



Роль полиморфизмов гена, ассоциированного с жировой массой (*FTO*), рецептора лептина (*LEPR*) у детей, страдающих ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени

Евдокимова Н.В.¹, Новикова В.П.¹, Глушаков Р.И.^{1,2}, Бунтовская А.С.², Трандина А.Е.², Комиссарова М.Ю.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, (ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия)

³ ГБУЗ МО «Детский клинический центр имени Л.М. Рошаля», (г. Красногорск, Московская область, 143400, Россия)

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Новикова В.П., Глушаков Р.И., Бунтовская А.С., Трандина А.Е., Комиссарова М.Ю. Роль полиморфизмов гена, ассоциированного с жировой массой (*FTO*), рецептора лептина (*LEPR*) у детей, страдающих ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 101–107 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-101-107

✉ Для переписки:

Евдокимова

Нина Викторовна

posohova.nina2014

@yandex.ru

Евдокимова Нина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми
Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Глушаков Руслан Иванович, д.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики; начальник отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра
Бунтовская Александра Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории клеточных технологий научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра

Трандина Александра Евгеньевна, врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории тканевой инженерии научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра

Комиссарова Марина Юрьевна, к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе

Резюме

Цель исследования: изучить взаимосвязь полиморфизмов гена, ассоциированного с жировой массой (*FTO*): с. 23525T>A, р. A23525T (rs9939609), гена рецептора лептина (*LEPR*): с. 233A>G, р. Arg223Gln (rs1137101) с развитием НАЖБП на фоне ожирения.

Материалы и методы. Проведено поперечное (одномоментное) исследование, в ходе которого были обследованы 80 детей возраста 10–17 лет. Выделение нуклеиновых кислот выполняли комплектом реагентов «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» на основе лизирующего раствора. Исследование полиморфных вариантов гена выполняли наборами «SNP-ЭКСПРЕСС» методом ПЦР.

Результаты. Дети с ожирением и НАЖБП имеют статистически значимые изменения уровней АсАТ, АлАТ и других параметров, характерных для поражения гепатобилиарной системы. Была выявлена ассоциация полиморфизмов гена *LEPR* с НАЖБП у детей с ожирением, а также протективный эффект носительства генотипа гена *FTO* относительно развития НАЖБП.

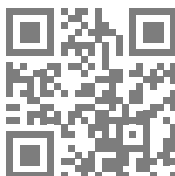
Обсуждение. НАЖБП обусловлена множеством факторов риска, включая генетические аспекты, которые могут способствовать развитию данной патологии. На основании ряда отечественных исследований была выявлена связь между этим заболеванием у детей с ожирением и наличием полиморфизма гена *LEPR*, который участвует в регуляции питания, кодирует белок, играющий ключевую роль в энергетическом обмене и метаболизме. Это подтвердилось результатами нашей работы. Информация о влиянии гена *FTO* и его полиморфизмов на развитие НАЖБП отсутствует.

Заключение. Таким образом, идентификация генетических вариантов, связанных с риском развития НАЖБП, может быть важным направлением для ранней диагностики и профилактики этого заболевания у детей с ожирением.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, генотипирование, ген *LEPR*, ген *FTO*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: CNFVZD



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-101-107>

Role of polymorphisms of the fat mass associated gene (*FTO*), leptin receptor (*LEPR*) in obese children and nonalcoholic fatty liver disease

N.V. Evdokimova¹, V.P. Novikova¹, R.I. Glushakov^{1,2}, A.S. Buntovskaya², A.E. Trandina², M.Yu. Komissarova³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya St. Petersburg, 194100, Russia)

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, (6 Akademika Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russia)

³ Children's Clinical Center named after L.M. Roshal, (building 1, Moscow region, Krasnogorsk, 143400, Russia)

