stratification of mid-term mortality in COVID-19 patients /De Guadiana-Romualdo L.G.et al.// International journal of infectious diseases. 2021; 111:211–218. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.058.

11. Clinical Utility of Midregional Proadrenomedullin in Patients with COVID-19/ Lo Sasso B. et al.// Lab. Med. 2021; 52(5):493-498. doi: 10.1093/labmed/lmab032.

12. Effectiveness of mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study /Montrucchio G. et al.// PLoS One. 2021; 16(2):1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0246771.

13. Endothelium-associated biomarkers mid-regional proadrenomedullin and C-terminal proendothelin-1 have good ability to predict 28-day mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A prospective cohort study/ Van Oers J.A.H. et al// Journal of Critical Care. 2020; Dec(66):173–180. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.07.017.

14. Endothelial dysfunction and Mid-Regional proAdrenomedullin: What role in SARS-CoV-2 infected Patients? /Zaninotto M. et al.// Clinica Chimica Acta. 2021; 523: 185-190. doi:10.1016/j.cca.2021.09.016.

15. High levels of mid-regional proadrenomedullin in ARDS COVID-19 patients: The experience of a single Italian center /Benedetti I. et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2021; 25(3): 1743-1751. doi: 10.26355/eurrev_202102_24885.

16. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. //Inflammation Research, 2020: 69 (12). doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.

17. Identification of COVID-19 patients at risk of hospital admission and mortality: a European multicentre retrospective analysis of mid-regional pro-adrenomedullin / E. Sozio E .et al.// Respiratory Research. 2022; 23(1):1–12. doi: 10.1186/s12931-022-02151-1.

18. Lippi G., Henry B.M. Pooled analysis of mid-regional pro-adrenomedullin values in COVID-19 patients with critical illness //Internal and Emergency Medicine. 2021; 16(6):1723–1725. doi: 10.1007/s11739-021-02756-2.

19. Mid-regional pro-adrenomedullin as a predictor of in-hospital mortality in adult patients with COVID-19: a single-centre prospective study /Popov DA, Borovkova UL, Rybka MM, Ramnenok TV, Golukhova EZ./ Anaesthesiology Intensive Therapy, 54(3): 242–246, 2022, doi: 10.5114/ait.2022.115367.

20. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin as a Prognostic Factor for Severe COVID-19 ARDS/ De Montmollin E. et al/ Antibiotics. 2022; 11(9):1166. doi: 10.3390/antibiotics11091166.

21. Mid-regional Proadrenomedullin Biomarker Predicts Coronavirus Disease 2019 Clinical Outcomes: A US-Based Cohort Study /Atallah N.J. et al./ Open Forum Infectious Diseases. 2022; 9(9):1–10. doi: 10.1093/ofid/ofac423.

22. Mid-regional pro-adrenomedullin, methemoglobin and carboxyhemoglobin as prognosis biomarkers in critically ill patients with covid-19: An observational prospective study / Oblitas C.M. et al/ Viruses. 2021; 13(12):1–11/ doi: 10.3390/v13122445.

23. Mid-regional Proadrenomedullin (MR-proADM), C-reactive protein (CRP) and other biomarkers in the early identification of disease progression in patients with COVID-19 in the acute NHS setting / Moore N. et al./ Journal of Clinical Pathology. 2022; Jan 7:jclinpath-2021-207750. doi: 10.1136/jclinpath-2021-207750.

24. MR-proADM as marker of endotheliitis predicts COVID-19 severity./ De Guadiana-Romualdo L.G. et al./ European Journal of Clinical Investigation. 2021; 51(5). doi: 10.1111/eci.13511.

25. Proadrenomedullin in the Management of COVID-19 Critically Ill Patients in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence and Uncertainties in Existing Literature / Montrucchio G. et al./ Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(15):1–12. doi: 10.3390/jcm11154543.

26. Prognostic value of copeptin and mid-regional proadrenomedullin in COVID-19-hospitalized patients. /Indirli R. et al/ European Journal of Clinical Investigation. 2022; 52(5):1–13/ doi: 10.1111/eci.13753.

