

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616-053.2-008-056.527:612.015.6:577.161.2 (043.5)

**МИХНО**  
**Анна Григорьевна**

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ  
С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2022

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Солнцева Анжелика Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», заведующий кафедрой детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Строгий Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Парамонова Нэлла Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 14 декабря 2022 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел.: 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан \_\_\_\_ ноября 2022 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.18.01,  
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире отмечается прогрессирующий рост избыточной массы тела и ожирения у детей [ВОЗ, 2022]. При сохранении нынешней тенденции к 2025 году количество пациентов детского возраста с ожирением превысит число сверстников с дефицитом массы тела [ВОЗ, 2022]. Ожирение у детей рассматривается как серьезная проблема здравоохранения в масштабах неинфекционной эпидемии, ведущая к значительным экономическим затратам со стороны общества в будущем [Pérez-Bravo F., 2021]. Медицинская значимость проблемы обусловлена кратковременным и долговременным отрицательным влиянием на физическое здоровье ребенка [WOF, 2022]. Детское ожирение связано с развитием тяжелых сопутствующих осложнений (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия) [Fassio A. et al., 2018; Bisaccia M. et al., 2019; Rinonapoli G. et al., 2021].

В настоящее время активно обсуждается связь витамина D с формированием избыточной массы тела [Pollock N. K. et al., 2015; Gangloff A. et al., 2016; Пашенцева А. В. и соавт., 2017] и метаболического синдрома у взрослых и детей [Солянова Н. А. и соавт., 2015; Borel P. et al., 2015; Stokic E. et al., 2015; Дедов И. И. и соавт., 2018]. Витамин D превращается в организме в активный метаболит, который вместе с регулирующим действием на обмен кальция обладает рядом других значимых биологических функций [Maffeis C. et al., 2018; Ruiz-Ojeda F. J. et al., 2018]. Значительный интерес вызывает изучение взаимосвязи полиморфизма гена рецептора витамина D (Vitamin D Receptor, VDR), концентрации 25(OH)D, изменения секреции инсулина и резистентности к нему, увеличения жировой массы [Pilz S. et al., 2012; Sheebanancy K. et al., 2018]. В ряде исследований отмечено влияние остеопротегерина (ОПГ) на развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и метаболических нарушений у взрослых [Pérez de Ciriza C. et al., 2015] и детей с ожирением [Zampetti S. et al., 2019]. ОПГ, наряду с витамином D, участвует во всех основных процессах, протекающих в костной ткани [Pérez de Ciriza C. et al., 2015]. Дефицит витамина D у пациентов с ожирением может привести к тяжелым нарушениям фосфорно-кальциевого обмена [Reinhard H. et al., 2011].

Все приведенные выше данные свидетельствуют об актуальности проблемы детского ожирения в Республике Беларусь и обуславливают необходимость выполнения научного исследования с целью определения факторов риска, метаболических и генетических особенностей формирования ожирения при дефиците витамина D у детей пубертатного возраста.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Работа выполнена в рамках программ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, научных исследований, проводимых учреждением образования «Белорусский государственный медицинский университет» в 2016–2018 гг. совместно с фондом фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларуси (договор М16-003 от 20.05.2016 г.) по теме «Ожирение и содержание кальция, фосфора и витамина D в сыворотке крови у детей», утвержденной Государственным центром регистрации НИР ОКР (№ регистрации 20163184 от 15.08.2016).

Тема диссертации соответствует приоритетному профилактическому направлению охраны материнства и детства, определенному Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 гг., 2021–2025 гг.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** прогнозирование ожирения у детей пубертатного возраста на основании оценки параметров композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани, витамина D и полиморфизма гена его рецептора, дополнительных метаболических маркеров.

Для реализации поставленной цели определены **задачи:**

1. Оценить роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D в формировании избыточной массы тела у детей с ожирением.
2. Выявить особенности антропометрического статуса, параметров композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани (МПК) у детей пубертатного возраста с ожирением в зависимости от пола и формы заболевания.
3. Исследовать уровень 25(OH)D и определить его взаимосвязь с дополнительными метаболическими маркерами (фосфорно-кальциевого обмена, ОПГ, лептина, адипонектина, инсулина, паратиреоидного гормона (ПТГ)) и параметрами антропометрии, композиционного состава тела и МПК у детей с разными формами ожирения.
4. Разработать и обосновать метод определения морбидного ожирения (МО) у пациентов с его алиментарной формой в зависимости от уровня витамина D.

**Объект исследования:** 221 ребенок (129 мальчиков и 92 девочки) пубертатного возраста (II–V стадия полового развития по Таннеру) с разными формами ожирения (алиментарное, морбидное), 84 ребенка контрольной группы (45 мальчиков и 39 девочек).

**Предмет исследования:** клинические проявления; анамнестические данные (масса тела и рост при рождении; срок гестации; наличие ожирения,

нарушений углеводного обмена, кардиоваскулярной патологии у родственников первой и второй линии родства); состояние количественных и качественных параметров антропометрии, композиционного состава тела и МПК; показатели метаболического и гормонального статуса, распределения частот полиморфных генотипов гена VDR.

### **Научная новизна**

Впервые у детей с ожирением установлены особенности распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов *ApaI* (A/a), *TaqI* (T/t), *BsmI* (B/b), *FokI* (F/f) гена VDR и их взаимосвязь с метаболическими параметрами. Выявлено снижение уровня 25(OH)D у детей с ожирением с гетерозиготными генотипами Aa *ApaI*, Tt *TaqI*, Bb *BsmI* и гомозиготным генотипом FF *FokI* гена VDR.

Новыми являются данные по комплексной оценке связи уровня 25(OH)D с гормональными показателями (адипонектин, лептин, ОПГ, ПТГ), параметрами антропометрического статуса и композиционного состава тела, МПК у детей пубертатного возраста с ожирением в зависимости от пола и формы заболевания.

У детей пубертатного возраста с ожирением установлено уменьшение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, более выраженное при морбидной форме заболевания вне зависимости от пола.

Впервые у детей с разными формами ожирения выявлено статистически значимое повышение концентрации ОПГ при дефиците и недостатке витамина D, при отсутствии отличий в зависимости от показателей индекса массы тела (ИМТ), при нормальном уровне витамина D.

Разработан метод определения вероятности развития МО у детей с алиментарной формой заболевания в зависимости от уровня витамина D.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Особенности распределения частот генотипов по полиморфным локусам *BsmI*, *FokI*, *ApaI* и *TaqI* гена рецептора витамина D являются предикторами формирования избыточной массы тела, метаболических и гормональных нарушений в детском возрасте. Снижение уровня 25(OH)D у детей с ожирением связано с гетерозиготными и гомозиготным генотипами локусов *ApaI* (A/a), *TaqI* (T/t), *BsmI* (B/b) и *FokI* (F/f) гена VDR.

2. Клинические проявления ожирения у детей пубертатного возраста определяются изменениями количественных и качественных параметров антропометрического статуса, композиционного состава тела, МПК, прогрессирующим дисбалансом метаболических показателей, включая уровни 25(OH)D, ОПГ, ПТГ, лептина и адипонектина, которые имеют статистически значимые различия по полу и форме заболевания.

3. Уменьшение концентрации 25(OH)D  $<20$  нг/мл в сыворотке крови более выражено при морбидной форме заболевания вне зависимости от пола. У детей пубертатного возраста с разными формами ожирения определяется рост содержания ОПГ в сыворотке крови при дефиците и недостатке витамина D, при отсутствии отличий при нормальном уровне 25(OH)D.

4. Разработанная нами прогностическая модель, основанная на оценке уровня 25(OH)D в сыворотке крови, позволяет определить вероятность развития у детей с алиментарным ожирением (АО) морбидной формы заболевания.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Совместно с научным руководителем сформулирована цель и задачи, осуществлен выбор объекта, предмета и методов. Соискателем самостоятельно реализован патентно-информационный поиск с анализом современных данных литературы по теме диссертационной работы. Автором проведен отбор участников исследования и получено информированное согласие родителей пациентов, выполнен комплекс обследований, включая сбор анамнеза, антропометрических показателей, оформление документации, создание компьютерной базы данных детей с разными формами ожирения и группы контроля.

Совместно с сотрудниками кабинета денситометрии государственного учреждения «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» проведено исследование композиционного состава тела и МПК методом двойной рентгеновской абсорбциометрии. В лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси» (исполнитель: канд. биол. наук Е. А. Аксенова) выполнено генотипирование по полиморфным локусам гена рецептора витамина D, личный вклад соискателя – 80%. В ходе работы сформированы модели развития МО у детей с АО с использованием метода логистической регрессии (консультант: канд. физ.-мат. наук, профессор кафедры информационных технологий в образовании государственного учреждения образования «Республиканский институт высшей школы» Е. М. Зайцева), личный вклад соискателя – 90%.

Личное участие соискателя в публикациях – 90%. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в организации и проведении отдельных исследований. По теме диссертации разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению, личный вклад соискателя – 80%. По результатам клинического исследования оформлен патент на изобретение, степень участия диссертанта – 80%.

## **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований диссертации докладывались на международных мероприятиях: III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2017); ежегодных Европейских конгрессах детских эндокринологов (Барселона, 2015; Афины, 2018; on-line, 2021); ежегодных Европейских эндокринологических конгрессах (Лиссабон, 2017; Лион, 2019; on-line, 2020); IV республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Современные достижения молодых ученых в медицине 2017» УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Гродно, 2017); республиканских научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2015, 2020, 2021); научных сессиях УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2015, 2016, 2019–2022); международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2021).