For citation: Evdokimova N.V., Novikova V.P., Glushakov R.I., Buntovskaya A.S., Trandina A.E., Komissarova M.Yu. Role of polymorphisms of the fat mass associated gene (*FTO*), leptin receptor (*LEPR*) in obese children and nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 101–107. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-101-107

✉ **Corresponding author:**

Nina V. Evdokimova
posohova.nina2014
@yandex.ru

Nina V. Evdokimova, docent of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases with the Course of General Child Care; ORCID: 0000-0001-9812-6899

Valeria P. Novikova, Dr. Sc. (Med), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases with the Course of General Care of Children; ORCID: 0000-0002-0992-1709

Ruslan I. Glushakov, Dr. Sc. (Med), Docent of the Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology and pharmacoeconomics; Head of the Department of Medical and Biological Research of the Research Center; ORCID: 0000-0002-0161-5977

Alexandra S. Buntovskaya, clinical laboratory diagnostician of the Cell Technology Research Laboratory of the Medical and Biological Research Department of the Research Center; ORCID: 0000-0002-5816-9735

Aleksandra E. Trandina, clinical laboratory diagnostician of the Research Laboratory of Tissue Engineering of the Research Department of Biomedical Research of the Research Center; ORCID: 0000-0003-1875-1059

Marina Yu. Komissarova, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work

Summary

Purpose of the study: to investigate the relationship of polymorphisms of the fatty weight associated (*FTO*) gene: *p.23525T>A*, *p.A23525T (rs9939609)*, leptin receptor (*LEPR*) gene: *p.233A>G*, *p. Arg223Gln (rs1137101)* with the development of NAFLD on the background of obesity.

Materials and Methods. A cross-sectional (one-stage) study was carried out in which 80 children aged 10–17 years were examined. Nucleic acids were isolated using a set of reagents "DNA-EXPRESS-blood" based on lysing solution. The study of polymorphic variants of the gene was carried out using "SNP-EXPRESS" kits by PCR method.

Results. Children with obesity and NAFLD have statistically significant changes in the levels of AsAT, AlAT and other parameters characteristic of hepatobiliary system damage. The association of *LEPR* gene polymorphisms with NASH in obese children was revealed, as well as the protective effect of carrying the *FTO* gene genotype in relation to the development of NASH.

Discussion. NAFLD is caused by multiple risk factors, including genetic aspects, which may contribute to the development of this pathology. Based on a number of domestic studies, an association between this disease in obese children and the presence of polymorphism of the *LEPR* gene, which is involved in the regulation of nutrition, encodes a protein that plays a key role in energy metabolism and metabolism, has been identified. This was confirmed by the results of our work. There is no information about the influence of the *FTO* gene and its polymorphisms on the development of NAFLD.

Conclusion. Thus, the identification of genetic variants associated with the risk of developing NAFLD may be an important direction for early diagnosis and prevention of this disease in obese children.

Keywords: Non alcoholic associated fatty liver disease, genotyping, *LEPR* gene, *FTO* gene

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в детской популяции во всем мире [1]. Распространенность НАЖБП возрастает на фоне глобальной эпидемии ожирения [2, 3]. Исследование коморбидной патологии при ожирении у детей показало, что НАЖБП диагностируется у 58,1% детей, характеризуется бессимптомным течением и диагностируется уже на стадии стеатогепатита [1, 4]. Частота выявления этой коморбидной патологии возрастает от 5,8% при избыточной массе тела до 80% при морбидном ожирении. У детей с сочетанием НАЖБП и метаболического синдрома выявлена максимальная частота развития неалкогольного стеатогепатита (34%) [1, 4, 5]. При развитии НАЖБП

возрастает риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений, а также возможно прогрессирование заболевания, что может привести к циррозу печени [4]. Целесообразным является поиск генетических маркеров формирования данной патологии для проведения превентивных мер, так как при снижении массы тела и своевременно начатой терапии стеатоз печени у детей обратим [6].