27. Prognostic Value of Mid-Region Proadrenomedullin and In Vitro Interferon Gamma Production for In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia and Respiratory Failure: An Observational Prospective Study /Mangioni D. et al./ Viruses. 2022; 14(8):1683./ doi: 10.3390/v14081683.

28. Predictive Value of MR-proADM in the Risk Stratification and in the Adequate Care Setting of COVID-19 Patients Assessed at the Triage of the Emergency Department./ M. Minieri et al./ Diagnostics. 2022; 12(1971):1–14. doi: 10.3390/diagnostics12081971.

29. The Role of Endothelial Related Circulating Biomarkers in COVID-19. A Systematic Review and Meta-analysis /Lampsas S. et al./ Current Medicinal Chemistry. 2021; 29(21):3790–3805. doi: 10.2174/0929867328666211026124033.

30. The vasoactive peptide MR-pro-adrenomedullin in COVID-19 patients: An observational study /C. Gregoriano et al./ Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2021; 59(5): 995–1004, 2021, doi: 10.1515/cclm-2020-1295.

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.24

УДК 575.176

Н.И. Павлова, В.А. Алексеев

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОЖИРЕНИЯ

В обзоре описаны генетические причины ожирения, включая синдромальные, моно- и полигенные причины. Быстро растущая распространенность ожирения среди населения в последние десятилетия является важной проблемой общественного здравоохранения, поскольку оно увеличивает риск развития диабета, сердечных заболеваний, инсульта и других серьезных заболеваний. Его причины включают чрезмерное потребление высококалорийной пищи, а также малоподвижный образ жизни. Доказано, что на развитие ожирения, помимо энергетического дисбаланса, на 40–70% влияют наследственные факторы. Как правило, ожирение возникает в результате взаимодействия определенных полиморфизмов генов с окружающей средой. Лишь небольшое количество случаев ожирения является результатом наличия мутаций в определенных генах (моногенное ожирение), вызывающих менделевские синдромы с очень низкой частотой среди населения.

Ключевые слова: ожирение, гены, полиморфизмы.

The review describes the genetic causes of obesity, including syndromal, monogenic and polygenic causes. The rapidly increasing prevalence of obesity in the population in recent decades is an important public health issue because it increases the risk of diabetes, heart disease, stroke and other serious diseases. Its causes include excessive consumption of high-calorie foods, as well as a sedentary lifestyle. It has been proven that, in addition to energy imbalance, 40–70% of the development of obesity is influenced by hereditary factors. As a rule, obesity results from the interaction of certain gene polymorphisms with the environment. Only a small number of cases of obesity are the result of the presence of mutations in certain genes (monogenic obesity), causing Mendelian syndromes with a very low frequency in the population.

Keywords: Obesity, genes, polymorphisms.

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с. Арктического медицинского центра, vldslvalekseev@gmail.com.

Введение. Ожирение является результатом хронического энергетического дисбаланса у человека, который постоянно получает из пищи больше калорий, чем необходимо для обеспечения метаболических и физических функций организма. Быстрорастущая распространенность ожирения объясняется свободным доступом к высококалорийным продуктам и одновременным снижением физической активности. Также вследствие пандемии тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2), вызывающего новую коронавирусную болезнь COVID-19, во всем мире были

введены карантинные ограничения [2], которые привели к социальным изменениям в образе жизни, диеты, способствовали гиподинамии, что в свою очередь привело к снижению расхода энергии и увеличению заболеваемости ожирением [27]. Различные исследования показали, что небольшие изменения массы тела за относительно короткие периоды времени могут стать постоянными и со временем привести к значительному увеличению массы тела [18, 40]. Если нынешние тенденции сохранятся, ожидается, что к 2025 г. 1 млрд взрослых (почти 20% населения мира) будет страдать ожирением. Особую тревогу вызывает глобальный рост ожирения среди детей и подростков; более 7% страдали ожирением в 2016 г. по сравнению с менее чем 1% в 1975 г. [49].

В последние годы распространенность ожирения в азиатских странах неуклонно растет из-за несбалансированного питания и отсутствия физических упражнений. Азиатский тип ожирения отличается и характеризуется высоким содержанием жира в организме и низкой массой скелетных мышц. В то же время наблюдается избыточное накопление жира в области живота и печени (неалкогольная жировая болезнь печени), что связано с повышенным кардиометаболическим риском [6].

