

исследованию H.Yan, где создавали комплексную коллекцию биологического материала рака желудка, для успешного сохранения жизнеспособности клеток фрагменты опухоли подвергали мгновенной заморозке, что препятствовало формированию травмирующих стенки клеток кристаллов льда [9]. Вероятно, медленная заморозка, подходящая для рака пищевода и толстого кишечника, оказалась не применима для опухолевой ткани желудка. При дальнейшей разработке протоколов криосохранения данная особенность будет учтена.

Выводы. Для криосохранения ксенорафтов рака пищевода и толстой кишки человека возможно использование протестированных нами протоколов 2 и 3, где ключевой особенностью является медленное замораживание образцов. Для криосохранения опухолевого материала желудка необходимо разрабатывать иные способы кон-

сервации ввиду низкой эффективности рассмотренных в работе способов.

Литература

1. Использование электронного архива результатов прижизненных патологоанатомических исследований, как инструмент внутреннего контроля качества кодирования по системе МКБ-О-3 (ICD-O), на примере анализа злокачественных новообразований желудка / О.И. Кит [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. 2021. Т.2, №1. С.26–34.
2. The use of the electronic archive of results of intravital pathoanatomical studies as a tool for internal quality control of coding according to the ICD-O-3 system (ICD-O), on the example of the analysis of malignant neoplasms of the stomach / O.I. Kit [et al.] // South Russian journal of oncology. 2021. Vol. 2, No. 1. P.26–34. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-1-3
3. Faltus M., Bilavcik A., Zamecnik J. Vitrification ability of combined and single cryoprotective agents. *Plants (Basel)*. 2021; 6;10(11):2392. DOI: 10.3390/plants10112392
4. Goncharova A.S., Egorov G.Y., Kit S.O., et al. Colon cancer modeling by orthotopic xenotransplantation. *MPSE*. 2021;3:9–9.

4. Intan P.R., Khariri K. The use of laboratory animals in supporting the development of the medical world. *SINASIS*. 2020;1(1).
5. Lee S., Ryu K.J., Kim B., et al. Comparison between slow freezing and vitrification for human ovarian tissue cryopreservation and xenotransplantation. *Int J Mol Sci*. 2019 8;20(13):E3346. DOI: 10.3390/ijms20133346
6. Munroe S., Martens D.E., Sipkema D., et al. Comparison of cryopreservation techniques for cells of the marine sponge *Disidea etheria*. *Cryo Letters*. 2018;39(4):269–78.
7. Porter L.H., Lawrence M.G., Wang H., et al. Prostate. 2019;79(11):1326–37. DOI: 10.1002/pros.23839
8. Whaley D., Damyar K., Witek R.P., et al. Cryopreservation: an overview of principles and cell-specific considerations. *Cell Transplant*. 2021;24;30:0963689721999617. DOI: 10.1177/0963689721999617
9. Yan H.H.N., Siu H.C., Law S., et al. A comprehensive human gastric cancer organoid biobank captures tumor subtype heterogeneity and enables therapeutic screening. *Cell Stem Cell*. 2018;6;23(6):882–897.e11. DOI: 10.1016/j.stem.2018.09.016
10. Yang J., Gao L., Liu M., et al. Advanced biotechnology for cell cryopreservation. *Trans Tianjin Univ*. 2020 Dec 1;26(6):409–23.

Н.В. Зайцева, О.А. Казакова, А.А. Мазунина, В.Б. Алексеев, О.В. Долгих

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ШКОЛЬНИКОВ (НА ПРИМЕРЕ ПЕРМСКОГО КРАЯ)

DOI 10.25789/УМЖ.2023.81.07

УДК 612+613.9

Проведено обоснование генетических и иммунологических маркеров формирования метаболического синдрома у школьников, посещающих среднюю общеобразовательную школу (на примере Пермского края). Установлено, что группа детей с метаболическим синдромом и избыточностью массы тела по отношению к группе сравнения характеризовалась увеличением экспрессии CD19+, снижением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ4, гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов, дисбалансом липидно-углеводного обмена, статистически значимыми изменениями частоты генотипов, ассоциированных с метаболическим синдромом. Кандидатные иммунологические (CD19+, ИЛ1b, ИЛ4) и генетические (*ADRB2* rs1042713, *PPARA* rs4253778) маркеры рекомендуется использовать как индикаторные для идентификации ранних признаков метаболического синдрома у детей школьного возраста, проживающих в Пермском регионе.

