



ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

© Л.В. Тыртова, Н.В. Паршина,
К.В. Скобелева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. В обзорной статье проведен анализ роли наследственности в возникновении ожирения и метаболического синдрома. Дебют гиперфагии и тяжелого ожирения с раннего детского возраста характерен для моногенных и синдромальных форм ожирения. Многие неспецифические гены-кандидаты в сочетании образуют полигенную основу для накопления избытка жира, особенно под действием нерациональной диеты и низкой физической активности. Рассмотрена роль отдельных эпигенетических факторов в генетических модификациях плода, предрасполагающих к ожирению и метаболическому синдрому уже после рождения. Обсуждены возможности ранней профилактики ожирения и метаболического синдрома.

Ключевые слова: ожирение; метаболический синдром; генетика; эпигенетика; профилактика.

УДК: 575+ 616-056.7/-056.52./-008

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ожирение и комплекс его осложнений стали в конце XX — начале XXI века глобальной проблемой, затрагивающей все континенты мира. С 1980 года ИМТ во всем мире возрос на 0,4–0,5 кг/м² у взрослых. Около 502 млн. человек имели ИМТ >30 кг/м² в 2008 г. Частота ожирения у детей увеличилась с 4,2% в 1990 г. до 6,7% в 2010 г. и, возможно, достигнет 9,1% в 2020 г. [14]. Международная ассоциация по изучению ожирения (IASO) считает, что лидерами по распространенности этого заболевания являются страны Западной Европы и США.

Многочисленные обменные и сосудистые нарушения, развивающиеся при ожирении у взрослых, в настоящее время называют метаболическим синдромом (МС). Известно, что заболевания — спутники ожирения сокращают продолжительность жизни. Сравнительный риск развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МС равен 1,78 в целом и 2,25 у женщин в сравнении с 1,0 в общей популяции. Также на фоне МС у лиц обоих полов риск инфаркта миокарда и инсульта выше в 3 раза по сравнению с пациентами без метаболического синдрома [7]. Вышеуказанные данные представлены по отношению к контрольной группе с теми же нозологическими формами болезни, но не осложненными МС [7].

Практически повсеместно количество детей с избыточной массой тела растет и удваивается каждые три десятилетия. Интенсивное нарастание массы тела в детском возрасте обуславливает риск ожирения и его осложнений у взрослого. Отдельные метаболические осложнения ожирения часто определяют уже у подростков (жировая дистрофия печени, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа) [3]. В Северо-Западном регионе России и в СПб у детей с ожирением частота МС уже достигает 20,6% [8].

Причиной учащения частоты ожирения за последние 2–3 десятилетия специалисты считают, прежде всего, изменившиеся во многом социальные условия жизни. Факторами, способствующими ожирению, являются хронический перекорм и недостаточная двигательная активность. Однако наиболее чувствительны к такому воздействию лица, имеющие наследственную предрасположенность. Действительно, показатели массы человека лишь в несколько меньшей степени, чем рост, определяет наследственность.

Генетика имеет фундаментальную роль в развитии ожирения. 12-я версия генетической карты ожирения человека (Human obesity Gene Map) включает более 600 генов, генетических маркеров и хромосомных регионов, непосредственно либо косвенно ассоциированных с фенотипом ожирения [12, 15]. По данным 2005 г. установлено 50 синдромальных и 8 моногенных форм ожирения.

Таблица 1

Известные моногенные ассоциации с ожирением

Международное название гена, ассоциированного с ожирением	Расположение гена в хромосомах
Leptin (LEP)	7q31.3
Leptin receptor (LEPR)	1p31
Proopiomelanocortin (POMC)	2p23.3
Prohormone convertase 1 (PCSK1)	5q15-q21
Melanocortin 4 receptor (MC4R)	18q22
Single-minded homolog 1 (SIM1)	1p22.1 и 6q16.2
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	11p13
NTRK2 – neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2=TrKb (Tropomyosin related Kinase B)	?

При моногенных вариантах гиперфагия и ожирение являются доминирующими признаками с раннего возраста (табл. 1). При синдромальных формах ожирение «растворяется» среди других проявлений заболевания. В обоих случаях выраженное, как правило, морбидное ожирение дебютирует в раннем детском возрасте.

Однако в подавляющем большинстве случаев первичное ожирение (ПО) развивается в связи с сочетанным действием факторов (эндогенных и экзогенных), обусловливающих избыток массы тела.