Результаты исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения и в учебный процесс учреждений образования Республики Беларусь, что подтверждено 8 актами внедрения.

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 8 статей (3,0 авторских листа), в том числе 1 (0,35 авторского листа) – в моноавторстве, в рецензируемых научных журналах, соответствующих п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоений ученых званий в Республике Беларусь; 11 статей в материалах конференций, конгрессов (1,25 авторского листа); 17 публикаций в сборниках тезисов докладов (1,28 авторского листа); утверждена 1 инструкция по применению; получен 1 патент на объект интеллектуальной собственности.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 126 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, в которую входят аналитический обзор научной литературы, глава с клинической характеристикой обследуемых пациентов и описанием методов исследования, 3 главы основных результатов исследования, заключения, библиографического списка использованных источников (189 научных работ (15 страниц)) и списка публикаций соискателя (38 работ), 4 приложений (12 страниц). В диссертации содержится 26 таблиц и 3 рисунка (25 страниц).

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материалы и методы исследования

Диссертация выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет» на базе амбулаторного отделения городского детского эндокринологического центра и педиатрического отделения № 3 (для эндокринологических больных) УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска, кабинета денситометрии ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси» в период с 2015 по 2021 гг.

**Дизайн исследования.** В ходе выполнения диссертационной работы проведено клиническое с одномоментными разделами контролируемое исследование по установлению роли генетического полиморфизма гена рецептора витамина D, гормональных и биохимических параметров, показателей антропометрии и композиционного состава тела, состояния МПК в развитии ожирения у детей пубертатного возраста.

В клинический раздел работы включена исследуемая группа, состоящая из 221 ребенка с разными формами ожирения (АО, МО) в возрасте от 9,6 до 17,9 лет: 129 мальчиков (М) (ИМТ  $31,68 \pm 4,67$  кг/м<sup>2</sup>, возраст  $14,26 \pm 2,04$  лет) и 92 девочки (Д) (ИМТ  $31,30 \pm 4,65$  кг/м<sup>2</sup>, возраст  $14,43 \pm 2,49$  лет). В зависимости от показателей ИМТ выделены подгруппы: 159 пациентов (98 мальчиков / 61 девочка) с МО (ИМТ  $32,95 \pm 4,61$  кг/м<sup>2</sup>, возраст  $14,16 \pm 2,28$  лет); 62 пациента (31 мальчик / 31 девочка) с АО (ИМТ  $27,86 \pm 2,04$  кг/м<sup>2</sup>, возраст  $14,77 \pm 2,05$  лет). *Критерии включения:* пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), наличие АО (ИМТ 95–99-й перцентиль для пола и возраста) или МО (ИМТ более 99-го перцентиль для пола и возраста). *Критерии исключения:* наличие других форм ожирения или сопутствующих заболеваний и состояний, ассоциированных с ожирением; препубертат (I стадия по Таннеру); инсоляция в зимний период; прием витамина D; отказ родителей от участия в исследовании.

Группу контроля составили 84 пациента (45 мальчиков / 39 девочек) (ИМТ  $20,09 \pm 2,21$  кг/м<sup>2</sup>, возраст  $14,29 \pm 2,75$  лет) соответствующих стадий полового развития по Таннеру. *Критерии включения:* пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), нормальная масса тела (ИМТ 5–84-й перцентиль для возраста и пола). *Критерии исключения:* наличие эндокринных заболеваний, хронических заболеваний со стойким нарушением функции внутренних органов; препубертат (I стадия по Таннеру); инсоляция в зимний период; прием витамина D; отказ родителей от участия в исследовании.

Группы детей с разными формами ожирения и с нормальной массой тела были сопоставимы по полу ( $\chi^2=0,572$ ;  $p=0,45$ ) и возрасту ( $p=0,779$ ).

Исследование включало разделы, представленные в таблице 1.



Таблица 1. – Разделы выполненного диссертационного исследования

Вид исследования	Количество пациентов
Одномоментное исследование показателей метаболического и гормонального статусов, включая определение 25(OH)D, лептина, адипонектина, ПТГ, ОПГ	– 62 ребенка с АО – 159 детей с МО – 84 ребенка с нормальной массой тела
Одномоментное исследование по полиморфным аллелям <i>ApaI</i> (A/a), <i>TaqI</i> (T/t), <i>BsmI</i> (B/b), <i>FokI</i> (F/f) гена рецептора витамина D	– 40 детей с ожирением – 72 ребенка с нормальной массой тела
Одномоментное сравнительное исследование композиционного состава тела и общей минерализации костной ткани	– 36 детей с АО – 85 детей с МО – 50 детей с нормальной массой тела

**Методы исследования.** Определение биохимических и гормональных параметров проведено на базе клиничко-диагностических лабораторий: УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска (зав. гормональной лабораторией Е. И. Дашкевич), УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска (зав. клиничко-диагностической лабораторией Е. В. Кильчевская).

Выполнено определение основных показателей липидного обмена (общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)) ферментативным методом с помощью наборов реагентов фирмы «Olympus Life» (Германия) на биохимическом анализаторе Olympus AU 400 (Япония). Концентрацию кальция общего ( $Ca_{\text{общ}}$ ), кальция ионизированного ( $Ca^{2+}$ ), магния общего ( $Mg_{\text{общ}}$ ), магния ионизированного ( $Mg^{2+}$ ), фосфора (P) устанавливали ионоселективным методом на биохимическом анализаторе Olympus AU 400 (Япония). Содержание мочевой кислоты и щелочной фосфатазы диагностировали наборами реагентов «Анализ+» (Россия), показатели печеночных ферментов с использованием наборов «Cormau» (Польша). Значения глюкозы в цельной крови исследовали ферментативным методом на автоматическом анализаторе «Biosen 5030» (Германия). Уровни гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) определяли в капиллярной крови реагентами «Tosoh Corporation» (Япония) на анализаторе HCL-723 G-X (Япония), референтный интервал 4,0–6,2%.

Показатели кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина свободного (Т4 св) в сыворотке крови изучали радиоиммунным методом при помощи наборов фирмы «ХОП ИБОХ НАНБ» с использованием гамма-счетчика STRATEC SR 300 производства Biomedical Systems AG (Германия). Концентрацию инсулина выявляли иммунорадиометрическим анализом (IRMA) (Immunotech, Чехия). 25(OH)D, адипонектин, ПТГ, ОПГ, С-пептид в сыворотке крови определяли при помощи наборов «DRG Diagnostics» (США) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Показатели лептина исследовали

с использованием иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA) наборов «DRG Diagnostics» (США) на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора «Fteomevo 75», «TECAN» Austria GmbH. Рассчитан индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR):  $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак}) / 22,5$ , где показатель глюкозы приводится в ммоль/л, показатель инсулина – в мкЕД/мл.

Генотипирование по полиморфным локусам гена рецептора витамина D (VDR): *ApaI* (A/a), *TaqI* (T/t), *BsmI* (B/b), *FokI* (F/f) проведено с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью линейных разрушаемых проб (TaqMan). Анализ результатов проводили в режиме реального времени с применением программного обеспечения для амплификатора CFX96 «Bio Rad CFX Manager TM».

У пациентов исследуемой и контрольной групп определяли показатели композиционного состава тела с расчетом общей жировой массы (ОЖМ) (кг, %), индекса жировой массы (ИЖМ):  $\text{ИЖМ} = \text{общая жировая масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$ ; показателей распределения: жировая масса верхних и нижних конечностей / жировая масса туловища (ВНК/Т), жировая масса нижних конечностей / общая жировая масса (НК/ОЖМ), жировая масса туловища / общая жировая масса (Т/ОЖМ), по абдоминальному (андроидному) (АР) и гиноидному (ГР) типам; коэффициента АР/ГР. Для оценки абсолютного минерального компонента кости учитывали общее содержание минералов кости (bone mineral content, ВМС) – Total ВМС, а также следующих областей: Arms ВМС – абсолютный минеральный компонент рук, Legs ВМС – абсолютный минеральный компонент ног, Android ВМС – абсолютный минеральный компонент андроидной области, Gynoid ВМС – абсолютный минеральный компонент гиноидной области, Trunk ВМС – абсолютный минеральный компонент туловища. МПК оценивали на основании двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) осевого скелета, рентгеновская нагрузка в одной проекции составляла 0,04 мЗв. В работе проводили исследование осевого скелета в области поясничного отдела позвоночника (L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>) и проксимального отдела бедра (шейка бедра – neck). Определяли параметры содержания минерального компонента кости: ВМС Arms (г/см<sup>2</sup>), ВМС Legs (г/см<sup>2</sup>), ВМС Trunk (г/см<sup>2</sup>), ВМС Ribs (г/см<sup>2</sup>), ВМС Pelvis (г/см<sup>2</sup>), ВМС Spine (г/см<sup>2</sup>), ВМС Total (г/см<sup>2</sup>), ВМС L<sub>1</sub> (г/см<sup>2</sup>), ВМС L<sub>2</sub> (г/см<sup>2</sup>), ВМС L<sub>3</sub> (г/см<sup>2</sup>), ВМС L<sub>4</sub> (г/см<sup>2</sup>), ВМС L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> (г/см<sup>2</sup>), ВМС правой шейки бедра (ПШБ) (г/см<sup>2</sup>), ВМС левой шейки бедра (ЛШБ) (г/см<sup>2</sup>), Z-критерий общий и Z-критерий L<sub>1</sub>, Z-критерий L<sub>2</sub>, Z-критерий L<sub>3</sub>, Z-критерий L<sub>4</sub>, Z-критерий L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>. Результат оценивали на основании абсолютных значений МПК (г/см<sup>2</sup>) и по Z-критерию (величина стандартного отклонения SD от среднего значения МПК здоровых лиц соответствующего возраста и пола). Для

количественной оценки МПК у обследованных пациентов с ожирением и контрольной группы использовали Z-критерий с верификацией показателей низкой костной массы при значении Z-критерия менее  $-2,0$ .