Цель исследования: изучить взаимосвязь между полиморфизмами гена, связанными с жировой массой (*FTO*): с. 23525T>A, p.A23525T (rs9939609), и гена рецептора лептина (*LEPR*): с. 233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101) у детей, страдающих ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы

Проведено поперечное (одномоментное) исследование на базе ЛОГБУЗ г. Санкт-Петербурга, многопрофильной клиники «Скандинавия» и СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника 35» в период с февраля по апрель 2024 года 80 детей 10–17 лет. Оно включало стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями по ожирению у детей [7]. По его результатам дети были разделены на две группы: основную группу (n=30) составили дети с конституционально-экзогенным ожирением и впервые выявленной НАЖБП, группу сравнения (n=50) – пациенты с ожирением различной степени.

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось на базе отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, Россия). Взятие образцов цельной крови у лиц, включенных в обследование, производилось в вакуумную систему типа «Vacuett» с 6% ЭДТА (Greiner Bio-one (Австрия)). Выделение нуклеиновых кислот выполняли комплектом реагентов «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» на основе лизирующего раствора (Литех (Россия)). Исследование полиморфных вариантов гена, ассоциированного с жировой массой *FTO*: с. 23525T>A, p.A23525T (rs9939609), рецептора лептина *LEPR*: с.233A>G, p.A233G (rs1137101), ангиотензиногена (*AGT*: с. 174C>T, p.T174M (rs4762) и *AGT*: с. 235T>C, p.M235T (rs699)) выполняли наборами «SNP-ЭКСПРЕСС» методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Литех (Россия)), где амплифицируются параллельно две реакции с двумя аллель-специфичными праймерами, детектируется сигнал по каналу FAM. Генотипирование

исследуемых образцов геномной ДНК проводилось в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) ДТ-Прайм (ДНК-Технология (Россия)), результаты анализа формировались в три заключения – аллели1, гетерозигота, аллель2.

В исследовании соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г., в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487–1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.). Все участники исследования, их родители были осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в работе. Протокол этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 17.01.2024 № 35/04.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Stattech v. 4.2.6 (Россия). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Количественные – представлены непараметрически: медианой, нижним и верхним квартилями в виде Me (Q1; Q2). Сравнения показателей выполнены с помощью U-теста Манна – Уитни. Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов устанавливали с помощью χ^2 Пирсона. Значимым принимали уровень $p < 0,05$.

Силу ассоциации носительства определенных аллельных вариантов полиморфных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% ДИ.

Результаты

У 30% детей ожирение манифестировало с раннего возраста (1–3 года), у 30% обследованных – с дошкольного возраста (4–6 лет), у 40% пациентов

интенсивная прибавка массы тела отмечалась с периода полового созревания. Равномерное (длительно сохранялось одинаковое соотношение массы

Рисунок 1. Распределение детей основной группы в зависимости от степени ожирения.
Figure 1. Distribution of children in the main group depending on the degree of obesity.

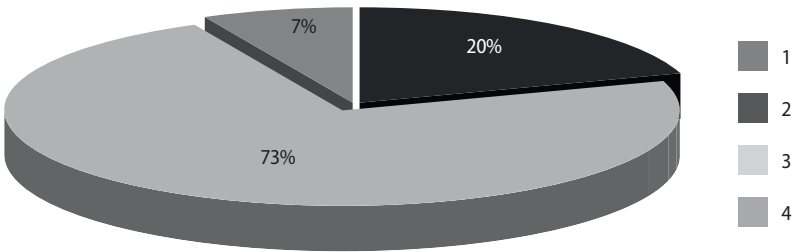
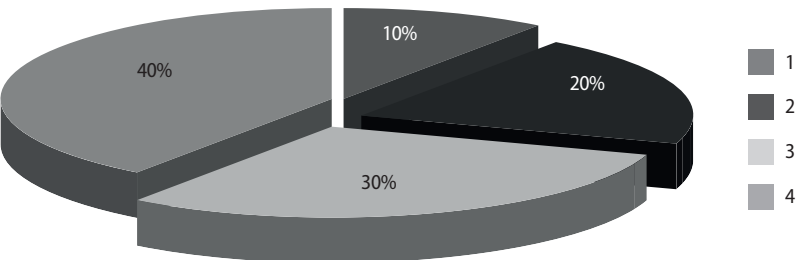


Рисунок 2. Распределение детей группы сравнения в зависимости от степени ожирения.
Figure 2. Distribution of comparison group children according to the degree of obesity.