Ключевые слова: метаболический синдром, индекс массы тела, ген *PPARA*, ген *ADRB2*, цитокины, CD, школьники.

The justification of genetic and immunological markers of the formation of metabolic syndrome in schoolchildren attending secondary school (on the example of the Perm Region) was carried out. It was found that the group of children with metabolic syndrome and excess body weight in relation to the comparison group was characterized by an increase in CD19+ expression, a decrease in the content of anti-inflammatory cytokine IL4, overexpression of pro-inflammatory cytokines, an imbalance of lipid-carbohydrate metabolism, statistically significant changes in the frequency of genotypes associated with metabolic syndrome. Candidate immunological (CD19+, IL1b, IL4) and genetic (*ADRB2* rs1042713, *PPARA* rs4253778) markers are recommended to be used as indicators for identifying early signs of metabolic syndrome in school-age children living in the Perm region.

Keywords: metabolic syndrome, body mass index, *PPARA* gene, *ADRB2* gene, cytokines, CD, schoolchildren.

ФБУН «Федеральный научный центр микробиологии, профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА** Нина Владимировна – акад. РАН, д.м.н., проф., науч. руковод. ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», znv@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-2356-1145, **КАЗАКОВА** Ольга Алексеевна – м.н.с., chakina2011@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0114-3930, **МАЗУНИНА** Алена Александровна – м.н.с., alena-osa@bk.ru, ORCID: 0000-0002-3579-4125, **АЛЕКСЕЕВ** Вадим Борисович – д.м.н., директор, root@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0001-5850-7232, **ДОЛГИХ** Олег Владимирович – д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145.

Введение. Особенности развития детского организма, а также вредные привычки, малоподвижный образ жизни, избыточность питания, генетическая предрасположенность, повышенные эмоциональные нагрузки приводят к формированию у детей ме-

таболического синдрома, становятся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни. Если ранее диагноз метаболический синдром был применим только для взрослого населения, то на сегодняшний день проявления этого

синдрома отмечают у детей и подростков с большей частотой [7]. Метаболический синдром объединяет комплекс симптомов, включающих метаболические, гормональные и психосоматические нарушения. Для детей экзогенными факторами, способствующими развитию данного синдрома, являются гиподинамия, избыточное потребление пищи и стресс, а маркерами, сопутствующими данному изменению, являются углеводный и липидный дисбаланс, гормональные и иммунные нарушения [8,9].

Данные российской статистики свидетельствуют, что процент детей с ожирением и избыточностью питания растет, а избыточная масса тела отмечается у каждого пятого ребенка школьного возраста [13]. Гиподинамия современных детей в сочетании с неправильным рационом и повышенной психоэмоциональной нагрузкой во время учебного процесса оказывает свое негативное воздействие на состояние здоровья детей, что выражается в повышенной утомляемости, раздражительности, нарушении пищевого поведения, снижении иммунитета и качества жизни детей в целом [14]. Избыток и несбалансированность питания вносит свой вклад в развитие иммунных нарушений. Состояние обмена и иммунной системы напрямую зависит от микробиома кишечника, где избыток одних веществ влияет на дефицит других, что нарушает извлечение энергии из потребляемых продуктов, внося дополнительные калории, а также подпитывая липо- и глюконеогенез [15].

Центральная система, регулирующая чувство насыщения, - дофаминергическая система, где дофамин и лептин выступают ключевыми нейропептидами в регуляции обмена веществ. Увеличение лептина в крови приводит к чувству насыщения и, соответственно, снижению поступления дополнительной энергии с пищей, коррелирует с количеством жировой массы в организме человека, имея долговременный эффект на мозговые механизмы. Так, при длительном накоплении триглицеридов усиливается выброс лептина в кровь адипоцитами. Провоспалительные цитокины и повышенный уровень глюкозы также способствуют выбросу лептина, при этом лептин потенцирует пирогенный эффект ИЛ1. Известно, что лептин имеет прямую зависимость от уровня дофамина, участвующего в регуляции метаболизма. Чачхиани И. и соавт. предполагают, что повышенные концентрации лептина на первых стадиях воспаления могут

стимулировать синтез кортизола, тем самым ингибируя эффекты гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси [1, 3, 11].