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Excel for Windows 2010-2016, Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 23 (№ лицензии 44W5806-D). Статистически значимыми принимали результаты при вероятности безошибочного прогноза более 95% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Роль полиморфизма гена рецептора витамина D в развитии детского ожирения.** У детей с ожирением отмечено преобладание генотипа TtAaBbff (20,5%) ( $p < 0,05$ ) и TtaabbFf (23,1%) ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой (5,9% и 6,9% соответственно). Генотип ttAABVff гена VDR, связанный с экспрессией менее активной формы рецептора витамина D, в контрольной выборке встречался чаще (9,7%), чем у детей с ожирением (2,6%). Установлены статистически значимые различия по частоте генотипов *ApaI* (A/a), *TaqI* (T/t), *BsmI* (B/b) гена VDR между детьми с ожирением и с нормальной массой тела. По полученным данным, у детей с ожирением реже встречались генотипы tt *TaqI* (T/t) ( $\chi^2=4,77$ ;  $p=0,029$ ), AA *ApaI* (A/a) ( $\chi^2=14,70$ ;  $p < 0,001$ ), BB *BsmI* (B/b) ( $\chi^2=9,78$ ;  $p=0,002$ ) и Ff *FokI* (F/f) ( $\chi^2=6,23$ ;  $p=0,013$ ) в сравнении с группой контроля.

У детей с ожирением с гетерозиготными генотипами Aa *ApaI* (A/a) ( $U=132,0$ ;  $p=0,033$ ), Tt *TaqI* (T/t) ( $U=105,0$ ;  $p=0,021$ ), Bb *BsmI* (B/b) ( $U=118$ ;  $p=0,004$ ) и с гомозиготным генотипом FF *FokI* (F/f) ( $U=33,0$ ;  $p=0,009$ ) гена VDR установлено статистически значимое снижение уровня 25(OH)D по сравнению со здоровыми детьми.

Отмечен рост значения HbA<sub>1c</sub> у пациентов с ожирением с генотипами TT ( $U=30,5$ ;  $p=0,001$ ), AA ( $U=35,5$ ;  $p=0,004$ ), aa ( $U=2,5$ ;  $p=0,007$ ), BB ( $U=3,0$ ;  $p=0,02$ ), bb ( $U=26,5$ ;  $p=0,005$ ), Ff ( $U=70,5$ ;  $p=0,004$ ) гена VDR в сравнении с группой контроля. Определено увеличение уровня инсулина у детей с ожирением при наличии генотипов полиморфного локуса *TaqI* (TT ( $U=67,0$ ;  $p < 0,001$ ), Tt ( $U=67,0$ ;  $p < 0,001$ ), tt ( $U=6,0$ ;  $p=0,009$ )), *ApaI* (AA ( $U=54,0$ ;  $p=0,001$ ), Aa ( $U=74,0$ ;  $p < 0,001$ ), aa ( $U=9,0$ ;  $p=0,001$ )), *BsmI* (Bb ( $U=101,0$ ;  $p < 0,001$ ), bb ( $U=24,0$ ;  $p < 0,001$ ), *FokI* FF ( $U=57,0$ ;  $p=0,01$ ), Ff ( $U=18,5$ ;  $p < 0,001$ ), ff ( $U=44,0$ ;  $p=0,02$ )) в сравнении со здоровыми сверстниками. Выявлен рост уровня С-пептида в исследуемой группе при полиморфном локусе *ApaI* (AA ( $U=52,0$ ;  $p=0,041$ ), Aa ( $U=38,0$ ;  $p=0,006$ ), aa ( $U=7,0$ ;  $p=0,04$ )), *BsmI* (Bb ( $U=48,0$ ;  $p=0,003$ ), bb ( $U=27,0$ ;  $p=0,012$ )) по сравнению с группой контроля. Зарегистрировано достоверное повышение НОМА-IR у детей с ожирением с генотипами полиморфного локуса *TaqI* (TT ( $U=69,0$ ;  $p < 0,001$ ), Tt ( $U=67,0$ ;

$p < 0,001$ ), *tt* ( $U=5,0$ ;  $p=0,007$ )), *ApaI* (AA ( $U=46,0$ ;  $p < 0,001$ ), Aa ( $U=82,0$ ;  $p < 0,001$ ), aa ( $U=7,0$ ;  $p=0,001$ )), *BsmI* (BB ( $U=22,0$ ;  $p=0,047$ ), Bb ( $U=103,0$ ;  $p < 0,001$ ), bb ( $U=23,0$ ;  $p < 0,001$ )), *FokI* (FF ( $U=54,0$ ;  $p=0,007$ ), Ff ( $U=20,0$ ;  $p < 0,001$ ), ff ( $U=41,0$ ;  $p=0,014$ )) в сравнении с детьми с нормальной массой тела.

Отмечено значимое увеличение концентрации лептина у детей с ожирением при полиморфном локусе *TaqI* (TT ( $U=3,0$ ;  $p < 0,001$ ) и Tt ( $U=2,0$ ;  $p < 0,001$ )), *ApaI* (AA ( $U=4,0$ ;  $p=0,004$ ), Aa ( $U=3,0$ ;  $p < 0,001$ ), aa ( $U=2,0$ ;  $p=0,003$ )), *BsmI* (BB ( $U=10,0$ ;  $p=0,026$ ), Bb ( $U=3,0$ ;  $p < 0,001$ ), bb ( $U=1,0$ ;  $p < 0,001$ )), *FokI* (FF ( $U=10,0$ ;  $p=0,001$ ), Ff ( $U=9,0$ ;  $p < 0,001$ ), ff ( $U=10,0$ ;  $p=0,003$ )) в сравнении со здоровыми сверстниками. Установлено статистически значимое повышение сывороточных показателей ОПГ у детей с ожирением при полиморфном локусе *TaqI* (Tt ( $U=32,0$ ;  $p=0,036$ )), *BsmI* (Bb ( $U=45,0$ ;  $p=0,016$ )), *FokI* (Ff ( $U=22,0$ ;  $p=0,01$ )) гена VDR по сравнению с контрольной группой. Выявлен рост уровня ПТГ у детей с ожирением при следующих генотипах полиморфного локуса *TaqI* (TT ( $U=80,0$ ;  $p=0,0009$ ), Tt ( $U=61,0$ ;  $p=0,047$ ) и *tt* ( $U=4,0$ ;  $p=0,011$ )), *ApaI* (AA ( $U=38,0$ ;  $p=0,003$ ), aa ( $U=6,0$ ;  $p=0,003$ )), *BsmI* (BB ( $U=4,0$ ;  $p=0,004$ ), bb ( $U=35,0$ ;  $p=0,002$ )), *FokI* (Ff ( $U=64,0$ ;  $p=0,002$ ), ff ( $U=17,0$ ;  $p=0,011$ )) гена VDR в сравнении с группой контроля.

**Оценка метаболических показателей в развитии разных форм ожирения у детей.** Нами отмечено статистически значимое уменьшение показателей адипонектина у девочек и мальчиков с МО (Д  $U_{МО-К}=122,0$ ;  $p < 0,001$ ; М  $U_{МО-К}=191,0$ ;  $p < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля, в отличие от пациентов с АО, у которых различий уровня данного гормона не выявлено. Зарегистрировано статистически значимое снижение уровней адипонектина у девочек с МО ( $U=79,0$ ;  $p=0,002$ ) в сравнении со сверстницами с АО. В подгруппе пациентов с АО у мальчиков в сравнении с девочками обнаружены более низкие показатели этого гормона ( $U=58,5$ ;  $p=0,017$ ) при отсутствии различий показателя в зависимости от пола у детей с МО ( $U=643,5$ ;  $p=0,229$ ). В нашей работе у девочек с МО установлено выраженное снижение уровня адипонектина (12,93 (8,50–20,14) нг/мл) при дефиците 25(OH)D (20,15 (16,62–23,40) нг/мл) в сравнении с его нормальными показателями ( $U=11,0$ ;  $p=0,030$ ).

Выявлено увеличение содержания лептина у пациентов с разными формами ожирения в сравнении с контрольной группой (Д  $U_{АО-К}=25,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $U_{МО-К}=81,0$ ;  $p < 0,001$ ; М  $U_{АО-К}=9,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $U_{МО-К}=83,0$ ;  $p < 0,001$ ). Нами отмечено статистически значимое повышение показателей ПТГ у детей с ожирением (Д  $U_{АО-К}=154,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $U_{МО-К}=246,0$ ;  $p < 0,001$ ; М  $U_{АО-К}=184,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $U_{МО-К}=443,0$ ;  $p < 0,001$ ) в сравнении со здоровыми сверстниками.