Моногенные формы обусловлены изолированным генным дефектом, ведущим к высокой пенетрантности ожирения. Эти гены контролируют аппетит на уровне лептин-меланокортиновой системы, поэтому при их повреждении происходит ранняя манифестация тяжелого ожирения. Полная инактивация 5 генов — LEP, LEPR, POMC, PCSK1 и MC4R сопровождается выраженной гиперфагией и ранним началом выраженного ожирения у людей. На долю таких наследственных вариантов приходится не более 5% всех случаев ожирения. В мировой литературе описано 14 случаев полного дефицита LEP, LEPR-13, POMC-7, PCSK1-3 и MC4R-20 человек [15].

Недостаточность BDNF и его высокоаффинного рецептора NTRK2 (TrKb), а также SIM1 ассоциированы с тяжелым гиперфагическим ожирением у мышей, а парциальный дефект также вызывает у них гиперфагию и ожирение.

Недостаток лептина (LEP) — имеет аутосомно-рецессивное наследование. При рождении у детей обычно нормальные массо-ростовые показатели. Характерна гиперфагия с первых дней жизни, в дальнейшем возможно развитие агрессивности при ограничениях в поступлении пищи. Ожирение развивается с первого полугодия жизни. При осмотре обращает на себя внимание большое количество жира, как на туловище, так и на конечностях. Типично отсутствие полового развития (гипогонадотропный гипогонадизм). Часто выявляют гипоталамический ги-

потиреоз с высоким ТТГ (бионеактивным). Уровень свободного Т4 обычно в пределах нормы. Наблюдается высокая детская смертность на фоне инфекционных заболеваний по причине иммунодефицита (дефект количества и функции Т-клеток). Характерна также гиперинсулинемия, низкий уровень лептина. Введение рекомбинантного лептина компенсирует его отсутствие — снижается гиперфагия, уменьшается ожирение, улучшается иммунная регуляция.

Дефицит рецептора лептина (LEPR) — также имеет аутосомно-рецессивное наследование, имеет схожесть с клиникой дефицита лептина. Однако при дефекте LEPR признаки менее выражены, чем при LEP, и гипотиреоз редок. Диагноз подтверждают высокий уровень лептина и умеренная гиперинсулинемия. Лечение отсутствует.

Мутация гена проопиомеланокортина (POMC) — аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся дефектом анорексигенного действия меланокортина (меланоцитостимулирующего гормона = МСГ). Лептин, проникая в вентромедиальные ядра гипоталамуса, стимулирует продукцию ПОМК (проопиомеланокортина). Из ПОМК после протеолитического расщепления освобождаются α , β , и γ -меланокортины, проводники гормонального сигнала лептина. МСГ взаимодействует на постсинаптической мембране нейронов с рецепторами MC3 Р и MC4 Р и вызывает у животных и человека снижение чувства голода, активирует использование жиров в энергетическом обмене и тормозит избыточное накопление жировых запасов (Панков Ю. А. 2010). ПОМК является также предшественником АКТГ, поэтому при дефиците ПОМК развивается вторичная надпочечниковая недостаточность и, как следствие, возможны гипогликемии. Из-за отсутствия действия меланокортина на его рецепторы в коже, возможны ее бледность и рыжий цвет волос (у европейцев). Может сопутствовать гипогонадотропный гипогонадизм. Подтверждает диагноз низкое содержание АКТГ и кортизола с ран-

него возраста. Несмотря на дефицит кортизола, еще до начала заместительной терапии присутствуют гиперфагия и прогрессирующее с первых лет жизни ожирение. Возможны частые инфекционные заболевания и ранний летальный исход.

Мутация прогормона конвертазы 1 (PCSK1) — наследуется аутосомно-рецессивно. Фермент конвертаза прогормона 1 (КП 1) расщепляет прогормоны. Мутации в этом ферменте приводят к нарушению синтеза многих прогормонов, например проинсулина, прегонадотропин-рилизинг-гормона, проглюкагона и ПОМК. Несспособность расщеплять ПОМК является наиболее вероятным механизмом развития ожирения у таких пациентов. КП 1 расщепляет множество других нейропептидов в гипоталамусе, включая глюкогоноподобный пептид, который влияет на пищевое поведение. Характерны выраженная гипопроинсулинемия, гипоинсулинемия, гипокортизолемия. Типичны рано возникающее ожирение, гиперфагия, гипогонадотропный гипогонадизм, нарушение толерантности к глюкозе с эпизодами пост-прандиальной гипогликемии, гипокортизолемия. Часто сопутствует диарея, что указывает на возможную роль данного гормона в энтероэндокринной системе клеток. Повышен уровень прогастрина и проглюкагона.