к росту) увеличение массы тела было характерно для 25% детей, неравномерное (чередование периодов снижения и повышения массы тела) – для 17%, у основной части (58%) – заболевание имело прогрессирующее течение.

Распределение детей по степени ожирения представлено на рис. 1, 2.

В основной группе большинство обследованных имели 3 (73%) степень ожирения, в группе сравнения – 3 (30%) и 4 (40%). Рост пациентов у пациентов с НАЖБП был выше среднего (185,5[179,5;187,7] см), без НАЖБП – соответствовал средним значениям 171[165;182] см ($p=0,0023$). Все дети имели нормальное половое развитие.

Возрастная и половая характеристика детей представлена в табл. 1.

17,5% пациентов были в возрасте 10–12 лет, большую часть составили подростки 13–17 лет. Из них 68,7% – лица мужского пола.

Клинические признаки, характерные для заболеваний гепатобилиарной системы, у всех пациентов отсутствовали. Размеры печени соответствовали нормальным показателям, болезненности в пузырных точках не отмечалось.

Данные биохимического анализа крови обследованных детей представлены в табл. 2.

В группе детей с ожирением и НАЖБП выявлено статистически значимое повышение уровней АсАТ, АлАТ в 1,5–2 раза. У пациентов основной группы выявлено снижение уровня ХС-ЛПВП ($p=0,0001$). Дислипидемия (гипертриглицеридемия и снижение ХС-ЛПВП или повышение ХС-ЛПНП)

Таблица 1. Возрастной и половой состав обследованных детей с ожирением
Table 1. Age and sex composition of the examined obese children

Количество детей (абс/%)	Возраст, в годах
2 (2,5%)	10
2 (2,5%)	11
10 (12,5%)	12
5 (6,25%)	13
5 (6,25%)	14
14 (17%)	15
21 (26,25%)	16
21 (26,25%)	17
Пол	
55 (68,7%)	Мальчики
25 (31,3%)	Девочки

Таблица 2. Результаты биохимического исследования крови у детей
Примечание: * – статистическая значимость различий $p<0,05$

Table 2. Results of blood biochemical study in children

Показатель	Значение, ммоль/л	
	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=50)
Глюкоза	5,3[5,05;5,7]	5,1[4,8;5,5]
Аспаратаминотрансфераза (АсАТ)	31,7[17,5;45,1]*	15[13;26,5]
Аланинаминотрансфераза (АлАТ)	34,5[16,4;52,6]*	22,4[16,3;29,2]
Холестерин (ХС)	4,25[4,02;4,8]	4,4[3,7;4,9]
Триглицериды (Т)	1,47[1,23;1,99]	1,59[0,95;1,92]
Липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП)	0,84[0,705;1,145]*	1,05[0,8;1,3]
Липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП)	2,46[2,2;2,9]	2,58[2,4;3,28]

Таблица 3. Распределение генотипов и аллельная частота полиморфизма с. 23525T>A гена *FTO* у обследуемых пациентов

Примечание: * – статистическая значимость различий $p < 0,05$

Table 3: Genotype distribution and allele frequency of the c.23525T>A polymorphism of the *FTO* gene in the examined patients

Группы детей	Генотипы, n (%)			Аллели, n (%)	
	ТТ (абс/отн)	ТА (абс/отн)	АА (абс/отн)	Т (абс/отн)	А (абс/отн)
Основная (n=30)	18/0,6*	6/0,2	6/0,2	26/0,86	20/0,66
Сравнения (n=50)	5/0,1	35/0,7*	10/0,2	23/0,46	30/0,6