У пациентов с ожирением вне зависимости от пола (Д  $U_{АО-К}=67,0$ ;  $p < 0,001$ ;  $U_{МО-К}=36,5$ ;  $p < 0,001$ ; М  $U_{АО-К}=161,5$ ;  $p < 0,001$ ;  $U_{МО-К}=327,0$ ;  $p < 0,001$ )

зафиксировано значимое снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови в сравнении с группой контроля, более выраженное при МО (Д  $U_{\text{МО-АО}}=318,5$ ;  $p=0,002$  и М  $U_{\text{МО-АО}}=654,0$ ;  $p=0,008$ ). В подгруппе детей с МО ( $U=1693,0$ ;  $p=0,039$ ), в отличие от подгруппы пациентов с АО ( $U=219,5$ ;  $p=0,479$ ), отмечены различия уровней 25(OH)D в зависимости от пола (более низкие значения у девочек).

Нами выявлено статистически значимое повышение показателей ПТГ у детей с ожирением (Д  $U_{\text{АО-К}}=154,0$ ;  $p<0,001$ ;  $U_{\text{МО-К}}=246,0$ ;  $p<0,001$ ; М  $U_{\text{АО-К}}=184,0$ ;  $p<0,001$ ;  $U_{\text{МО-К}}=443,0$ ;  $p<0,001$ ) относительно здоровых сверстников. Половых (АО  $U=210,0$ ;  $p=0,567$ ; МО  $U=1509,5$ ;  $p=0,988$ ) и межгрупповых (Д  $U_{\text{АО-МО}}=308,0$ ;  $p=0,259$ ; М  $U_{\text{АО-МО}}=858,5$ ;  $p=0,530$ ) отличий уровней ПТГ у пациентов с АО и МО в нашем исследовании не зарегистрировано.

Установлено достоверное увеличение содержания ОПГ (Д  $U_{\text{АО-К}}=102,0$ ;  $p=0,034$ ;  $U_{\text{МО-К}}=117,0$ ;  $p<0,001$ ; М  $U_{\text{АО-К}}=90,0$ ;  $p=0,014$ ;  $U_{\text{МО-К}}=190,0$ ;  $p<0,001$ ) у детей с ожирением в сравнении с группой контроля. Выявлено статистически значимое повышение показателей ОПГ у девочек в подгруппе с МО в сравнении с АО ( $U=122,0$ ;  $p=0,024$ ) в отличие от мальчиков с разными формами ожирения.

У детей вне зависимости от формы ожирения зарегистрирован достоверный рост концентрации ОПГ при дефиците витамина D (330,58 (264,15–411,56) нг/мл;  $U=222,0$ ;  $p<0,001$ ) и его недостатке (267,71 (212,50–294,49) нг/мл;  $U=989,0$ ;  $p=0,010$ ) в сравнении с лицами с нормальным содержанием 25(OH)D ( $>30$  нг/мл) (226,74 (207,72–245,77) нг/мл). Выявлена прямая корреляция между показателями ОПГ и лептином ( $\rho=0,433$ ;  $p<0,001$ ) у детей с ожирением.

При анализе результатов метаболического статуса нами проведено дополнительное деление обследованных подгрупп пациентов с АО, МО и группы контроля в зависимости от стадии пубертата на ранний (РП) и поздний (ПП) пубертат. У детей РП с МО зарегистрирован статистически значимый рост концентрации ОПГ (305,00 (246,01–342,23) нг/мл) по сравнению с подгруппой РП контроля (186,81 (135,32–232,6) нг/мл) ( $U=70,0$ ;  $p<0,001$ ). Отмечена тенденция к увеличению уровня ОПГ в подгруппе детей РП с МО (305,00 (246,01–342,23) нг/мл) в сравнении с пациентами РП с АО (247,40 (189,15–323,10) нг/мл) ( $U=101,0$ ;  $p=0,058$ ). У детей ПП с МО установлено статистически значимое повышение значений ОПГ (300,95 (240,66–373,80) нг/мл) по сравнению со сверстниками ПП подгруппы контроля (201,01 (148,45–245,28) нг/мл) ( $U=266,0$ ;  $p<0,001$ ), при отсутствии отличий с пациентами ПП с АО (265,09 (199,10–336,11) нг/мл) ( $U=257,0$ ;  $p=0,166$ ). У пациентов ПП с АО (265,09 (199,10–336,11) нг/мл) зафиксирован рост значений ОПГ в сравнении с пациентами ПП группы контроля (201,01

(148,45–245,28) нг/мл) ( $U=173,0$ ;  $p=0,008$ ), при отсутствии отличий в данных подгруппах РП.

Установлено статистически значимое повышение показателей ОПГ у девочек ПП с МО (336,83 (253,81–416,42) нг/мл) в сравнении со сверстницами ПП с АО (266,33 (190,36–340,03) нг/мл) ( $U=51,0$ ;  $p=0,049$ ) и ПП подгруппы контроля (180,71 (134,55–238,61) нг/мл) ( $U=65,0$ ;  $p<0,001$ ). Не отмечено отличий уровня ОПГ у девочек РП с МО (294,74 (245,45–328,44) нг/мл) относительно пациенток РП с АО (244,74 (201,99–309,48) нг/мл) ( $U=13,0$ ;  $p=0,182$ ) и РП подгруппы контроля (170,55 (131,38–245,65) нг/мл) ( $U=63,0$ ;  $p<0,001$ ).

У мальчиков ПП с МО (256,62 (219,74–288,63) нг/мл) и РП с МО (309,74 (249,32–356,35) нг/мл) выявлено увеличение концентрации ОПГ в сравнении со здоровыми сверстниками ( $U_{ПП}=56,0$ ;  $p=0,007$ ;  $U_{РП}=37,0$ ;  $p<0,001$ ) при отсутствии отличий по сравнению с мальчиками ПП с АО (236,70 (225,15–325,683) нг/мл) ( $U=24,0$ ;  $p=0,200$ ), РП с АО (238,97 (226,75–335,533) нг/мл) ( $U=31,0$ ;  $p=0,154$ )).

#### **Оценка вероятности развития морбидного ожирения у детей.**

На основании полученных данных нами разработана прогностическая модель с высокой доказательностью (74,5%) для определения степени риска развития МО у детей с АО в зависимости от концентрации 25(ОН)D в крови (таблица 2). Витамин D сформировал модель развития МО у детей с АО:  $P=1/(1+e^{-(5,91+(-0,158 \times 25(ОН)D)})$ ). Объединенные тесты для коэффициентов модели дают  $\chi^2=64,95$ ;  $p<0,001$ .

Таблица 2. – Параметры прогностических моделей развития МО у детей с АО

Модель	-2LL	R <sup>2</sup>	C, %	AUC (нижняя граница – верхняя граница ДИ); p
$P=1/(1+e^{-(5,91+(-0,158 \times 25(ОН)D)})$	238,33	0,327	74,5	25(ОН)D 0,788 (0,73–0,85); 0,0001

Например, в случае значения 25(ОН)D 17,54 нг/мл риск развития МО составит  $P=1:(1+e^{-(5,91+(-0,158 \times 17,54)})=0,96$ , то есть 96%. При уровне 25(ОН)D 6,95 нг/мл риск развития МО –  $P=1:(1+e^{-(5,91+(-0,158 \times 6,95)})=0,99$ , то есть 99%.

**Показатели жирового компонента у детей с ожирением.** Выявлено увеличение уровней ОЖМ (%) у детей с МО и АО по сравнению с группой контроля вне зависимости от пола (Д  $U_{АО-К}=10,0$ ;  $p<0,001$ ;  $U_{МО-К}=11,0$ ;  $p<0,001$ ; М  $U_{АО-К}=7,0$ ;  $p<0,001$ ;  $U_{МО-К}=6,5$ ;  $p<0,001$ ). В исследуемой группе определено повышение показателей АР (Д  $U_{АО-К}=4,0$ ;  $p<0,001$ ;  $U_{МО-К}=4,0$ ;  $p<0,001$ ; М  $U_{АО-К}=5,0$ ;  $p<0,001$ ;  $U_{МО-К}=7,0$ ;  $p<0,001$ ), ГР (Д  $U_{АО-К}=1,0$ ;  $p<0,001$ ;  $U_{МО-К}=3,0$ ;  $p<0,001$ ; М  $U_{АО-К}=14,0$ ;  $p<0,001$ ;  $U_{МО-К}=44,0$ ;  $p<0,001$ ), АР/ГР (Д  $U_{АО-К}=12,0$ ;  $p<0,001$ ;  $U_{МО-К}=18,5$ ;  $p<0,001$ ; М  $U_{АО-К}=24,0$ ;  $p<0,001$ ;  $U_{МО-К}=42,0$ ;  $p<0,001$ ) в сравнении с контрольной группой. Отмечен рост показателя АР у девочек с МО в сравнении со сверстницами с АО ( $U_{АО-МО}=77,0$ ;  $p=0,047$ ) в отличие от мальчиков с МО и АО ( $U_{АО-МО}=217,0$ ;  $p=0,372$ ). Нами

определены отличия по процентному содержанию ГР ( $U=217,0$ ;  $p=0,001$ ), АР ( $U=77,0$ ;  $p=0,042$ ) и АР/ГР ( $U=302,0$ ;  $p=0,042$ ) в подгруппе пациентов с МО в зависимости от пола (более высокие показатели у девочек), что указывает на высокую вероятность развития метаболических нарушений.

У детей с разными формами ожирения установлена достоверная связь между значениями ИЖМ и ОЖМ (%) ( $\rho=0,946$ ;  $p<0,001$ ), АР ( $\rho=0,931$ ;  $p<0,001$ ), ГР ( $\rho=0,902$ ;  $p<0,001$ ), АР/ГР ( $\rho=0,678$ ;  $p<0,001$ ). При морбидной и алиментарной форме ожирения отмечена взаимосвязь ИМТ и значений ОТ (МО  $\rho=0,769$ ;  $p<0,001$ ; АО  $\rho=0,509$ ;  $p=0,004$ ).