Мутация гена рецептора 4 R-меланокортина (MC4R) — передается аутосомно-доминантно. Меланокортины, как проводники сигналов лептина, осуществляют действие через связывание с рецепторами MC4 R. Мутации в гене MC4 R также вызывают ожирение, хотя степень его выраженности несколько ниже, чем при лептиновой недостаточности. Характерны полифагия, равномерное быстрое увеличение массы как жировой, так и мышечной и костной ткани, что в сочетании с высоким линейным ростом приводит к формированию фенотипа «человек-гора». Уровень лептина коррелирует с ИМТ. Типична гиперинсулинемия. С возрастом симптоматика смягчается. Взрослые носители мутации, страдающие ожирением, говорят о менее выраженном чувстве голода, у них менее выражена гиперинсулинемия, чем у детей с такой мутацией. Специфическая терапия на сегодняшний день отсутствует. Предполагают, что MC4R — наиболее частый генетический дефект (0,07% в популяции).

Идентифицировано >3 мутаций в гене LEP и серия мутаций в гене LEP, которые вызывают тяжелое ожирение у гомозигот. При парциальном дефиците LEP, LEPR также может развиться тяжелое ожирение, хотя физиологические функции у гетерозигот не нарушены. Более 20 мутаций выявлено в гене ПОМК и больше всего (свыше 60 мутаций) — в гене MC4 R. Они вызывают тяжелое ожирение у гомозигот,

а также часто ассоциируются с повышенным накоплением жировых запасов и ожирением у гетерозигот [11]. Гетерозиготная потеря PCSK1 клинически себя не проявляет.

Частичная недостаточность *BDNF*, *NTRK2*, *SIM1* сопровождается тяжелым ожирением с гиперфагией. Не описано полного дефицита у людей. Полный дефицит *BDNF* и *SIM1* летален у мышей, а дефицит *NTRK2* резко сокращает продолжительность жизни. Вероятно, полный дефицит этих генов у людей летален.

Для синдромов, включающих развитие ожирения, обычно характерна задержка умственного развития, признаки дисморфии [6]. Наиболее распространенными являются синдром Прадера–Вилли (1:25000) и синдром Барде–Бидля (1:60000).

Синдром Прадера–Вилли = НННО синдром (hypotonia, hypomentia, hypogonadismus, obesity). Описан швейцарскими педиатрами А. Прадер, Ш. Вилли в 1959 г. В настоящее время стала возможной молекулярная диагностика дефекта 15q11-q13 хромосомы (делеция, мутация, импринтинг, внутриутробная дисомия 15 хр.). Типичны слабые шевеления плода, гипотония и отставание в развитии в неонатальном периоде, слабость сосательного рефлекса после рождения (обычно зондовое вскармливание, при его отсутствии — развитие дистрофии). Спонтанное исчезновение гипотонии уже в первом полугодии жизни, восстановление сосательного рефлекса, а далее — гиперфагия. Таких детей можно отвлечь от еды, что предотвращает перекорм. Типичны ожирение с первых лет жизни, низкий рост, маленькие стопы и кисти, густая вязкая слюна, умственная отсталость, прожорливость. У мальчиков — гипоплазия полового члена, у девочек — гипоплазия больших и малых половых губ. Недавно выяснено, что наблюдаемые при данном синдроме дефицит СТГ, ГТГ обусловлены дефектами паравентрикулярного ядра гипоталамуса.

Синдром Барде–Бидля — ожирение, легкая умственная отсталость, дистрофия сетчатки, умственная неполноценность, дисморфия (полидактилия), может быть выявлен поликистоз почек (почечная недостаточность). Сопутствует гипогонадизм, возможны атрезия влагалища и другие пороки внутренних гениталий. В литературе описано 8 различных генетических дефектов.

Синдром Rohhadnet (Rapid onset Obesity Hypoventilation Hypothalamic Automatic Disregulation Neural Endocrinological Tumor). До двухлетнего возраста обычное развитие, далее снижение скорости роста и быстро прогрессирующее ожирение, респираторные нарушения (гиповентиляция, кардиореспираторные кризы, апноэ), круглое лицо.

Может сопровождаться умственным недоразвитием (аутизм), электролитными нарушениями (гипернатриемия в связи с гипоталамическими нарушениями электролитного обмена). После 7–8 лет характерны ганглионевромы (надпочечники, кишечник) [5].

Карпентер-синдром — краиносиностозы, возможны брахидаактилия или полидактилия, синдактилия, врожденный порок сердца, гипогонадизм.

Кохена-синдром (8q22-q23) — персистирующая гипотония, микроцефалия, недоразвитие верхней челюсти с выступающими передними зубами. Ожирение с 8–10 лет умеренное; ретинальная дистрофия.