Таблица 4. Распределение генотипов и аллельная частота полиморфизма с.233A>G гена *LEPR* у обследуемых пациентов

Примечание: * – статистическая значимость различий $p < 0,05$

Table 4: Genotype distribution and allele frequency of the c.233A>G polymorphism of the *LEPR* gene in the studied patients

Группы детей	Генотипы, n (%)			Аллели, n (%)	
	АА (абс/отн)	АG (абс/отн)	GG (абс/отн)	А (абс/отн)	Г (абс/отн)
Основная (n=30)	5/0,16	6/0,2	19/0,63*	10/0,33	18/0,6
Сравнения (n=50)	23/0,46*	10/0,2	2/0,04	25/0,5	22/0,44

Таблица 5. Взаимосвязь генотипов и аллелей полиморфизма с. 23525T>A гена *FTO* и НАЖБП у детей с ожирением

Table 5. Relationship between genotypes and alleles of the c.23525T>A polymorphism of the *FTO* gene and NAFLD in obese children

Генотип	ОШ	95% ДИ	Р
АА	0,4	0,2;1,6	0,35
Аллель			
А	0,6	0,3;1,8	0,21

установлена у 30% обследованных с НАЖБП и 44% детей с ожирением различной степени [8].

У 37,5% детей с ожирением по результатам ультразвукового исследования печени установлены эхографические признаки НАЖБП – увеличение размеров печени, повышение её эхогенности, уплотнение, обеднение сосудистого рисунка и затухание ультразвукового сигнала.

На основании исследования активности АЛат и АсАт в сочетании с ультразвуковым исследованием печени у 63,3% детей стадия НАЖБП характеризовалась как жировой гепатоз, у 36,7% – стеатогепатит.

Частота гомозиготных носителей генотипа (АА) гена *FTO* среди обследованных детей с НАЖБП составила 20%, гетерозиготных носителей (ТА) генотипа выявлено 20% и гомозиготные носители (ТТ) генотипа составили 60%. Распространенность мутантного аллеля А составила 66%. У пациентов, не имеющих НАЖБП, выявлено в 5,5 раз увеличение частоты носительства гетерозиготного генотипа (ТА) по сравнению с детьми, страдающими НАЖБП (95%ДИ [16,8–68,7], $p = 0,033$) (табл. 3).

Частота носителей патологического генотипа (ТТ) гена *FTO* среди обследованных детей с НАЖБП составила 63% (95%ДИ [0,38–0,92], $p = 0,012$). У пациентов, не имеющих НАЖБП, выявлено в 5,8 раза увеличение частоты носительства гетерозиготного генотипа (ТА) (95%ДИ [0,1–0,88], $p = 0,0041$) (табл. 4).

Частота гомозиготных носителей генотипа (GG) гена *LEPR* среди пациентов с ожирением и НАЖБП составила 70%, что было в 5 раз чаще, чем среди детей без НАЖБП (95%ДИ [0,48–7,72], $p = 0,00001$). Распространенность мутантного аллеля Г составила 83% ($p = 0,0009$) (табл. 5).

Шансы носительства патологического генотипа АА полиморфизма гена *FTO* у детей с НАЖБП в 0,4 раза выше по сравнению с детьми без НАЖБП, однако, анализируемая взаимосвязь статистически не значима (табл. 5).

Шансы носительства патологического генотипа GG полиморфизма гена *LEPR* у детей с НАЖБП в 3,3 раза выше, анализируемая взаимосвязь статистически значима (табл. 6).

Обсуждение результатов

НАЖБП характеризуется целым спектром факторов риска, оказывающих влияние на предрасположенность к развитию данной патологии, в том

числе и генетических. Разные полиморфизмы ассоциируются с разнообразными молекулярными механизмами, которые воздействуют на липидный

Таблица 6.

