ускорился, и в этой области доминируют исследования ассоциаций в масштабах эпигенома (EWAS). Были идентифицированы многочисленные гены и новые сайты CpG (цитозин и гуанин, разделенные фосфатом, связывающим эти два нуклеотида вместе в ДНК), приводящие к изменениям профилей метилирования при ожирении [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ожирение является заболеванием, характерным для современного общества. Роль избыточного питания и гиподинамии следует рассматривать не изолированно, а в совокупности с другими факторами внешней среды, а также с генетическими и эпигенетическими факторами. Знание и понимание роли различных экзо- и эндогенных факторов риска развития ожирения необходимо для выработки адекватных методов его профилактики.

Рост ожирения за последние десятилетия связан не только с изменениями образа жизни человека, но и, вероятно, с последующими эпигенетическими изменениями. Эпигенетическое наследование риска ожирения — увлекательная и сложная область исследований, которая бросает вызов нашему традиционному пониманию генетики и наследственности. Хотя окончательные выводы делать еще рано, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что эпигенетические модификации могут влиять на предрасположенность человека к ожирению и связанные с ним метаболические нарушения и что эти эпигенетические признаки могут передаваться из поколения в поколение.

Дальнейшие исследования, вероятно, выявят новые локусы генома и изменения в эпигеноме, связанные

с развитием ожирения у детей, которые будут способствовать лучшему пониманию сложной этиологии такого простого, как можно было бы заключить по названию, заболевания. Конечной целью с клинической точки зрения будет получение надежных с позиций доказательной медицины данных, позволяющих клиницистам персонализированно прогнозировать ожирение, связанное с конкретным геномом, эпигеномом и образом жизни.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Джумагазиев — разработка концепции статьи, сбор материала, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Д.А. Безрукова — редактирование текста статьи.

Н.М. Шилина — редактирование текста статьи.

Н.Ю. Отто — сбор материала, участие в написании текста статьи.

Е.В. Сосиновская — сбор материала.

А.В. Филипчук — сбор материала.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anvar A. Dzhumagaziev — developing the concept of the article, collecting material, writing and editing, checking and approving the text of the article.

Dina A. Bezrukova — editing.

Natalia M. Shilina — editing.

Natalia Yu. Otto — collecting material, writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060641. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060641>
2. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 5. — С. 67–83. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802> [Peterkova VA, Bezlepina OB, Bolotova NV, et al. Clinical guidelines "Obesity in children". *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>]
3. Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding obesity as a disease: evolving policies and their implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(3):511–520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.004>
4. Ward ZJ, Long MW, Resch SC, et al. Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2145–2153. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703860>
5. Jebeile H, Kelly A. S, O'Malley G, et al. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):351–365. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00047-X) [10.1056/NEJMoa1703860]
6. Lister NB, Baur LA, Felix JF, et al. Child and adolescent obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):24. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00435-4>
7. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков // *Проблемы Эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — № 2. — С. 39–44. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44> [Peterkova VA, Vasyukova OV. About the new classification of obesity in the children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):39–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44>]
8. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В. и др. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 250–256. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1561> [Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Bogdanyants MV, et al. Obesity in Children in the Modern World: Realities and Possible Solutions. *Voprosy sovremennoy pediatrii* —

Ekaterina V. Sosinovskaya — collection of material.

Anatoly V. Filipchuk — collection of material.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Джумагазиев

<https://orcid.org/0000-0002-7202-5501>

Д.А. Безрукова

<https://orcid.org/0000-0001-6819-5797>

Н.М. Шилина

<https://orcid.org/0000-0002-2784-2852>

Н.Ю. Отто

<https://orcid.org/0000-0003-4249-2226>

Е.В. Сосиновская

<https://orcid.org/0009-0003-5526-5444>

А.В. Филипчук

<https://orcid.org/0000-0003-1081-5687>

Current Pediatrics. 2015;15(3):250–256. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1561>

9. Let's Talk About Obesity and... Available online: <https://www.obesityday.worldobesity.org/> Accessed on March 4, 2024.

10. Report of the commission on ending childhood obesity. World Obesity. Atlas 2023. Available online: <https://www.worldobesityday.org/resources/entry/world-obesity-atlas-2023>. Accessed on November 18, 2024.

11. Детское ожирение: пять фактов о ситуации в Европейском регионе ВОЗ: пресс-релиз. 3 марта 2023 г. // *Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт*. [Childhood obesity: five facts about the WHO European Region: News release. Marth 3, 2023. In: *World Health Organization: Official website*. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/europe/news/item/03-03-2023-childhood-obesity-five-facts-about-the-who-european-region>. Ссылка активна на 18.11.2024.

12. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период) // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 2. — С. 126–135. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>. [Gritinskaya VL, Novikova VP, Khavkin AI. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(2):126–135. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>].

13. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. — М.: Практика; 2015. — 136 с. [Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detei i podrostkov. Moscow: Praktika; 2015. 136 p. (In Russ).]

14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of childhood obesity in the United States. 2021. Available online: <https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>. Accessed on: October 5, 2022.

15. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — № 1. — С. 5–19. — doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5186> [Romantsova TI. Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny. *Obesity and metabolism*. 2011;8(1):5–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5186>]

16. Петеркова В.А., Васюкова О.В. Редкие формы ожирения у детей // *Лечащий врач*. — 2008. — № 3. — С. 29–33. [Peterkova VA, Vasyukova OV. Redkie formy ozhireniya u detei. *Lechashchii vrach*. 2008;(3):29–33. (In Russ).]
17. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42(11):937–948. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.686>
18. Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:29. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00029>
19. Ouni M, Schürmann A. Epigenetic contribution to obesity. *Mamm Genome*. 2020;31(5-6):134–145. doi: <https://doi.org/10.1007/s00335-020-09835-3>
20. Vourdoumpa A, Paltoglou G, Charmandari E. The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(6):1416. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15061416>
21. Yengo L, Sidorenko J, Kempner KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2018;27(20):3641–3649. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>
22. Yao S, Wu H, Ding JM, et al. Transcriptome-wide association study identifies multiple genes associated with childhood body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(5):1105–1113. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00780-y>
23. Costa-Urrutia P, Colistro V, Jiménez-Orsorio AS, et al. Genome-wide association study of body mass index and body fat in Mexican-Mestizo Children. *Genes (Basel)*. 2019;10(11):945. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10110945>
24. Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Джумагазиев А.А. и др. Фенотипические проявления полиморфизма rs 9939609 гена FTO в диаде мать-дети // *Вопросы детской диетологии*. — 2017. — Т. 15. — № 4. — С. 14–20. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2017-4-14-20> [Shilina NM, Sorokina EYu, Dzhumagaziev AA, et al. Phenotypic manifestations of FTO genetic polymorphism rs 9939609 in the mother-child dyad. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2017;15(4):14–20. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2017-4-14-20> (In Russ).]
25. Shilina N, Sorokina E, Dzhumagaziev AA, et al. The study of the relationship of polymorphisms of genes associated with nutrition — related diseases with the level of hormones in breast milk of women in Astrakhan. In: *4th International Conference on Nutrition & Growth*. Kenes International; 2017. p. 307.
26. Богданова О.Г., Тармаева И.Ю., Сорокина Е.Ю. и др. Оценка риска избыточной массы тела у детей в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO // *Анализ риска здоровью*. — 2023. — № 1. — С. 55–62. — doi: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.1.06> [Bogdanova OG, Tarmaeva IYu, Sorokina EYu, et al. Assessment of health risks caused by overweight in children depending on the fto gene rs9939609 polymorphism. *Health Risk Analysis*. 2023;(1):55–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.1.06>]
27. Brandkvist M, Bjørngaard JH, Ødegård RA, et al. Separating the genetics of childhood and adult obesity: a validation study of genetic scores for body mass index in adolescence and adulthood in the HUNT Study. *Human Molecular Genetics*. 2021;29(24):3966–3973. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa256>
28. Keller M, Svensson SIA, Rohde-Zimmermann K, et al. Genetics and Epigenetics in Obesity: What Do We Know so Far? *Curr Obes Rep*. 2023;12(4):482–501. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00526-z>
29. Cordero P, Li J, Oben JA. Epigenetics of obesity: beyond the genome sequence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(4):361–366. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000179>
30. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, et al. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(1):85–97. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.34>
31. Gao W, Liu J-L, Lu X, Yang Q. Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity. *J Mol Cell Biol*. 2021;13(7):480–499. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab043>
32. John W. Epigenetic inheritance of obesity risk: The genetic legacy. *Insights Nutr Metab*. 2023;7(5):169.
33. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019;29(5):1028–1044. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
34. Lu X, Fraszczyk E, van der Meer TP, et al. An epigenome-wide association study identifies multiple DNA methylation markers of exposure to endocrine disruptors. *Environ Int*. 2020;144:106016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106016>
35. Duncan GE, Avery A, Maamar MB, et al. Epigenome-wide association study of systemic effects of obesity susceptibility in human twins. *Epigenetics*. 2023;18(1):2268834. doi: <https://doi.org/10.1080/15592294.2023.2268834>
36. Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ, et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev*. 2018;19(2):121–149. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12625>
37. Concepción-Zavaleta MJ, Quiroz-Aldave JE, Durand-Vásquez MDC, et al. A comprehensive review of genetic causes of obesity. *World J Pediatr*. 2024;20(1):26–39. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00757-z>
38. Palad CJ, Yarlagadda S, Stanford FC. Weight stigma and its impact on paediatric care. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(1):19–24. doi: [10.1097/MED.0000000000000453](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000453)
39. Battram T, Yousefi P, Crawford G, et al. The EWAS Catalog: a database of epigenome-wide association studies. *Wellcome Open Res*. 2022;7:41. doi: [10.12688/wellcomeopenres.17598.2](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.17598.2)

Статья поступила: 31.01.2024, принята к печати: 16.12.2024
The article was submitted 31.01.2024, accepted for publication 16.12.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, д.м.н., профессор [Anvar A. Dzhumagaziev, MD, PhD, Professor];
адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121 [address: 121, Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000,
Russian Federation]; телефон: +7 (961) 652-59-50; e-mail: anver_d@mail.ru; eLibrary SPIN: 2302-9460

Безрукова Дина Анваровна, д.м.н., профессор [Dina A. Bezrukova, MD, PhD, Professor];
e-mail: dina-bezrukova@mail.ru; eLibrary SPIN: 4310-2452

Шилина Наталия Михайловна, д.б.н. [Natalia M. Shilina, MD, PhD]; e-mail: n_shilina@ion.ru;
eLibrary SPIN: 8972-6743

Отто Наталья Юрьевна, к.м.н. [Natalia Yu. Otto, MD]; e-mail: natalia.otto@yandex.ru; eLibrary SPIN: 8158-8614

Сосиновская Екатерина Валерьевна [Ekaterina V. Sosinovskaya, MD]; e-mail: kati_mayu@mail.ru;
eLibrary SPIN: 7932-4645

Филипчук Анатолий Владиславович [Anatoly V. Filipchuk, MD], e-mail: filipchuk777797@mail.ru;
eLibrary SPIN: 8860-0823