Синдром Альстрема — характеризуется пигментной дегенерацией сетчатки, ожирением, прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью, дилатационной кардиомиопатией, нефропатией, ранним началом диабета 2 типа. Дети при рождении имеют нормальную массу тела, но на протяжении 1-го года жизни появляется ожирение. Практически с первых месяцев жизни наблюдаются нистагм, фотодисфория, ретинит, снижение центрального и периферического зрения. Задержка умственного развития описана у некоторых пациентов. Эти дети имеют трудности в обучении, восприятии и речевом развитии, задержку формирования моторных навыков. Возможны гипогонадотропный гипогонадизм, у девочек гирсутизм и поликистоз яичников, а в более позднем возрасте эндометриоз. Наружные половые органы сформированы правильно. Все пациенты с синдромом Альстрема не фертильны. Подтверждается мутация молекулярным методом у 20–45% пациентов. Ген картирован на 2 р.13.

Боресона-Форсмана-Лехмана (Xq26–27). С 6–7 лет умеренное ожирение, микроцефалия, большие уши, гипогонадизм, гинекомастия, сниженный интеллект.

Генетические исследования стремительно внедряются в медицинскую науку. GWAS (Genome-Wide Association Studies) — это путь идентификации болезней человека, новый путь изучения генетических расстройств, основанный на разделении генома на сотни, тысячи нуклеотидов, что помогает найти их определенную последовательность, характерную для конкретных наследственных заболеваний. Существует много неспецифических генов-пособников, которые могут быть включены в развитие ожирения и его осложнений. Недавние технологические возможности позволили идентифицировать различные генетические варианты, способствующие ожирению у взрослых и детей. Согласно данным последнего обновления в 2010 г. имеется уже 996 генов, ассоциированных с ожирением. Некоторые генетические особенности начинают проявляться при воздействии нерациональной диеты, низкой физической активности.

Для полигенных вариантов ожирения характерно: гены-кандидаты, генные соединения и генные ассоциации. Гены, образующие полигенную систему, в отдельности дают слабый эффект, лишь предопределяют тенденцию к избыточному накоплению жировой ткани, а степень проявления зависит от факторов внешней среды (Романцева Т.И., 2011). В литературе упоминают уже более чем о 20 генах-кандидатах (ACE, ADIPOQ, ADRB2, ADRB3, DRD2, FTO, GNB3, HTR2C, IL6, INS, LDLR, LEP, LEPR, LIPE, MC4R, NR3C1, PPARG, RETN, TNFA, UCP1, UCP2, UCP3, and VDR). Первая такая ассоциация у взрослых уточнена в 2007 г. Frayling et al. — это FTO (Fatmas and obessity associated) — фактор полигенного ожирения в Европейской популяции. Найдена высокая ассоциация FTO и ожирения, СД 2 типа в Великобритании. Взрослые, гомозиготные по FTO-гену (16q12.2), часто имеют ожирение. Такая ассоциация исчезает, если присутствует регулярная физическая нагрузка, эквивалентная 3–4 часам оживленной прогулки.

Описаны и другие локусы — TMEM18, GNPDA2, KCTD15, NEGR1, BDNF, ETV5, MTCH2, and SH2B1. Считают, что для детского ожирения имеют значение FTO, MC4R, TMEM18, GNPDA2, NEGR1, KCTD15, ETV5. Найдки подтвердили давно известное наблюдение: риск ожирения в 2,5 раза выше, если один из родителей с ожирением, в 10 раз, если оба родителя, по сравнению с тем, если бы родители не имели ожирения.

В последние годы было показано, что генетические различия могут быть обусловлены потерей дупликатурных сегментов хромосом, называемых copy number variants (CNVs) или структурными вариантами. CNVs способствует генетической предрасположенности к ожирению человека. Выпадения в регионе p11.2 на 16 хромосоме описывают у 0,5–0,7% индивидов с тяжелым ожирением. Здесь расположено около 30 генов. CNVs находят у полных, но не у худых людей. Аналогичная утрата ENPP1 гена ингибитирует сигнал инсулинового рецептора, что ассоциируется с умеренным и тяжелым ожирением, СД 2 типа. Ген TBC1D1 (4p15-p14) отвечает за синтез протеина, который влияет на процессы адипогенеза, сигналы инсулина и использование липидов в скелетной мускулатуре, его потеря сопровождает тяжелые семейные формы ожирения у женщин.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Действительно, ранее данный синдром рассматривался в контексте приобретенных нарушений обмена веществ и неправильного образа жизни.

Пристальное внимание исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов метаболического синдрома, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами синдрома. Выявлены этнические особенности предрасположенности к развитию метаболического синдрома, что подтверждает роль генетических факторов. Имеются сообщения об ассоциации метаболического синдрома с полиморфизмом некоторых генов, продукты которых контролируют адипогенез, воспалительный процесс, углеводный и липидный обмен [2, 15]. В основе генетической составляющей МС лежит сочетанный характер полиморфизма целого ряда генов (табл. 2).