Взаимосвязь генотипов и аллелей полиморфизма с.233А>G гена *LEPR* и НАЖБП у детей с ожирением
Relationship between genotypes and alleles of the с.233А>G polymorphism of the *LEPR* gene and NAFLD in obese children

Table 6.

Генотип	ОШ	95%ДИ	Р
GG	3,3	2,38;9,2	0,012
Аллель			
G	2,6	2,1;12,8	0,0001

обмен, окислительный стресс, воспалительные процессы и усугубление повреждений печени [8, 9]. Однако все научные исследования, посвященные изучению этого вопроса, проводились среди пациентов взрослой популяции. В нашей работе ассоциацию этого заболевания у детей с ожирением показал полиморфизм гена *LEPR*. В исследовании Морозовой А.В. и соавт. выявлена взаимосвязь мутантного варианта GG полиморфизма с. 233А>G гена рецептора лептина с НАЖБП у женщин. Частота патологического генотипа у лиц женского пола с НАЖБП превышала соответствующие показатели для пациенток из группы контроля в 1,3 раза (ОШ=2,17, 95%ДИ=2,05–4,49, p=0,037). Кроме того, было показано, что аллель G ассоциирована с выраженными ультразвукографическими признаками стеатоза [9]. Полиморфизм гена *LEPR* (p.Gln223Arg) способен быть фактором риска развития жировой болезни печени. Полиморфизм гена рецептора лептина способствует развитию НАЖБП, вызывая лептинорезистентность, влияя на липидный обмен и чувствительность к инсулину [10]. Выявлена значимая взаимосвязь между полиморфизмами *LEPR* rs1137100 и rs1137101

и предрасположенностью к НАЖБП с ОШ 1,64 (95% ДИ 1,18–2,28, p= 0,003) и 1,61 (95% ДИ 1,11–2,34, p=0,013) соответственно. Кроме того, обнаружена связь с неалкогольным стеатогепатитом: ОШ 1,49 (95% ДИ 1,05–2,12, P = 0,026) и 1,57 (95% ДИ 1,05–2,35, P = 0,029) соответственно. Полиморфизм ген *LEPR* rs1137100 также ассоциирован с простым стеатозом, ОШ составило 2,27 (95% ДИ 1,27–4,08, p = 0,006) [10].

Ген *FTO* может оказывать отрицательное воздействие на гепатоциты в условиях липотоксичности, а его повышенная экспрессия может усугублять повреждение печени при НАЖБП особенно в стадии неалкогольного стеатогепатита. Неблагоприятный аллель А полиморфизма гена *FTO* ассоциируется у больных с ультразвуковыми и гистологическими признаками стеатоза 2-й и 3-й степеней, с неалкогольным стеатогепатитом и чаще наблюдался при 3-й и 4-й стадиях фиброза [11, 12]. По результатам нашей работы установлен протективный эффект в отношении НАЖБП у детей с ожирением, имеющих гетерозиготный генотип *TA* полиморфизма гена *FTO*. В доступных источниках литературы похожих сведений найти не удалось.

Выводы

По результатам нашего исследования, было выявлено, что носительство полиморфизма с. 233А>G гена *LEPR* ассоциировано с НАЖБП у детей, страдающих ожирением. Установлен протективный эффект носительства генотипа *TA* полиморфизма с. 23525Т>А гена *FTO* в отношении НАЖБП

у детей, страдающих ожирением. Идентификация полиморфных вариантов генов, ассоциированных с высоким риском развития НАЖБП, может быть одним из перспективных направлений ранней диагностики и профилактики данного заболевания у детей с ожирением.

Литература | References

1. Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Pyryva E.A., Shilina N.M. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children: modern aspects of diagnosis and treatment. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2021; 19(2): 53–61. (in Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2021–2–53–61.