У детей с АО выявлена прямая корреляция между параметрами ИЖМ и лептина ( $\rho=0,538$ ;  $p=0,047$ ), АР ( $\rho=0,412$ ;  $p=0,041$ ), ГР ( $\rho=0,785$ ;  $p<0,001$ ). У девочек с АО обнаружена отрицательная связь между показателями адипонектина и АР ( $\rho=-0,900$ ;  $p=0,037$ ), АР/ГР ( $\rho=-0,900$ ;  $p=0,0037$ ); прямая взаимосвязь уровней лептина и ОЖМ (кг) ( $\rho=0,900$ ;  $p=0,037$ ). У мальчиков с АО установлена прямая корреляция ОЖМ (кг) с уровнем гликемии натощак ( $\rho=0,771$ ;  $p=0,025$ ),  $HbA_{1c}$  с ОЖМ (%) ( $\rho=0,570$ ;  $p=0,042$ ).

У детей с МО выявлена прямая корреляция между значениями ОЖМ (кг) и инсулина ( $\rho=0,470$ ;  $p=0,004$ ) и отрицательная с витамином D ( $\rho=-0,446$ ;  $p=0,009$ ). У девочек с МО отмечена прямая корреляция между показателями ИЖМ и инсулина ( $\rho=0,452$ ;  $p=0,035$ ), С-пептида ( $\rho=0,490$ ;  $p=0,039$ ),  $HbA_{1c}$  ( $\rho=0,461$ ;  $p=0,041$ ), лептина ( $\rho=0,785$ ;  $p<0,001$ ), ОХ ( $\rho=0,505$ ;  $p=0,027$ ), ОТ ( $\rho=0,619$ ;  $p=0,01$ ), АР ( $\rho=0,711$ ;  $p<0,001$ ), АР/ГР ( $\rho=0,504$ ;  $p=0,020$ ) и отрицательная с уровнем 25(ОН)D ( $\rho=-0,564$ ;  $p=0,03$ ). У мальчиков с МО установлена прямая корреляция ИЖМ с уровнем гликемии натощак ( $\rho=0,539$ ;  $p=0,017$ ), АР ( $\rho=0,781$ ;  $p<0,001$ ), ГР ( $\rho=0,757$ ;  $p<0,001$ ), ПТГ ( $\rho=0,440$ ;  $p=0,01$ ) и отрицательная с уровнем 25(ОН)D ( $\rho=-0,346$ ;  $p=0,039$ ). Полученные данные подтверждают высокую вероятность развития метаболических нарушений у детей с МО.

**Показатели минеральной плотности костной ткани у детей с разными формами ожирения.** У мальчиков с МО установлено увеличение показателей ВМС Legs ( $U_{МО-К}=187,5$ ;  $p_{МО-К}=0,01$ ), ВМС Ribs ( $U_{МО-К}=154,0$ ;  $p_{МО-К}=0,002$ ), ВМС Pelvis ( $U_{МО-К}=181,5$ ;  $p_{МО-К}=0,008$ ) в сравнении с группой контроля, при отсутствии отличий у девочек с МО. Отмечены отличия по полу у детей с АО и МО со снижением уровня ВМС Spine у мальчиков ( $U_{АО}=38,0$ ;  $p_{АО}=0,03$  vs  $U_{МО}=277,0$ ;  $p_{МО}=0,022$ ). В исследуемой группе выявлена отрицательная корреляция между уровнем Р и ВМС Total ( $\rho=-0,508$ ;  $p<0,001$ ). Среди детей с АО отмечена отрицательная связь между показателями ПТГ и Z-критерия ( $\rho=-0,553$ ;  $p=0,014$ ).

При уровне 25(ОН)D $<20$  нг/мл у пациентов с МО определена прямая взаимосвязь между показателями  $Ca_{общ}$  и 25(ОН)D ( $\rho=0,943$ ;  $p=0,005$ ), ВМС

Total ( $\rho=0,886$ ;  $p=0,019$ ) и отрицательная с ОПГ ( $\rho=-0,857$ ;  $p=0,014$ ). В подгруппе детей с МО и содержанием  $25(\text{OH})\text{D}<20$  нг/мл установлена прямая корреляция показателей  $25(\text{OH})\text{D}$  с ВМС Total ( $\rho=0,943$ ;  $p=0,005$ ), ВМС Arms ( $\rho=0,886$ ;  $p=0,019$ ), ВМС Legs ( $\rho=0,998$ ;  $p<0,001$ ), ВМС Trunk ( $\rho=0,943$ ;  $p=0,005$ ), ВМС Pelvis ( $\rho=0,943$ ;  $p=0,005$ ), ВМС  $L_1$  ( $\rho=0,917$ ;  $p=0,01$ ), ВМС  $L_2$  ( $\rho=0,976$ ,  $p=0,01$ ), ВМС  $L_4$  ( $\rho=0,933$ ,  $p=0,01$ ) при отсутствии аналогичных взаимосвязей у детей с АО. У девочек с МО и дефицитом  $25(\text{OH})\text{D}$  в крови отмечена обратная связь между показателями  $\text{Ca}_{\text{общ}}$  и лептина ( $\rho=-0,900$ ;  $p=0,037$ ), ОПГ ( $\rho=-0,829$ ;  $p=0,042$ ), P ( $\rho=-0,659$ ;  $p=0,05$ );  $\text{Ca}^{2+}$  и ОПГ ( $\rho=-0,829$ ;  $p=0,042$ ) и положительная  $\text{Ca}^{2+}$  с уровнем  $25(\text{OH})\text{D}$  ( $\rho=0,635$ ;  $p=0,04$ ), ВМС Total ( $\rho=0,500$ ;  $p=0,043$ ). При уровне  $25(\text{OH})\text{D}<20$  нг/мл у девочек с МО установлена прямая ассоциация  $25(\text{OH})\text{D}$  с ВМС Total ( $\rho=0,900$ ;  $p=0,037$ ), ВМС Arms ( $\rho=0,986$ ;  $p=0,019$ ), ВМС Legs ( $\rho=0,860$ ;  $p=0,034$ ), ВМС Trunk ( $\rho=0,943$ ;  $p=0,005$ ), ВМС Pelvis ( $\rho=0,800$ ;  $p=0,014$ ), ВМС  $L_1$ – $L_4$  ( $\rho=0,780$ ;  $p=0,018$ ). При дефиците витамина D у мальчиков с МО отмечена обратная связь показателей ВМС Total с ОЖМ (%) ( $\rho=-0,582$ ;  $p=0,037$ ) и положительная с Z-критерием ( $\rho=0,830$ ;  $p=0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. У детей с ожирением отмечено преобладание генотипа TtAaBbff (20,0%) ( $p<0,05$ ) и TtaabbFf (22,5%) ( $p<0,05$ ) по сравнению с контрольной группой (5,4% и 6,8% соответственно) [3, 26]. Генотип ttAABbff гена VDR, связанный с экспрессией менее активной формы рецептора витамина D, был зарегистрирован в контрольной выборке чаще (9,5%) по сравнению с детьми с ожирением (2,5%) [3, 26, 28].

У детей с ожирением в сравнении со сверстниками с нормальной массой тела при гомозиготных и гетерозиготных генотипах полиморфных локусов *ApaI* (Aa ( $p=0,033$ ), *TaqI* (Tt ( $p=0,021$ ); *BsmI* (Bb ( $p=0,004$ ) и *FokI* (FF ( $p=0,009$ )) гена VDR установлено статистически значимое снижение уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  [3, 26, 28].

У пациентов с ожирением в сравнении с группой контроля при полиморфных локусах гена VDR зарегистрировано увеличение показателей  $\text{HbA}_{1c}$  (*TaqI* (TT ( $p=0,001$ )), *ApaI* (AA ( $p=0,004$ ), aa ( $p=0,007$ )), *BsmI* (BB ( $p=0,02$ ), bb ( $p=0,005$ )), *FokI* (Ff ( $p=0,004$ )), инсулина (*TaqI* (TT ( $p<0,001$ ), Tt ( $p<0,001$ ), tt ( $p=0,009$ )), *ApaI* (AA ( $p=0,001$ ), Aa ( $p<0,001$ ), aa ( $p=0,001$ )), *BsmI* (Bb ( $p<0,001$ ), bb ( $p<0,001$ )), *FokI* (FF ( $p=0,01$ ), Ff ( $p<0,001$ ), ff ( $p=0,02$ )), С-пептида (*ApaI* (AA ( $p=0,041$ ), Aa ( $p=0,006$ ), aa ( $p=0,04$ )), *BsmI* (Bb ( $p=0,003$ ), bb ( $p=0,012$ )), лептина (*TaqI* (TT ( $p<0,001$ ) и Tt ( $p<0,001$ )), *ApaI* (AA ( $p=0,004$ ), Aa ( $p<0,001$ ), aa ( $p=0,003$ )), *BsmI* (BB ( $p=0,026$ ), Bb ( $p<0,001$ ), bb



( $p < 0,001$ )), *FokI* (FF ( $p = 0,001$ ), Ff ( $p < 0,001$ ), ff ( $p = 0,003$ )), ОПГ (*TaqI* (Tt ( $p = 0,036$ )), *BsmI* (Bb ( $p = 0,016$ )), *FokI* (Ff ( $p = 0,01$ ))), что может рассматриваться в качестве предикторов развития осложненных форм заболевания [3, 26].