Генетическая предрасположенность оказывает решающий вклад в развитие метаболического синдрома. Так, ген *PPARA* экспрессируется в тканях с высоким уровнем митохондриального окисления (печень, сердце, стенки сосудов), активируется жирными кислотами, участвует в окислении липидов и метаболизме липопротеинов, тем самым противодействуя формированию метаболического синдрома и старению. Рецептор *PPARA* обладает противовоспалительным и антипролиферативным эффектами. Продукт экспрессии гена *ADRB2* является липолитическим рецептором в жировых клетках и связан с липидной мобилизацией. Полиморфизмы Arg16Gly и Glu27Glu гена *ADRB2* ассоциированы с развитием метаболического синдрома и патологии сердечно-сосудистой системы у взрослых [2, 4].

Определение маркеров, ассоциированных с развитием метаболического синдрома у детей, сопряжено с определенными трудностями, связанными с особенностями развития детского организма, периодом полового созревания, психическими нарушениями и полом. Так, например, девочки более подвержены развитию метаболического синдрома в период полового созревания, что обусловлено гормональными преобразованиями. Липидный профиль также может зависеть от возраста, при этом нет четко определенного диапазона нормы по инсулину для детей разных возрастов, особенно в период полового созревания.

Актуальным на сегодняшний день является выявление иммунологических и генетических маркеров формирования метаболического синдрома у детей в условиях повышенной психоэмоциональной нагрузки, ассоциированной с учебным процессом.

Цель исследования: провести оценку показателей иммунного статуса и генетического полиморфизма кандидатных генов как маркеров развития метаболического синдрома у детей-школьников (на примере средней образовательной школы г. Перми).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 214 детей (7-17 лет), посещающих средние общеобразовательные учреждения г. Перми. Группы наблюдения и сравнения сформированы исходя из оценки индекса массы тела и разделены на группы детей согласно классификации

ВОЗ: группа наблюдения 1 – дети с метаболическим синдромом (ИМТ SDS >2,0) (12,3±0,7 года), группа наблюдения 2 – дети с избыточностью массы тела (ИМТ SDS >1,0 <2) (11,3±0,5 года), группа сравнения – дети с отсутствием избыточности массы тела (ИМТ SDS <1,0) (11,6±0,3 года). Для обследуемых детей проведена оценка липидного, углеводного, иммунного профиля, а также оценка полиморфизма генов – кандидатов в развитии метаболических нарушений.

Уровень триглицеридов и ЛПВП оценивался фотометрическим методом, уровень глюкозы в сыворотке и плазме крови определялся глюкозооксидазным методом на приборе KeyLab BPC+Biosed. Методом мембранной иммунофлюоресценции с использованием на приборе FACSCalibur (Becton Dickinson) оценивали уровень абсолютной и относительной экспрессии В-лимфоцитов CD19+. Уровень провоспалительных цитокинов ФНО и ИЛ4, а также уровень лептина оценивались методом иммуноферментного анализа крови на приборе BioTEC Elx808.

Полиморфизм генов-кандидатов оценивался методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе BioRAD CFX96 с оценкой аллельной дискриминации. Исследованы особенности полиморфизма генов-кандидатов: *ADRB2* Arg16Gly rs1042713, *PPARA* G2528C rs4253778.

Статистический анализ проведен при помощи параметрических и непараметрических моделей исследования в программе Statistica 10.0 с оценкой χ^2 – среднего, SD – отклонения, SE – ошибки, W – нормальности распределения, t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни, p – уровня значимости. Статистический анализ генов-кандидатов оценен при помощи мультипликативной, общей, доминантной и рецессивной моделей наследования, с оценкой показателей χ^2 -критерий хи-квадрат, OR – оценка шансов, CI – доверительный интервал, p – уровень значимости. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Липидный профиль детей группы наблюдения 1 относительно группы сравнения характеризовался статистически значимо повышенным уровнем триглицеридов – в 1,5 раза (1,15±0,20 ммоль/дм³ против 0,78±0,04 ммоль/дм³) и пониженным в 1,2 раза уровнем ЛПВП, углеводный обмен характеризовался статистически значимым увеличением