В РФ доля населения, принадлежащего к монголоидной расе, и монголо-европеоидного смешанного происхождения составляет около 9 %. Если большинство населения европейской части России принадлежит к европеоидной расе, то в азиатской части страны значительно возрастает доля представителей монголоидной расы. На территории Российской Федерации проживают представители различных азиатских этносов, такие как якуты и буряты, представляющие два самых крупных сибирских этноса.

В последние годы в Республике Саха (Якутия) отмечается увеличение распространенности ожирения, что связано с утерей традиционных методов хозяйствования и переходом коренного населения от привычного белково-липидного типа питания к углеводно-липидному типу [13]. С.И. Софронова и соавт. провели исследование по определению распространенности избыточной массы тела и ожирения среди представителей коренного населения Якутии (эвенков, долган, эвенков, юкагиров, чукчей, якутов), проживающих в северных улусах. Они установили, что избыточную массу тела имеют 37,8 % якутов и ожирение чаще встречается у мужчин. Была обнаружена сильная связь между ИМТ и систолическим артериальным давлением. У якутов и эвенков среднее систолическое артериальное давление было выше, чем у других этнических групп [11]. Л.Г. Маринова и др. изучали детей, проживающих в Якутске, и обнаружили высокую распространенность ожирения I степени, в основном у мальчиков. Абдоминальное ожирение наблюдалось у 86% детей. Сообщалось об одном случае метаболического синдрома. В проделанной работе отсутствуют сведения об этнической принадлежности детей, участвовавших в исследовании [5].

Ожирение связано с преждевременной смертностью и представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения, на которую приходится значительная часть бремени неинфекционных заболеваний во всем мире. В качестве основного фактора риска большого количества серьезных осложнений у лиц с ожирением чаще встречаются сахарный диабет, дислипидемия, гипертония, неалкогольная жировая дистрофия печени, сердечно-сосудистые заболевания, рак [10, 12] и тяжелая форма COVID-19, которые приводят к более высоким уровням смертности среди взрослых.

Доказано, что на развитие ожирения, помимо энергетического дисбаланса, на 40–70% влияют наследственные факторы [9]. Как следствие генетические подходы могут быть использованы для характеристики лежащих в основе физиологических и молекулярных механизмов, контролирующих массу тела. С 2007 г. полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) обнаружили около 250 генов, связанных с ожирением [47].

Моногенное и синдромальное ожирение. Существует около 30 менделевских расстройств с ожирением как клиническим признаком, часто в сочетании с умственной отсталостью, дисморфическими признаками и органоспецифическими аномалиями развития (например, плейотропными синдромами) [41]. Моногенное ожирение наследуется по менделевскому типу и, как правило, редкое, раннее и тяжелое. К развитию моногенного ожирения приводят мутации в генах лептина (*LEP*), рецептора лептина (*LEPR*), меланокортиновых рецепторов 4 типа (MC4R), проопиомеланокортина (*POMC*), прогормона конвертазы 1 (*PCSK1*), мозгового нейротрофического фактора (*BDNF*) и рецептора тирозиновой киназы типа 2 (*NTRK2*), гене *SIM1* и гене киназы супрессора Ras-белков 2 типа (*KSR2*). Мутации в данных генах нарушают контроль аппетита и приводят к гиперфагии, что в конечном результате приводит к ожирению [7]. Наиболее распространенной известной моногенной формой детского ожирения являются дефекты в гене *MC4R*, на его долю приходится около 6% случаев моногенного ожирения.

Синдромное ожирение - это когда ожирение возникает в клиническом контексте определенного набора ассоциированных клинических фенотипов. Это ожирение, вызванное хромосомными перестройками, такими как синдром Прадера-Вилли, синдром WAGR, синдром SIM1 и плейотропные синдромы, включая синдром Барде-Бидля, синдром Fragile X, синдром Коэна и т. д. [47]. У детей с синдромальным ожирением наблюдаются крайнее ожирение, физическая дисморфология и умственная отсталость, некоторые из них с неопределенными нейроэндокринными аномалиями. Именно последняя аномалия считается ответственной за неблагоприятное воздействие на функцию гипоталамуса, который служит мозговым центром аппетита, регулирующим энергетический баланс посредством потребления пищи и расхода энергии. В результате дети с синдромальным ожирением обычно характеризуются сильной гиперфагией и снижением чувства насыщения, что способствует увеличению веса [45].