2. У детей с ожирением вне зависимости от формы заболевания и пола отмечено увеличение показателей композиционного состава тела ОЖМ (%) ( $D_{АО-К} p < 0,001$ ;  $D_{МО-К} p < 0,001$ ;  $M_{АО-К} p < 0,001$ ;  $M_{МО-К} p < 0,001$ ), АР ( $D_{АО-К} p < 0,001$ ;  $D_{МО-К} p < 0,001$ ;  $M_{АО-К} p < 0,001$ ;  $M_{МО-К} p < 0,001$ ), ГР ( $D_{АО-К} p < 0,001$ ;  $D_{МО-К} p < 0,001$ ;  $M_{АО-К} p < 0,001$ ;  $M_{МО-К} p < 0,001$ ), АР/ГР ( $D_{АО-К} p < 0,001$ ;  $D_{МО-К} p < 0,001$ ;  $M_{АО-К} p < 0,001$ ;  $M_{МО-К} p < 0,001$ ). У детей с МО коэффициенты АР/ГР с большими показателями у девочек ( $p = 0,042$ ) свидетельствуют об абдоминальном типе распределения жировой массы и указывают на высокий риск развития метаболических нарушений [7, 15, 16, 17, 21, 22, 23, 24, 31, 35].

У девочек с МО определена взаимосвязь ИЖМ с метаболическими показателями инсулина ( $\rho = 0,452$ ;  $p = 0,035$ ), С-пептида ( $\rho = 0,490$ ;  $p = 0,039$ ),  $HbA_{1c}$  ( $\rho = 0,461$ ;  $p = 0,041$ ), лептина ( $\rho = 0,785$ ;  $p < 0,001$ ), ОХ ( $\rho = 0,505$ ;  $p = 0,027$ ); у мальчиков с МО – с уровнями гликемии ( $\rho = 0,539$ ;  $p = 0,017$ ), ПТГ ( $\rho = 0,440$ ;  $p = 0,01$ ). При МО отмечена обратная связь ИЖМ с уровнем 25(ОН)D у девочек ( $\rho = -0,564$ ;  $p = 0,030$ ) и мальчиков ( $\rho = -0,346$ ;  $p = 0,039$ ) [7, 15, 17, 21, 23, 24, 31, 35]. При МО у девочек выявлена прямая взаимосвязь уровней 25(ОН)D с ВМС  $L_1-L_4$  ( $\rho = 0,780$ ;  $p = 0,018$ ) в отличие от мальчиков [7, 21, 23, 24, 34].

При дефиците витамина D у пациентов с МО определена прямая взаимосвязь показателей  $Ca_{общ}$  и 25(ОН)D ( $\rho = 0,943$ ;  $p = 0,005$ ), ВМС Total ( $\rho = 0,886$ ;  $p = 0,019$ ) и отрицательная с ОПГ ( $\rho = -0,857$ ;  $p = 0,014$ ). У девочек с МО и дефицитом 25(ОН)D в крови отмечена обратная связь показателей  $Ca_{общ}$  и лептина ( $\rho = -0,900$ ;  $p = 0,037$ ), ОПГ ( $\rho = -0,829$ ;  $p = 0,042$ ) и положительная  $Ca^{2+}$  с уровнем 25(ОН)D ( $\rho = 0,635$ ;  $p = 0,04$ ), ВМС Total ( $\rho = 0,500$ ;  $p = 0,043$ ); установлена прямая корреляция уровней 25(ОН)D с ВМС Total ( $\rho = 0,900$ ;  $p = 0,037$ ) [6, 7, 18, 22, 34].

Выявлен рост показателей лептина ( $D_{АО-К} p < 0,001$ ;  $D_{МО-К} p < 0,001$ ;  $M_{АО-К} p < 0,001$ ;  $M_{МО-К} p < 0,001$ ), ОПГ ( $D_{АО-К} p = 0,034$ ;  $D_{МО-К} p < 0,001$ ;  $M_{АО-К} p = 0,014$ ;  $M_{МО-К} p < 0,001$ ), ПТГ ( $D_{АО-К} p < 0,001$ ;  $D_{МО-К} p < 0,001$ ;  $M_{АО-К} p < 0,001$ ;  $M_{МО-К} p < 0,001$ ) у детей с ожирением вне зависимости от формы заболевания и пола по сравнению с пациентами контрольной группы [1, 7, 20, 23, 25, 28, 31, 32, 33, 35]. У детей с МО зарегистрировано снижение концентрации адипонектина по сравнению с группой контроля ( $D_{МО-К} p < 0,001$ ;  $M_{МО-К} p < 0,001$ ) и в отличие от пациентов с АО, у которых различий в показателях данного гормона не отмечено [1, 7, 8, 18, 28].

У детей пубертатного возраста с ожирением установлено уменьшение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови, более выраженное при МО ( $D_{МО-АО} p = 0,002$  и  $M_{МО-АО} p = 0,008$ ) в сравнении с АО и с группой контроля вне

зависимости от пола ( $D_{AO-K}$   $p < 0,001$ ;  $D_{MO-K}$   $p < 0,001$ ;  $M_{AO-K}$   $p < 0,001$ ;  $M_{MO-K}$   $p < 0,001$ ) [2, 3, 4, 8, 11, 25, 26, 28, 35].

3. У детей с ожирением и  $25(OH)D < 20$  нг/мл определена прямая связь ИМТ с показателями инсулина ( $\rho = 0,713$ ;  $p < 0,001$ ), С-пептида ( $\rho = 0,552$ ;  $p = 0,04$ ) и отрицательная с концентрацией  $25(OH)D$  ( $\rho = -0,442$ ;  $p = 0,043$ ). У детей с ожирением и дефицитом витамина D отмечена положительная корреляция уровня инсулина с ТГ ( $\rho = 0,580$ ;  $p = 0,012$ ), КА ( $\rho = 0,709$ ;  $p = 0,02$ ) и отрицательная с показателями  $25(OH)D$  ( $\rho = -0,652$ ;  $p = 0,03$ ) [5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 18, 27, 29, 30, 36].

У детей с ожирением зарегистрирован рост концентрации ОПГ при дефиците ( $p < 0,001$ ) и недостатке  $25(OH)D$  ( $p = 0,010$ ) по сравнению с его нормальным уровнем в крови [4, 5, 7, 9, 12, 14, 15, 19, 34].

У девочек ПП с МО установлено статистически значимое повышение показателей ОПГ в сравнении с пациентками с АО ( $p = 0,049$ ) и группы контроля ( $p < 0,001$ ). У мальчиков ПП с МО ( $p = 0,007$ ) зафиксировано увеличение концентрации ОПГ в сравнении со здоровыми сверстниками, при отсутствии отличий в сравнении с мальчиками ПП с АО [5, 7, 15, 18, 19, 28].

При МО у девочек, в отличие от мальчиков, установлено уменьшение уровня адипонектина при дефиците витамина D в сравнении с его нормальными концентрациями в крови ( $p = 0,030$ ) [5, 7, 28, 36].

4. Разработана прогностическая модель с высокой доказательностью (74,5%) для определения степени риска развития морбидного варианта заболевания у детей пубертатного возраста с учетом уровня  $25(OH)D$  (менее 20 нг/мл) [8, 37].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Педиатрам и эндокринологам при формировании групп диспансерного наблюдения, проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий следует руководствоваться разработанной нами прогностической моделью, позволяющей с высокой степенью вероятности оценить у детей пубертатного возраста с АО риск развития морбидных форм заболевания, учитывая уровень  $25(OH)D$  (менее 20 нг/мл) [37, 38].

2. При диспансеризации детей с МО необходимо определять уровень  $25(OH)D$  в крови с последующей коррекцией (при необходимости) его дефицита (менее 30 нг/мл) с целью снижения риска развития метаболических осложнений заболевания [37, 38].

3. При разработке лечебно-профилактических мероприятий у детей с МО педиатрам и эндокринологам целесообразно применять определение композиционного состава тела для персонализированного подхода к профилактике метаболических осложнений и лечения.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых журналах

1. Изменения показателей нейроэндокринного статуса у детей с различными формами ожирения / А. В. Солнцева, О. Ю. Загребаева, А. Г. Михно, Е. И. Дашкевич // Педиатрия. Восточная Европа. – 2015. – № 2. – С. 48–55.
2. Михно, А. Г. Роль витамина D в развитии ожирения / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Педиатрия. Вост. Европа. – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 167–176.
3. Особенности полиморфизма гена рецептора витамина D и его связь с показателями метаболического статуса у детей с ожирением / А. Г. Михно, А. В. Солнцева, А. Е. Аксенова, Е. И. Дашкевич // Український журнал дитячої ендокринології. – 2018. – № 2. – С. 29–37.
4. Михно, А. Г. Роль остеопротегерина в развитии метаболических нарушений / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Мед. новости. – 2019. – № 10. – С. 62–64.
5. Михно, А. Г. Витамин D и метаболический статус у детей с разными формами ожирения / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Рецепт. – 2021. – № 10. – С. 62–64.

### Статьи в сборниках рецензируемых научных работ

6. Михно, А. Г. Связь витамина D и остеопротегерина в развитии метаболических осложнений у детей с ожирением / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 288–291.
7. Михно, А. Г. Роль витамина D в изменении метаболического статуса детей с разными формами ожирения / А. Г. Михно // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; ред.: Е. А. Улезко [и др.]. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 367–374.
8. Михно, А. Г. Определение вероятности развития морбидного ожирения у детей с алиментарным ожирением и дефицитом витамина D / А. Г. Михно // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; ред.: Е. А. Улезко [и др.]. – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 416–420.