Павловская Е.В., Строкова Т.В., Пырьева Е.А., Шилина Н.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением: современные аспекты диагностики и лечения. *Вопросы детской диетологии*. 2021; 19(2): 53–61. doi: 10.20953/1727–5784–2021–2–53–61.

2. Evdokimova N.V., Shogiradze L.D., Pokhlebkina A.A., Petrenko Yu.V., Mikhkina E.A., Novikova V.P., et al. Genetic determinants of obesity in adolescent girls. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2024;69(2):65–71. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–65–71.

Евдокимова Н.В., Шогирадзе Л.Д., Похлебкина А.А., Петренко Ю.В., Михнина Е.А., Новикова В.П., и др. Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2024; 69(2): 65–71. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-215–7–34–41.

3. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022; 17(2): 126–135. (In Russ.) doi: 10.20953/1817–7646–2022–2–126–135.

Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопросы*

- практической педиатрии. 2022; 17(2): 126–135. doi: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
4. Zvyagin A.A., Fateeva N. Yu., Chubarov T.V., Zhdanova O.A. Steatohepatosis and steatohepatitis in overweight children: therapeutic methods. *RMJ*. 2022;3:9–12. (In Russ.)
Звягин А.А., Фатеева Н.Ю., Чубаров Т.В., Жданова О.А. Стеатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы. *Русский медицинский журнал*. 2022; 3:9–12.
 5. Rybochkina A.V., Dmitrieva T.G. Pathology of digestive organs in obese children: problems of comorbidity. *Far Eastern medical journal*. 2023; 1:94–98. (in Russ.) doi: 10.35177/1994-5191-2023-1-16.
Рыбочкина А.В., Дмитриева Т.Г. Патология органов пищеварения у детей с ожирением: проблемы коморбидности. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2023; 1:94–98. doi: 10.35177/1994-5191-2023-1-16.
 6. Demyanenko A.N., Alimova I.L., Povarova O.V. Early markers of the formation of nonalcoholic fatty liver disease in children with exogenous-constitutional obesity. *Russian Herald of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(4): 192. (in Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-congress-2021.
Демяненко А.Н., Алимова И.Л., Поварова О.В. Ранние маркеры формирования неалкогольной жировой болезни печени у детей с экзогенноконституциональным ожирением. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(4): 192. doi: 10.21508/1027-4065-congress-2021.
 7. Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V. The role of polymorphisms of PNPLA3, MBOAT7, and TM6SF2 in the development of non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):166–170. (in Russ.) doi: 10.14341/omet12855.
Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Роль полиморфизмов генов PNPLA3, MBOAT7 и TM6SF2 в развитии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме. *Ожирение и метаболизм*. 2022; 19(2):166–170. doi: 10.14341/omet12855.
 8. Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasyukova O.V., Girsh Ya.V., et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (in Russ.) doi: 10.14341/probl12802.
Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(5):67–83. doi: 10.14341/probl12802.
 9. Morozova A.V., Mal'tseva N.V., Gorbatsovsky Y.A., Lykova O.F., Arkhipova S.V. Association of leptin receptor Gln223Arg genetic polymorphism with obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 24(3):49–57. (In Russ.)
Морозова А.В., Мальцева Н.В., Горбатовский Я.А. и др. Исследование ассоциации полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 24 (3): 49–57.
 10. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S. et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *Journal Hepatol*. 2020;73(3):505–515. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.003.
 11. Yagoda A.V., Geyvandova T.V., Rogova S.H., Geyvandova N.I. Leptin receptor gene polymorphism and leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity. *Effective Pharmacotherapy*. 2019; 15(18):82–87. (in Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-82-87.
Ягода А.В., Гейвандова Т.В., Рогова С.Ш., Гейвандова Н.И. Полимофизм гена рецептора лептина и лептинорезистентность при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15(18):82–87. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-82-87.
 12. Yin D., Li Y., Liao X. et al. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. *British Journal of Nutrition*. 2023;130(10):1657–1664. doi: 10.1017/S0007114523000764.