Полигенное ожирение. Наиболее распространенной формой ожирения является полигенное ожирение. Ряд предрасположенных к ожирению генных локусов был идентифицирован в различных популяциях с помощью подхода GWAS. Подход GWAS помогает идентифицировать общие SNP, которые способствуют относительно низкому риску (измеряемому отношением шансов [OR]<1,5) роста сложных заболеваний и фенотипов, включая фенотипы, связанные с ожирением, например, диабет и гипертонию [42].

Одним из первых генов предрасположенности к ожирению, обнаруженным с помощью GWAS у европейских пациентов с диабетом 2 типа, является ген *FTO*. Исследователи определили важные SNP в первом интроне *FTO*, которые были связаны с ожирением. Эти первоначальные скрининги были проведены в 2007 г. среди европейского населения [14, 23, 48], а затем подтверждены в других популяциях, включая выходцев из Латинской Америки [46], выходцев из Восточной Азии

[32], африканцев [21] Ближнего Востока [20, 26]. Ранее мы также подтвердили связь данного гена с ожирением в популяции якутов [1, 28]. Ген *FTO* задействован в регуляции пищевого режима, кодирует белок, вовлеченный в энергетический обмен и влияющий на метаболизм в целом [4]. Согласно результатам проведенных исследований аллель А гена *FTO* ассоциирован со сниженным липолизом, с отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи, нарушением контроля аппетита. Фенотипическое проявление аллели А гена *FTO* – избыточный вес, ожирение вследствие переедания.

Гены семейства *PPAR* опосредуются через специфические рецепторы, называемые PPAR, которые принадлежат к надсемейству рецепторов стероидных гормонов. *PPAR* влияют на экспрессию генов-мишеней, участвующих в клеточной пролиферации, клеточной дифференцировке, а также в иммунных и воспалительных реакциях [38]. Были идентифицированы три близкородственных подтипа (альфа, бета/дельта и гамма). Белки PPAR способны связываться с различными лигандами, включая жирные кислоты, лекарственные средства (фибраты, тиазолидиндионы) [43]. Члены семейства PPAR имеют различные паттерны тканевого распределения и тканевые специфические функции. PPAR-α преимущественно присутствует в печени, где он играет важную роль в регуляции метаболизма питательных веществ, поскольку стимулирует поглощение и окисление жирных кислот. PPAR-γ в основном экспрессируется в жировой ткани. Он индуцируется во время дифференцировки адипоцитов и является регулятором образования жировых клеток и накопления липидов. PPAR-δ обильно экспрессируется по всему телу, и предполагается, что он участвует в адипогенезе и энергетическом обмене [22].

Активация PPAR *α* происходит за счет различных природных агонистов, включая ненасыщенные жирные кислоты и эйкозаноиды, тогда как препараты фибратов действуют как синтетические агонисты. В печени PPAR *α* играет ключевую роль в катаболизме жирных кислот, повышая экспрессию многочисленных генов, участвующих в митохондриальном окислении жирных кислот, пероксисомальном окислении жирных кислот и многих других аспектах метаболизма жирных кислот в клетке [30]. Регулирует экспрессию генов, кодирующих ферменты и транспортные белки, которые контролируют гомеостаз липидов, что в итоге приводит к стимуляции окисления ЖК и улучшению метаболизма липопротеинов [19]. Этот ген может быть специфически вовлечен в липолитический процесс и похудение, вызванное программой физических тренировок [35].