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа иммунного и метаболомного профиля исследуемых групп детей по критерию SDS ИМТ

Показатель	Норма	Группа наблюдения1	Группа наблюдения2	Группа сравнения	p1	p2
CD19+ абс	0,09-0,66 (*10 ⁹ /л)	0,38±0,04	0,30±0,02	0,29±0,01	0,0320	0,5370
CD19+ отн	6-25 (%)	14,43±0,84	12,97±0,56	11,91±0,27	0,0060	0,1040
ИЛ1бета	0-6 (пг/мл)	2,97±0,65	4,81±0,97	2,54±0,21	0,5460	0,0320
ИЛ4	0-4 (пг/мл)	1,77±0,36	1,50±0,15	2,28±0,23	0,2560	0,0080
Глюкоза	3,33-5,55 (ммоль/дм ³)	5,018±0,09	4,72±0,08	4,64±0,04	0,0010	0,4180
Триглицериды	0,3-1,7 (ммоль/дм ³)	1,15±0,09	0,91±0,07	0,77±0,02	0,0000	0,0590
ЛПВП	0,8-2,2 (ммоль/дм ³)	1,46±0,08	1,59±0,04	1,72±0,03	0,0040	0,0290
Лептин	1,1-27,6 (нг/мл)	33,31±9,78*	15,75±1,15	7,49±0,78	0,1320	0,0000

Примечание. * - значимое различие с нормой, абс - абсолютный, отн - относительный, p1 - значимые различия между группами наблюдения1/сравнения; p2 - значимые различия между группами наблюдения2/сравнения.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа частоты аллелей и генотипов генов-кандидатов в исследуемых группах детей, различающихся по критерию SDS ИМТ

Группы	Ген	Генотип	X ² (p)	OR(CI)	Аллель	X ² (p)	OR(CI)
Наблюдения1/ Сравнения	<i>ADRB2</i> Arg16Gly rs1042713	AA	6,44 (0,0112)	3,79* (1,25-11,47)	A	5,23 (0,0222)	2,31* (1,11-4,82)
		AG		0,76 (0,26-2,19)			
		GG		0,46 (0,14-1,47)	G		0,43 (0,21-0,90)
Наблюдения2/ Сравнения	<i>PPARA</i> G2528C rs4253778	GG	4,73 (0,0296)	1,00 (0,46-2,16)	G	0,42 (0,5164)	0,81 (0,43-1,53)
		GC		0,72 (0,31-1,64)			
		CC		5,00 (0,97-25,89)	C		1,23 (0,65-2,33)

Примечание. X² - хи-квадрат, p - уровень значимости, OR - оценка шансов, CI - доверительный интервал, * - статистическая значимость результатов.

уровня глюкозы в крови на 8% (p<0,05). Иммунный профиль детей группы наблюдения 1 относительно группы сравнения отличался статистически значимым изменением показателей клеточной регуляции: увеличением абсолютного и относительного уровня экспрессии В-лимфоцитов CD19+ в 1,3 и 1,2 раза соответственно (табл.1). У детей группы наблюдения 2 относительно группы сравнения статистически значимо (на 8%) понижен уровень ЛПВП и повышены уровни триглицеридов на 18% и лептина в 2,1 раза (p<0,05). Оценка иммунного профиля показала, что дети группы наблюдения 2 относительно группы сравнения характеризуются повышением экспрессии цитокина ИЛ1b в 1,9 раза и снижением ИЛ4 в 1,5 раза.

Таким образом, установлено, что избыточность массы тела у детей школьного возраста сопровождается гормональной дисрегуляцией в виде гиперпродукции пептидного гормона лептина, который способствует пролиферации и активации моноцитов и макрофагов, сопровождающейся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [10]; особенностями иммунной регуляции (гиперэкспрессия В-лимфоцитов CD19+, провоспалительных цитокинов ИЛ1бета, недостаточный уровень экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ4), однако в исследованиях Н.Ю. Гришкевича и соавт. анализ субпопуляций лимфоцитов в крови детей с ожирением показал снижение абсолютной и относительной экспрессии В-лимфоцитов [5]; дисбалансом маркеров углеводного и липидного обмена (высокий уровень экспрессии глюкозы и триглицеридов в крови, снижение уровня ЛПВП), где главное изменение в липидном составе крови при метаболическом синдроме заключается именно в повышении уровня триглицеридов и снижении ЛПВП [6].