Мутации генов в сочетании с резистентностью к инсулину неодинаково проявляют себя в различных популяциях в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности их носителей. Гены PPAR G2, KCJ11, TCF7L2 и продукты их экспрессии играют важную роль в углеводном гомеостазе. Генетические различия в любом из этих генов могут

изменять черты метаболического синдрома. В настоящий момент установлено, что риск развития метаболического синдрома в русской популяции связан с носительством аллеля Pro полиморфного маркера Pro12A1a гена PPARG2 и аллеля G полиморфного маркера G/T гена TCF7L2. Аллель A1a полиморфного маркера Pro12A1a гена PPARG2 и аллель T, наоборот, ассоциированы с пониженным риском развития синдрома. В русской популяции отсутствует ассоциация полиморфного маркера Gly1OLys гена KCNJ11 с метаболическим синдромом. Полиморфные маркеры Pro12A1a гена PPARG2 и G/T гена TCF7L2 имеют определяющее значение в формировании кластера составляющих метаболического синдрома, носительство генотипа Pro/Pro полиморфного маркера Pro12A1a гена PPARG2 взаимосвязано с основным компонентом синдрома — абдоминальным ожирением; носительство генотипа G/G полиморфного маркера G/T гена TCF7L2 — со снижением чувствительности тканей к инсулину [8]. Атерогенные изменения липидного спектра крови у больных метаболическим синдромом ассоцииру-

Гены, ассоциированные с развитием МС

Таблица 2

Признаки МС	Гены
Абдоминальное ожирение	NPY, AgRP, α MSH и CART, MC4R, лептина, рецептора лептина, POMC, PC1, рецепторов меланокортина, адипонектина, PPAR γ , TNF- α , фратаксина, глюкагона, грелина
Генетически обусловленная ИР	Ген субстрата инсулинового рецептора (SIRP-1) в 19 хромосоме Ген пострецепторной полигормональной резистентности в хромосоме 15q Ген гликогенсинтетазы (19q13) Ген гормончувствительной липазы Ген β 3-адренорецепторов Об-ген (лептина) Ген TNF- α (tumor necrosis factor α) Ген адипонектина в хромосоме 3q и др.
Гипертриглицеридемия	UCP1, LPL, β 2- и β 3-адренорецепторов, FATP1, apo CIII, apo AV, CETP
Повышение уровня ЛПНП	LPL, apo AV, SR-BI, ABCA1, CETP
Артериальная гипертензия	AGT, ACE, UCP2, α -аддукцина, альдостеронсингтетазы, рецепторов ATII, трансформирующего фактора роста 1, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, липопротеидной липазы, эндотелиальной NO-синтетазы, простатиленовой синтетазы, соматотропного гормона, панкреатической фосфолипазы, SA-ген, рецепторов глюкокортикоидов, инсулина, α 2- и β 2-адренергических рецепторов, рецепторов дофамина 1 α
Свертывающая система крови	Ген тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa А вариант G-455A полиморфизма гена фибриноген 4G аллель 4G/5G полиморфизма гена ИАП1

Примечания: ЛПНП — липопротеины низкой плотности; NPY — нейропептид Y; AgRP — гомолог агут-связанного белка; α MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) — α -меланоцитстимулирующий гормон; CART — кокайн-и амфетаминрегулируемые транскрипты; MC4R — рецептор MSH; POMC — проопиомеланокортина; PC1 — прогормон конвертазы 1; PPAR γ — пероксисомальный пролифератор активированных рецепторов γ типа; TNF- α (tumor necrosis factor α) — фактор некроза опухолей α ; UCP (uncoupling protein) — белок, разоблащающий окислительное фосфорилирование; LPL (lipoprotein lipase) — липопротеинлипаза; apo — аполипопротеин; CETP (cholesterol-ester transfer protein) — белок-переносчик эфиров холестерина; SR-BI — скавенджер рецептор класса B тип 1; ABCA1 (ATP binding cassette A1 transporter) — АТФ-связывающий кассетный A1 транспортер; AGT (angiotensinogen) — ангиотензиноген; ACE (angiotensin converting enzyme) — ангиотензинпревращающий фермент; ATII — ангиотензин II

ются с носительством генотипа G/G полиморфного маркера G/T гена TCF7L2, а также генотипа Pro/Pro полиморфного маркера Pro12A1a гена PPARG2.

Изучение генетических факторов, обуславливающих развитие ИР, также показало ее полигенный характер. В развитии нарушений чувствительности к инсулину могут иметь значение мутации генов, указанные в таблице 2, а также ген гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и UCP-1 ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранный концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани и др.).