### Статьи в материалах конференции, конгрессов

9. Михно, А. Г. Состояние метаболического статуса и уровень витамина D у детей с ожирением / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Наука

и медицина: современный взгляд молодежи : сб. IV междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Алматы, 20–21 апр. 2017 г. – Алматы, 2017. – С. 178–179.

10. Михно, А. Г. Метаболический статуса и концентрации витамина D у детей с ожирением / А. Г. Михно, А. В. Солнцева, Е. И. Дашкевич // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 22–23 березня 2018 р. / під ред. Н. І. Макєєвої [та ін.]. – Харків, 2018. – С. 166–168.

11. Михно, А. Г. Взаимосвязь метаболического статуса и концентрации витамина D у детей с ожирением / А. Г. Михно, А. В. Солнцева, Е. И. Дашкевич // Актуальные вопросы педиатрии : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 19–20 апр. 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; под ред. Н. С. Парамоновой. – Гродно, 2018. – С. 183–187.

12. Михно, А. Г. Влияние витамина D на изменения метаболического статуса детей с разными формами ожирения / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Здоровые дети – будущее страны : материалы IV Нац. конгр. с междунар. участием / С.-Петербур. гос. педиатр. мед. ун-т, Фонд НОИ. – СПб., 2020. – [Опубл. в журн.] Дет. медицина Северо-Запада. – Т. 8, № 1. – С. 228–229.

13. Михно, А. Г. Остеопротегерин и метаболический статус детей с разными формами ожирения / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Здоровые дети – будущее страны : материалы IV Нац. конгр. с междунар. участием / С.-Петербур. гос. педиатр. мед. ун-т, Фонд НОИ. – СПб., 2020. – [Опубл. в журн.] Дет. медицина Северо-Запада. – Т. 8, № 1. – С. 230–231.

14. Михно, А. Г. Изменение показателей гормонального статуса у детей пубертатного возраста с разными формами ожирения / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання) : матеріали тез наук.-практ. конф., Харків, 4–5 березня 2021 р. / під ред. Ю. І. Караченцева [та ін.]. – Харків, 2021. – С. 111–113.

15. Михно, А. Г. Оценка содержания минерального компонента костной ткани у пациентов с разными формами ожирения / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 17–18 березня 2021 р. / під ред. Н. І. Макєєвої [та ін.]. – Харків, 2021. – С. 142–143.

16. Михно, А. Г. Оценка показателей артериального давления у детей пубертатного возраста с разными формами ожирения / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Проблемні питання діагностики та лікування дітей

з соматичною патологією : матеріали Укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 17–18 березня 2021 р. / під ред. Н. І. Макєвої [та ін.]. – Харків, 2021. – С. 142–143.

17. Михно, А. Г. Оценка содержания минерального компонента костной ткани у детей с разными формами ожирения / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2021 : сб. материалов LXXV междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск 14–16 апр. 2021 г. / Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2021. – С. 909.

18. Михно, А. Г. Изменение показателей метаболического статуса у детей пубертатного возраста с ожирением и дефицитом витамина D / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Современные технологии в медицинском образовании [Электронный ресурс] : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Республика Беларусь, г. Минск, 1–5 ноября 2021 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В.А. Филонюка. – Минск : БГМУ, 2021. – С. 829.

19. Михно, А. Г. Влияние витамина D на изменение концентрации остеопротегерина у детей пубертатного возраста с ожирением / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Эндоскопия и гастроэнтерология – междисциплинарные подходы к диагностике и лечению [Электронный ресурс] : материалы междунар. науч.-практ. конф. / под ред. А. В. Рожко. – Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2021. – С. 34–36.

#### **Тезисы докладов**

20. The changes of neuroendocrine status in children with different forms of obesity / A. Solntsava, O. Zagrebaeva, N. Mikhno, N. Dashkevich // ESPE 2015, Barcelona, 1–3 Oct. 2015 / Eur. Soc. for pediaitr. endocrinol. – Barcelona, 2015. – P. 84.

21. Михно, А. Г. Особенности метаболического статуса и состава тела у детей с ожирением / А. Г. Михно, А. В. Солнцева, Н. А. Васильева // Инновационные технологии в эндокринологии : тез. докл. 3-го Всерос. эндокрин. конгр. с междунар. участием, Москва, 1–4 марта 2017 г. – М., 2017. – С. 234.

22. Михно, А. Г. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и минеральной плотности костной ткани у детей с ожирением / А. Г. Михно, А. В. Солнцева, Н. А. Васильева // Инновационные технологии в эндокринологии : тез. докл. 3-го Всерос. эндокринолог. конгр. с междунар. участием, Москва, 1–4 марта 2017 г. – М., 2017. – С. 234.

23. Bone mineral density in obese children / N. Mikhno, A. Solntsava, O. Zagrebaeva, N. Vasilieva // 19th European Congress of Endocrinology: abstr., Lisbon, 20–23 May 2017. – Lisbon, 2017. – [Publ.] Endocrine Abstr. – Vol. 49. – P. E351.

24. Bone mineral density change in children with obesity / H. Mikhno, A. Solntsava, O. Zagrebaeva, N. Vasilieva // IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : poster abstr., Florence 23–26 March 2017. – [Publ.] Osteoporos. Int. – 2017. – Vol. 28, suppl. 1. – P. S616.

25. Изменение метаболического статуса и концентрации витамина D у детей с ожирением и нормальной массой тела / А. Г. Михно, А. В. Солнцева, А. Е. Аксенова, Е. И. Дашкевич // Современные достижения молодых ученых в медицине 2017 : тез. докл. IV Республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 24 нояб. 2017 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2017. – С. 149–151.

26. Михно, А. Г. Сравнительный анализ генотипов детей с ожирением и нормальной массой тела по полиморфным локусам гена рецептора витамина D / А. Г. Михно, А. Е. Аксенова, А. В. Солнцева // Международный симпозиум по геномике, приуроченный к году науки в Республике Беларусь : тез. докл., Минск, 21–23 нояб. 2017 г. / Ин-т генетики и цитологии Нац. акад. наук Беларуси. – Минск, 2017. – С. 124–125.

27. Михно, А. Г. Изменение метаболического статуса и концентрации витамина D у детей с ожирением / А. Г. Михно // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2018 : тез. докл. 72 междунар. науч.-практ. конф. студ. и молодых ученых, Минск, 18–20 апр. 2018 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред.: А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2018. – С. 987–988.

28. Михно, А. Г. Особенности распределения частот полиморфных генотипов гена рецептора витамина D у детей с ожирением / А. Г. Михно, А. В. Солнцева, Е. А. Аксенова // Сахарный диабет – пандемия XXI : сб. тез. докл. VIII (XXV) Всерос. диabetологического конгр. с междунар. участием, Москва, 28 февр. – 3 марта 2018 г. – М., 2018. – С. 521.

29. Михно, А. Г. Особенности изменения метаболического статуса и концентрации витамина D у детей с ожирением / А. Г. Михно, А. В. Солнцева, Е. И. Дашкевич // Инновационные технологии в эндокринологии : сб. тез. докл. 4-го Всерос. эндокринол. конгр. с междунар. участием, Москва, 28 февр. – 3 марта 2017 г. – М., 2018. – С. 522–523.

30. Mikhno, H. The Level of the Vitamin D and Metabolic Status in Children with Obesity [Electronic resource] / H. Mikhno, A. Solntsava, H. Dashkevich // ESPE2018 : 57th Annual, Athens, 27–29 Sep. 2018 / European Society for Paediatric Endocrinology. – 2018. – Mode of access: <https://abstracts.eurospe.org/media/1085/espe2018abstractbook.pdf>. – Date of access: 21.01.2020.

31. The Level of the Vitamin D and Bone Mineral Density in Children with Obesity [Electronic resource] / H. Mikhno, A. Solntsava, N. Vasilieva, H. Dashkevich // ESPE 2018 : 57th Annual, Athens, 27–29 Sep. 2018 / Eur. Soc.

for Paediatr. Endocrinol. – 2018. – Mode of access: <https://abstracts.eurospe.org/media/1085/espe2018abstractbook.pdf>. – Date of access: 21.01.2020.

32. Mikhno, H. The level of the vitamin D, osteoprotegerin and metabolic status in children with obesity [Electronic resource] / H. Mikhno, A. Solntsava // 21st European Congress of Endocrinology, Lion, 18–21 May 2019. – [Publ. in] Endocrine Abstracts. – 2019. – Vol. 63. – Mode of access: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0063/ea0063p966>. – Date of access: 16.04.2020.

33. Mikhno, H. Vitamin D, osteoprotegerin and metabolic status in children with obesity [Electronic resource] / H. Mikhno, A. Solntsava, H. Dashkevich // 22nd European Congress of Endocrinology, 5–9 Sep. 2020. – [Publ.] Endocrine Abstracts. – 2020. – Vol. 70. – Mode of access: <https://www.endocrine-abstracts.org/media/1064/ece2020abstractbook.pdf>. – Date of access: 25.05.2020.

34. Mikhno, H. Association of osteoprotegerin and metabolic status in children with obesity [Electronic resource] / H. Mikhno, A. Solntsava, H. Dashkevich // 22nd European Congress of Endocrinology, 5–9 Sep. 2020. – [Publ.] Endocrine Abstracts. – 2020. – Vol. 70. – Mode of access: <https://www.endocrine-abstracts.org/media/1064/ece2020abstractbook.pdf>. – Date of access: 25.05.2020.