Результаты генетического анализа показали статистически значимые изменения частоты аллелей и генотипов кандидатных генов между исследуемыми группами, различающимися по критерию SDS ИМТ: гена активатора пероксисом *PPARA* G2528C rs4253778 и гена адренорецептора *ADRB2* Arg16Gly rs1042713 (табл.2). У детей группы наблюдения 1 относительно группы сравнения статистически значимо повышена частота гомозиготного дикого генотипа AA гена адренорецептора *ADRB2* Arg16Gly rs1042713, наследуемого по доминантному типу, в 2,7 раза, при этом аллель A (OR=2,31; CI:1,11-

4,82; p<0,05) и генотип AA (OR=3,79 CI:1,25-11,47; p<0,05) статистически значимо увеличивают вероятность развития метаболического синдрома. Для детей группы наблюдения 2 относительно группы сравнения установлено увеличение частоты вариантного гомозиготного генотипа CC гена *PPARA* G2528C rs4253778, наследуемого по рецессивному типу, в 4,6 раза, а оценка шансов указывает на вероятное участие данного генотипа в метаболических нарушениях и формировании избыточности массы тела (OR=5,00; CI:0,97-25,89; p<0,05).

Таким образом, установлено, что вариантный аллель гена *PPARA* ас-

социирован только с избыточностью массы тела, когда измененная программа окислации-пероксидации может быть скорректирована диетой, что достаточно для приостановления нарастания клинических проявлений ожирения. Транскрипционный фактор *PPARA* регулирует экспрессию нескольких десятков генов, вовлеченных в регуляцию клеточной дифференцировки, воспалительного ответа, метаболизма глюкозы и липидов [12], тогда как полиморфизм гена катехоламина регуляции *ADRB2* в условиях напряженности учебного процесса запускает гормональный механизм, ассоциированный с гиперэкспрессией

лептина, что приводит к более выраженным изменениям ИМТ в сторону его увеличения с развитием метаболического синдрома и необходимостью медикаментозной его коррекции. Исследование Mitra S. и соавт. показало ассоциацию полиморфизма гена *ADRB2* с изменениями в уровне ЛПВП, а AA генотип гена был связан с более высокими уровнями глюкозы в крови детей [16].

Выводы. Настоящим исследованием иммунологического и генетического профиля детей школьного возраста (7-17 лет), проживающих в Пермском крае и подверженных психоэмоциональному напряжению учебной нагрузки, обоснованы индикаторные показатели ранней диагностики формирования метаболического синдрома и избыточной массы тела, характеризующие нарушения иммунной и метаболомной регуляции, включающие маркеры клеточной регуляции В-лимфоциты CD19+, про- и противовоспалительные цитокины ИЛ1b, ИЛ4, показатель нейрорепептидной регуляции (лептин), ассоциированные с полиморфизмом аллелей и генотипов генов-кандидатов гена адренорецептора *ADRB2* rs1042713 (A аллель и AA генотип) и гена рецептора пероксисом *PPARA* rs4253778 (CC генотип).