Миняйлова Н. Н. (2012) среди возможных факторов риска развития ожирения в Кузбасском регионе указывает на 4 антигена гистосовместимости HLA A3, A11, A28, B5. Возможными антигенами резистентности к ожирению предполагают HLA A24 и B 15.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ МС

В 40–50% генетическая предрасположенность реализуется проявлением МС в результате хронического переедания, «быстрого питания» (fast food) и гиподинамического образа жизни. Причем гиподинамиия является более существенным фактором риска, чем переедание.

Накапливаются наблюдения и экспериментальные модели на животных о том, что немаловажное значение в развитии ожирения имеют инфекционные заболевания, в частности, адено-вирусная инфекция (Ad-36), перенесенная в период детского возраста. Предполагают, что этот или другие гипотетические вирусы или микроорганизмы могут быть инструментом в построении жировой ткани, а также инициировать ее воспаление. Пока нельзя утверждать, что ожирение является результатом инфекции, но возможно кумулятивное действие пищевых излишеств и некоторых видов микроорганизмов. Действие вируса, по-видимому, реализуется в жировой ткани, где он ускоряет образование зрелых адипоцитов и нарушает их чувствительность к инсулину. Этот механизм, а также активация ферментов синтеза липидов могут лежать в основе стимуляции ожирения [13]. Возможно, имеется сходство действия микроорганизмов и избытка пищи: оба фактора активируют врожденную иммунную систему, повышают выделение энергетических субстратов и вызывают воспалительный процесс.

Все больше становится известно о влиянии факторов окружающей среды на гены. Еще в 1942 г. C. Waddington был предложен термин *эпигенетика* для обозначения взаимодействия генов с окружающей средой. Возможные механизмы влияния — это изменение ДНК-метилирования, ковалентной модификации состояния белков и укладки хроматина. Влияя через указанные процессы на гены, окружающие факторы меняют истинный генотип, подстраивая под необходимый уровень экспрессии генов в разные периоды жизни плода и человека [12]. Эпигенетические особенности ДНК, сформировавшиеся под влиянием внешних факторов, и ассоциированный фенотип, могут передаваться по наследству с полной (100%) пенетрантностью. В отличие от генетической информации, эпигенетические изменения могут воспроизвестись в течение не более 3–4 поколений, затем при отсутствии индуцировавшего их стимула, исчезают. К числу важнейших внешних факторов, влияющих на эпигеном, относятся особенности питания, токсины, стресс, гипоксия, ионизирующее излучение, уровень физической активности и др. Наиболее чувствителен к подобным воздействиям внутриутробный период (особенно периконцептуальный, охватывающий 2 месяца после зачатия) и первые 3 месяца жизни. Во время раннего эмбриогенеза геном удаляет большую (но не полную) версию генетических модификаций, полученных от предыдущих поколений, в дальнейшем происходит репрограммирование.

Именно таким образом питание матери может привести к эпигенетическим изменениям в метаболическом контроле генов у плода, изменяя метилирование ДНК, повреждая центральные регулирующие механизмы энергообмена, а также влиять на экспрессию генов плода. Нарушение питания матери или плацентарные проблемы программируют «экономный фенотип» с целью максимальной адаптации потомства в условиях дефицита энергоснабжения. В неонатальном периоде у обычных мышей, подвергшихся внутриутробному дефициту питания, наблюдается преждевременный подъем уровня лептина. Материнское ожирение приводит к повышению уровня лептина и нейропептида-У, уменьшению концентрации ПОМК у потомства в неонатальном периоде. Эти воздействия уже в период внутриутробной жизни плода и имеют важную роль в развитии ожирения, СД 2 типа и МС у потомства. Как внутриутробное ожирение, так и внутриутробное голодание приводят к ожирению вследствие схожих механизмов на уровне ЦНС. Таким образом, особенности питания бабушек через эпигенетические механизмы могут оказывать действие на здоровье будущих поколений (что показано на мышах).