35. Михно, А. Г. Особенности содержания минерального компонента костной ткани у пациентов с разными формами ожирения / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Инновационные технологии в эндокринологии : тез. докл. IV (XXVII) Нац. конгр. эндокринологов, Москва, 22–25 сент. 2021 г. – М., 2021. – С. 179.

36. Mikhno, H. Vitamin D deficiency in obese children [Electronic resource] / H. Mikhno, A. Solntsava // ESPE 2021 : 59th Annual Meeting Online, 22–26 Sep. 2021 / Eur. Soc. for Paediatr. Endocrinol. – 2021. – Mode of access: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0094/hrp0094p2-194> – Date of access: 14.01.2021.

### **Инструкция по применению**

37. Михно, А. Г. Метод определения вероятности развития морбидного ожирения у детей с алиментарным ожирением и дефицитом витамина D [Электронный ресурс] : инструкция по применению 048-0621 : утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 11.06.2021 / А. Г. Михно, А. В. Солнцева, А. В. Сукало ; УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

### **Патент**

38. Способ выявления предрасположенности к развитию морбидного ожирения у ребенка с алиментарным ожирением : пат. ВУ 22830 / А. Г. Михно, А. В. Солнцева. – Оpubл. 28.02.2020.

## РЭЗІЮМЭ

**Міхно Ганна Рыгораўна**  
**Клініка-метабалічныя і генетычныя асаблівасці атлусцення**  
**ў дзяцей з дэфіцытам вітаміну D**

**Ключавыя словы:** дзіцячае атлусценне, прэдыктары, дыягностыка, генетычны палімарфізм, вітамін D, астэапаратэгерын (АПГ), мінеральная шчыльнасць косці (МШК), прафілактыка.

**Мэта работы:** прагназаванне атлусцення ў дзяцей пубертатнага ўзросту на падставе ацэнкі параметраў кампазіцыйнага складу цела і мінеральнай шчыльнасці касцявой тканкі, вітаміну D і палімарфізму гена яго рэцэптара (VDR), дадатковых метабалічных маркераў.

**Аб'ект і метады даследавання:** клінічныя праявы; анамнестычныя дадзеныя (маса цела і рост пры нараджэнні; тэрмін гестацыі; наяўнасць атлусцення, парушэнняў вугляводнага абмену, кардыяваскулярнай паталогіі ў сваякоў першай і другой лініі сваяцтва); стан колькасных і якасных параметраў антрапаметрыі, кампазіцыйнага складу цела і МШК; паказчыкі метабалічнага і гарманальнага статусу, размеркавання частот паліморфных генатыпаў гена VDR.

**Вынікі даследавання і іх навізна.** Упершыню ў дзяцей з атлусценнем устаноўлены асаблівасці размеркавання частот генатыпаў і алеляў паліморфных локусаў *ApaI* (A/a), *TaqI* (T/t), *BsmI* (B/b), *FokI* (F/f) гена VDR і іх узаемасувязь з метабалічнымі параметрамі. Выяўлена зніжэнне ўзроўню 25(OH)D у дзяцей з атлусценнем з гетэразіготнымі генатыпамі Aa *ApaI*, Tt *TaqI*, Bb *BsmI* і з гомазіготным генатыпам FF *FokI* гена VDR. Новымі з'яўляюцца дадзеныя па комплекснай ацэнцы сувязі ўзроўняў 25(OH)D з гарманальнымі паказчыкамі (адыпанектын, лептын, АПГ, паратырэоідны гармон), параметрамі антрапаметрычнага статусу і кампазіцыйнага складу цела, МШК у дзяцей пубертатнага ўзросту з атлусценнем у залежнасці ад іх полу і формы захворвання. У дзяцей пубертатнага ўзросту з атлусценнем устаноўлена памяншэнне ўзроўняў 25(OH)D у сываратцы крыві, больш выяўленае пры марбіднай форме захворвання, незалежна ад полу. Упершыню ў дзяцей з рознымі формамі атлусцення выяўлена статыстычна значнае павышэнне канцэнтрацыі АПГ пры дэфіцыце і недахопе вітаміну D, пры адсутнасці адрозненняў у залежнасці ад паказчыкаў індэкса масы цела пры нармальным узроўні 25(OH)D. Распрацаваны метады вызначэння верагоднасці развіцця марбіднага атлусцення ў дзяцей з аліментарнай формай захворвання ў залежнасці ад узроўню 25(OH)D.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** прымяненне ў педыятрычных аддзяленнях устаноў аховы здароўя і ў навучальным працэсе ва ўстановах вышэйшай медыцынскай і паслядыпломнай адукацыі.

**Галіна прымянення:** дзіцячая эндакрыналогія, эндакрыналогія, педыятрыя, агульная ўрачэбная практыка.



## РЕЗЮМЕ

Михно Анна Григорьевна

### Клинико-метаболические и генетические особенности ожирения у детей с дефицитом витамина D

**Ключевые слова:** детское ожирение, предикторы, диагностика, генетический полиморфизм, витамин D, остеопротегерин (ОПГ), минеральная плотность кости (МПК), профилактика.

**Цель работы:** прогнозирование ожирения у детей пубертатного возраста на основании оценки параметров композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани, витамина D и полиморфизма гена его рецептора (VDR), дополнительных метаболических маркеров.

**Объект и методы исследования:** клинические проявления; анамнестические данные (масса тела и рост при рождении; срок гестации; наличие ожирения, нарушений углеводного обмена, кардиоваскулярной патологии у родственников первой и второй линии родства); состояние количественных и качественных параметров антропометрии, композиционного состава тела и МПК; показатели метаболического и гормонального статуса, распределения частот полиморфных генотипов гена VDR.

**Результаты исследования и их новизна.** Впервые у детей с ожирением установлены особенности распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов *ApaI* (A/a), *TaqI* (T/t), *BsmI* (B/b), *FokI* (F/f) гена VDR и их взаимосвязь с метаболическими параметрами. Выявлено снижение уровня 25(ОН)D у детей с ожирением с гетерозиготными генотипами Aa *ApaI*, Tt *TaqI*, Bb *BsmI* и с гомозиготным генотипом FF *FokI* гена VDR. Новыми являются данные по комплексной оценке связи уровней 25(ОН)D с гормональными показателями (адипонектин, лептин, ОПГ, паратиреоидный гормон), параметрами антропометрического статуса и композиционного состава тела, МПК у детей пубертатного возраста с ожирением в зависимости от их пола и формы заболевания. У детей пубертатного возраста с ожирением установлено уменьшение уровней 25(ОН)D в сыворотке крови, более выраженное при морбидной форме заболевания, вне зависимости от пола. Впервые у детей с разными формами ожирения выявлено статистически значимое повышение концентрации ОПГ при дефиците и недостатке витамина D, при отсутствии отличий в зависимости от показателей индекса массы тела при нормальном уровне 25(ОН)D. Разработан метод определения вероятности развития морбидного ожирения у детей с алиментарной формой заболевания в зависимости от уровня 25(ОН)D.

**Рекомендации по использованию:** применение в педиатрических отделениях учреждений здравоохранения и в учебном процессе в учреждениях высшего медицинского и последипломного образования.

**Область применения:** детская эндокринология, эндокринология, педиатрия, общая врачебная практика.

## SUMMARY

**Mikhno Hanna**

### **Clinical, metabolic and genetic features of obesity in children with vitamin D deficiency**

**Key words:** childhood obesity, predictors, diagnosis, genetic polymorphism, vitamin D, osteoprotegerin, bone mineral density (BMD), prevention.

**Aim:** forecasting of obesity in pubertal children based on the assessment of parameters of body composition and bone mineral density, vitamin D and polymorphism of its receptor gene (VDR), additional metabolic markers.

**Object and methods:** clinical manifestations; anamnestic data (body weight and height at birth; gestational age; the presence of obesity, carbohydrate metabolism disorders, cardiovascular pathology in relatives of the first and second line of kinship); the state of quantitative and qualitative parameters of anthropometry, body composition and BMD; indicators of metabolic and hormonal status, frequency distribution of polymorphic genotypes of the VDR gene.

**Results.** For the first time in children with obesity, the features of the frequency distribution of genotypes and alleles of polymorphic loci *ApaI* (A/a), *TaqI* (T/t), *BsmI* (B/b), *FokI* (F/f) of the VDR gene and their relationship with metabolic parameters. A decrease in the level of 25(OH)D was found in obese children with heterozygous Aa *ApaI*, Tt *TaqI*, Bb *BsmI* genotypes and with a homozygous genotype FF *FokI* of the VDR gene. New data are data on a comprehensive assessment of the relationship between 25(OH)D levels and hormonal parameters (adiponectin, leptin, osteoprotegerin, parathyroid hormone), parameters of anthropometric status and body composition, BMD in obese pubertal children depending on gender and form of the disease. In pubertal children with obesity, a decrease in serum 25(OH)D levels was found, more pronounced in the morbid form of the disease, regardless of gender. For the first time, in children with various forms of obesity, a significant increase in the concentration of OPG was revealed with vitamin D deficiency and deficiency, with no differences depending on body mass index at a normal level of 25(OH)D. A method was developed to determine the likelihood of developing morbid obesity in children with alimentary form diseases depending on the level of 25(OH)D.

**Recommendations for use:** application in pediatric departments of healthcare institutions and in the educational process in institutions of higher medical and postgraduate education.

**Field of application:** pediatric endocrinology, endocrinology, pediatrics, general practice.

Подписано в печать 09.11.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,59. Тираж 60 экз. Заказ 486.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.