Литература

1. Андреевская М.В., Марьянович А.Т. Лептин в регуляции потребления пищи // Российские биомедицинские исследования. 2019. Т.4, №4. С.33-38.
Andreevskaya M.V., Maryanovich A.T. Leptin in the regulation of food consumption // Russian biomedical research. 2019. Vol.4, No. 4. P.33-38.
2. Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Влияние полиморфизма генов *ADRB1*, *ADBR2* и *CYP2D6* на эффективность и безопасность В-блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. №4. С.5-10.
Bunova S.S., Usacheva E.V., Zamakhina O.V. The effect of polymorphism of *ADRB1*, *ADBR2* and *CYP2D6* genes on the efficacy and safety of
3. B-blockers in patients with cardiovascular diseases // Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2014. No. 4. P.5-10.
3. Гендерные и пубертатные особенности уровней дофамина и лептина в зависимости от генотипа по полиморфному локусу *TaqIA* гена дофаминового рецептора 2-го типа при разных формах ожирения у детей / Л.С. Вызова [и др.] // Медицинские новости. 2018. №12. С.52-57.
Gender and puberty features of dopamine and leptin levels depending on the genotype according to the *TaqIA* polymorphic locus of the type 2 dopamine receptor gene in various forms of obesity in children / L.S. Call [et al.] // Medical News. 2018. No.12. P.52-57.
4. Генетические предикторы развития ожирения / С.В. Бородина [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2016. Т.13, №2. С.7-13.
Genetic predictors of the development of obesity / S.V. Borodina [et al.] // Obesity and metabolism. 2016. Vol.13. No.2. P.7-13.
5. Гришкевич Н.Ю., Савченко А.А., Манчук В.Т. Особенности информативности показателей морфологического состава лимфоцитов крови у здоровых детей и с ожирением // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2002. Т.34, №5. С. 48-52.
Grishkevich N.Yu., Savchenko A.A., Manchuk V.T. Features of informative indicators of morphological composition of blood lymphocytes in healthy children and with obesity // Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2002. Vol.34, No.5. P. 48-52
6. Ефременко Ю.Р., Королева Е.Ф., Горшкова Т.Н. Показатели липидного обмена и свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2011. №2(2). С.183-189.
Efremenko Yu.R., Koroleva E.F., Gorshkova T.N. Indicators of lipid metabolism and free radical oxidation in metabolic syndrome // Bulletin of N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod University. 2011. No.2 (2). P.183-189.
7. Журавлева О.В., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Метаболический синдром у детей и подростков: учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов, интернов, ординаторов. Благовещенск: Буквиц, 2012. С.29.
Zhuravleva O.V., Romantsova E.B., Babtseva A.F. Metabolic syndrome in children and adolescents: a textbook for students of medical and pediatric faculties, interns, residents. Blagoveshchensk: Bukvits, 2012. 29p.
8. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 14, №5. С. 757-764.
Metabolic syndrome in children and adolescents / L.A. Balykova [et al.] // Pediatrics. 2010. Vol.89, No.3. P.127-134.
9. Метаболический синдром у детей и подростков / Л.А. Балькова [и др.] // Педиатрия. 2010. Т.89, №3. С.127-134.
Metabolic syndrome: the history of development, basic diagnostic criteria / Yu.N. Belenkov [et al.] // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2018. Vol. 14, No.5. P. 757-764.
10. Метаболические маркеры и окислительный стресс в патогенезе ожирения у детей / О.В. Поварова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(1). С. 22-29.
Metabolic markers and oxidative stress in the pathogenesis of obesity in children / O.V. Povarova [et al.] // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020;65(1). P. 22-29.
11. Послеоперационная реакция лептина и кортизола у больных без осложнений и с инфекционными осложнениями / И. Чачхиани [и др.] // Клинические исследования. 2004. Т.15, №3. С.76-80.
Postoperative reaction of leptin and cortisol in patients without complications and with infectious complications / I. Chachhiani [et al.] // Clinical studies. 2004. Vol.15, No.3. pp.76-80.
12. Ружилов О.С. Роль генетических маркеров в клинико-гормональных и метаболических характеристиках синдрома поликистозных яичников // Медицинские новости. 2015. №5. С. 67-70.
Ruzhilo O.S. The role of genetic markers in the clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome // Medical news. 2015. No.5. P. 67-70.
13. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты / Я.Э. Булавко [и др.] // Педиатр. 2019. Т.10, №4. С.67-68.
Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects / Ya.E. Bulavko [et al.] // Pediatrician. 2019. Vol.10, No.4. P.67-68.
14. Kremneva V.N, Solodnik E.M. Hypodynamia as a factor of cardiovascular diseases // International journal of humanities and natural sciences.2019; 8(1):28-32
15. Nutritional targetinf of the microbiome as potential therapy for malnutrition and chronic inflammation / Schroder L. [et al.] // Nutrients. 2020;12(10):3032
16. Mitra S., Tan P.Y., Amini F. Association of *ADRB2* rs1042713 with Obesity and Obesity-Related Phenotypes and Its Interaction with Dietary Fat in Modulating Glycaemic Indices in Malaysian Adults/ Journal of Nutrition and Metabolism. 2019; 6: 1-10.