В последнее время начали обсуждать вопрос, что одной из важнейших причин эпидемии ожирения может быть воздействие эндокринных разрушителей (ЭР). ЭР — это экзогенные субстанции, которые вмешиваются в процессы синтеза, секреции, транспорта, метаболизма, связывания либо элиминации гормонов. Они могут воздействовать на ядерные рецепторы PPAR- γ , могут взаимодействовать с неядерными рецепторами, рецепторами нейротрансмиттеров, ферментами, вовлеченными в метаболизм и биосинтез стероидов. Группа молекул, идентифицированных как ЭР, чрезвычайно гетерогенна, включает химические вещества, использующиеся в промышленности, и их побочные продукты (диоксины, полихлорированные бисфениды и др., фунгициды, фармацевтические препараты). ЭР входят в состав многих бытовых предметов, в первую очередь пластиковых упаковок (в том числе пищевых), присутствуют в строительных и отделочных материалах, выбросах промышленных предприятий и автотранспорта, моющих средствах, косметике, водопроводной воде и др. Многие ЭР могут воздействовать на эпигеном. Бисфенол также является слабым эндокринным разрушителем, мимикируя как эстроген, и может приводить к дефектам при пренатальном воздействии, нарушая функцию дофаминергических рецепторов. Особенно чувствительны к нему плоды и маленькие дети, получая риск нарушения развития мозга, поведенческие и иммунные расстройства, ожирение (Bisphenol A, Wikipedia). Возможно, бисфенол А подавляет ДНК-метилирование, что связывают с эпигенетическими изменениями генома. Высокое содержание полихлорированных бисфенолов в пренатальном периоде было ассоциировано с повышением ИМТ у подростков, контакт с гексахлорбензолом в период беременности — с избыточной массой тела у детей в возрасте 6 лет. Бисфенол А входит в состав пластиковых бутылок (в том числе для новорожденных), пластиковых пищевых контейнеров, консервных банок, упаковок для молока и соков, в медицинское и стоматологическое оборудование, зубные пломбы, контактные линзы. Ряд концернов уже отказались от использования пластиковых бутылок в связи с возможным вредным влиянием их на здоровье.

Чем более выражено ожирение, тем сложнее борьба с лишним весом и его осложнениями. Когда же надо действовать? Несомненно, появление избыточной массы тела у ребенка требует анализа его причин педиатром и эндокринологом, составления программы реабилитации такого пациента. Первостепенное значение должно быть уделено особенностям питания и двигательной активности. Однако,

большое внимание данной проблеме должно быть уделено уже в перинатальном периоде. Неблагоприятные факторы, способствующие ожирению, могут начинать свое действие еще внутриутробно [1]. Считается, что материнские нарушения метаболизма (при диабете, в том числе гестационном, при ожирении) могут оказывать влияние на внутриутробное развитие плода. Доказано также, что как низкий, так и избыточный, по отношению к гестационному сроку, вес тела при рождении может служить фактором риска развития МС, СД 2 и АГ во взрослом возрасте. Важнейшими факторами, определяющими вероятность развития ожирения и МС, являются качество внутриутробного питания и характер вскармливания на первом году жизни. Еще в 1990–1991 годах D. J. Barker, C. N. Hales сделали предположение, что низкая масса тела при рождении является фактором высокого риска развития МС, предложив переименовать МС в синдром маленького ребенка. Нарушение внутриутробного питания у плода приводит к резкому снижению δ-6-десатураз в печени, необходимых для формирования полиненасыщенных жирных кислот, дефицит которых сопровождается усилением продукции фактора некроза опухолей α (tumor necrosis factor α=TNF-α) и обуславливает снижение продукции лептина и анандамидов. Низкий уровень анандамидов предeterminирует дефицитарность экспрессии канабиоидных рецепторов, индукция которых подавляет аппетит. На фоне прогрессирующего ожирения. Высокая концентрация TNF-α способствует развитию ожирения и инсулиновой резистентности (ИР).

Показано, что дефицит питательных веществ во внутриутробном периоде жизни или раннем детстве сопровождается снижением активности фактора транскрипции mtTFA и, как следствие, уменьшением концентрации митохондриальной ДНК (мтДНК). Недостаточный синтез мтДНК сохраняется в постнатальном периоде жизни достаточно продолжительное время. Дефицит содержания мтДНК приводит к ограничению синтеза полипептида митохондриального комплекса, 22 тРНК, 2 рРНК, дисфункции инсулиновой секреции β-клетками поджелудочной железы, ИР, усиливает экспрессию лептина в ядрах гипоталамуса и в дальнейшем приводит к ожирению.

Внутриутробная гипотрофия или увеличенная масса тела при рождении, искусственное вскармливание на первом году жизни, избыточное грудное вскармливание, быстрый набор массы тела, а далее повышенный показатель индекса массы тела (ИМТ) в детском возрасте предрасполагают к развитию ИР и являются факторами риска развития МС и диабета 2 типа в зрелом возрасте [4].

Быстрый набор массы тела в постнатальном периоде (обусловленный зачастую нерациональным вскармливанием и избытком белка в рационе) ассоциирован с риском развития метаболических нарушений [10]. Неутилизированные аминокислоты обладают инсулиностимулирующим эффектом, происходит ускорение роста и более интенсивные прибавки в массе. В случае голода в неонатальном периоде экспрессия лептина (адипокиновый фактор насыщения) и лептиновых рецепторов в гипоталамусе более высокая, что также может заявить о себе ожирением в более поздние сроки. Гиперлептинемия в сочетании с ИР относится к факторам риска развития МС.

При формировании группы высокого риска развития первичного метаболического синдрома в детском/подростковом возрасте следует оценивать наличие следующих факторов: висцеро-абдоминальное ожирение (согласно показателю окружности талии) у детей до 10-летнего возраста; дебют ожирения в раннем возрасте (до 3 лет); отягощенную наследственность по ожирению и ассоциированным с ИР и ГУ заболеваниям; массу тела при рождении ≤ 2500 г.; макросомию при рождении; носительство HLA-антител гистосовместимости A3 и A11 [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, развитие метаболического синдрома у детей с ожирением является фактором ранней инвалидизации и неблагоприятного прогноза для дальнейшей жизни. Для предотвращения развития МС требуется формирование групп риска среди детей и проведение обязательных профилактических мероприятий в данных группах.

Вмешательство в детское ожирение должно производиться как можно раньше, а в случае отягощенной наследственности или большого веса при рождении должны проводиться профилактические мероприятия.

В качестве профилактики ожирения и МС рекомендуется грудное вскармливание на первом году жизни, рациональный выбор продуктов питания, соответствующий возрасту ребенка, и обязательную физическую нагрузку. Диета должна предупреждать развитие избыточной массы тела, что предотвратит развитие ИР и МС.

Для более четкого формирования групп высокого риска в будущем рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования с целью контролем наиболее часто встречающихся в популяции аллелей генов, предрасполагающих к развитию метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балыкова Л.А., Солдатов О.М. и соавт. Метаболический синдром у детей и подростков. – СПб., 2010, № 3. – С. 127–134.
2. Бирюкова Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома. Авт. дис... докт. – М., 2009. – 40 с.
3. Бокова Т., Урсова Н. Состояние гепатобилиарной системы у детей с ожирением и метаболическим синдромом // Врач. – 2011. – № 1. – С. 59–61.
4. Витебская А.В. Влияние перинатальных факторов на развитие ожирения во взрослом возрасте // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 1. – С. 11–13.
5. Карева М.А., Журтова И.Б. Синдром Rohhadnet // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 61–66.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. – М., Практика. – 1996.
7. Кузьмина-Крутицкая С.Р. Метаболический синдром у женщин: Авт. дис... канд. – СПб., 2011. – 17 с.
8. Махрова И.А. Наследственная предрасположенность к метаболическому синдрому: Автореферат дис... канд. – СПб., 2011. – 17 с.
9. Миняйлова Н.Н. Клинико-метаболические аспекты диагностики ожирения и его различных форм у детей и подростков: Автореферат дис... докт. – Томск, 2012. – 45 с.
10. Нетребенко О.К. Программирование питанием: рацион беременной женщины и здоровье потомства. – СПб., 2012, № 5. – С. 49–57.
11. Панков Ю.А. Лептин и его медиаторы в регуляции жирового обмена // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 3–9.
12. Романцева Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 5–19.
13. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение – новое инфекционное заболевание? (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 5. – С. 63–69.
14. Choquet H., Meyre D. Molecular Basis of Obesity: Current Status and Future Prospects. – Curr. Genomics. – 2011. – 12(3). – P. 154–168.
15. Farooq S., ORahilly S. Genetics of obesity in humans. Endocrine. – Reviews. – 2006. – 27(7). – P. 710–718.

GENETIC AND EPIGENETIC ASPECTS OF OBESITY AND METABOLIC SYNDROME IN CHILD

Tyrtova L.V., Parshina N.V., Skobeleva K.V.

◆ **Resume.** In a review article analyzes the role of heredity in the occurrence of obesity and metabolic syndrome. Debut of hyperphagia and severe obesity from early childhood are

typical for monogenic forms and syndromes. Many nonspecific candidate-genes in combination form a polygenic basis for the accumulation of excess body fat, especially under the influence of irrational diet and low physical activity. Examined the role of epigenetic factors in the individual genetic variants in fetus, predisposing to obesity and metabolic syndrome after birth. Discuss the possibilities of early prevention of obesity and metabolic syndrome.

◆ **Key words:** obesity; metabolic syndrome; genetics; epigenetics; prevention.

◆ Информация об авторах

Тыртова Людмила Викторовна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

Tyrtova Ludmila Viktorovna – MD, PhD, Dr.Med.Sci. Professor, Dept. of Polyclinical Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

Паршина Наталья Васильевна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: duvip@yandex.ru.

Parshina Natalja Vladimirovna – MD, PhD, Associate Prof., Dept. of Polyclinical Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: duvip@yandex.ru.

Скобелева Кристина Владимировна – клинический ординатор кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: keleos_solitary@mail.ru.

Skobeleva Kristina Vladimirovna – Department resident doctor, Dept. of Polyclinical Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: keleos_solitary@mail.ru.