Белок PPARG2 в большом количестве присутствует в жировых клетках и играет ключевую роль в их формировании. Основной функцией этого белка является активация генов, связанных с аккумуляцией жира, дифференцировкой клеток жировой ткани и миобластов. Он стимулирует дифференцировку резидентных преадипоцитов жировой ткани в адипоциты и способствует мобилизации циркулирующих клеток-предшественников костного мозга в белую жировую ткань и их последующую дифференцировку в адипоциты [29]. Играет важную роль в формировании чувствительности различных тканей к инсулину. Именно ген *PPARG2* определяет липидный метаболизм [36]. Ген *PPARG* оказывает противодействие воспалению, вызванному ожирением, контролируя воспалительную реакцию либо путем подавления провоспалительных генов, либо путем воздействия на метаболизм липидов. Способность снижать инфильтрацию воспалительных клеток еще больше подчеркивает центральную роль *PPARG* в воспалении, вызванном ожирением. Во время процесса воспаления PPARG может направлять клетки к дифференцировке адипоцитов, что приводит к сохранению генов воспаления в подавленном состоянии в жировой ткани при ожирении [31].

Функция *PPARD* заключается в регуляции генов, связанных с аккумуляцией жира (синтез триглицеридов), дифференцировкой адипоцитов (жировых клеток) и миобластов, чувствительностью к инсулину, активностью остеобластов и остеокластов (регуляция роста) [37]. Также *PPARD* напрямую связан с развитием ожирения, участвует в заживлении ран, клеточном росте, метаболизме липопротеинов, контроле пролиферации пероксисом, которые отвечают за окисление жирных кислот и энергетический обмен; экспрессируется во многих тканях и органах. Стимулируя окисление жирных кислот, активация PPAR *β* / *δ* приводит к потере жировой массы в различных моделях ожирения у мышей [33]. В дополнение к усилению окисления жирных кислот активация PPAR *β* / *δ* в мышцах также увеличивает количество мышечных волокон I типа, что приводит к повышению выносливости [39].

Белок, связывающий кишечные жирные кислоты FABP2, связывает насыщенные и ненасыщенные длинноцепочечные жирные кислоты и участвует в синтезе липопротеинов, богатых триглицеридами [44]. Аффинность FABP2 для длинноцепочечных жирных кислот удваивается, когда в гене *FABP2* имеется полиморфизм Ala54Thr. Полиморфизм Ala54Thr увеличивает секрецию триглицеридов (ТГ) и транспорт свободных жирных кислот in vitro [34]. В исследовании Baier L.J. и соавт. (1996) установили, что данный полиморфизм влияет на транспорт и секрецию липидов. Они предполагают, что лица, экспрессирующие генотип Thr54, перерабатывают больше длинноцепочечных жирных кислот в хиломикронные триглицериды, чем индивидуумы с генотипом Ala54. Любой из этих процессов или оба эти процесса будут приводить к снижению скорости инсулин-опосредованного поглощения глюкозы и увеличению скорости высвобождения инсулина из β-клеток поджелудочной железы, что согласуется с наблюдаемой резистентностью к инсулину и гиперинсулинемией, обнаруженными у субъектов с генотипом Thr54 [17].

Ген рецептора лептина (*LEPR*), который секретирует единственный трансмембранный белок цитокинов, расположенный на хромосоме 1p31, играет решающую роль в регуляции массы тела путем стимуляции расхода энергии и торможения приема пищи. Мутации гена *LEPR* ассоциированы с моногенными формами тяжелого раннего ожирения и гиперфагии. Многочисленные исследования в различных популяциях подтвердили связь полиморфизма Q223R (rs1137101) с показателями ожирения [15, 16, 50].

Полиморфизм Q223R уменьшает связывание лептина и таким образом нарушает передачу сигналов лептина, тем самым играет важную роль в патогенезе ожирения, благодаря его прямому влиянию на метаболизм липидов и глюкозы, метаболизм жировой ткани, контроль жировых отложений и сердечно-сосудистую функцию.

Повышенный аппетит является движущей силой набора веса. Большое количество литературных данных свидетельствует о том, что изменения гормона грелина играют важную роль в колебаниях аппетита после еды [24, 25]. Грелин — это гормон кишечника с самым сильным орексигенным сигналом, который помогает организму реагировать на изменения в метабо-

лическом статусе путем связывания с рецепторами, стимулирующими секрецию гормона роста (GHSR) [3]. Он синтезируется преимущественно в желудке и обнаруживается в кровотоке здоровых людей. Минорный аллель 178C>A полиморфного гена *GHRL* ассоциирован с ожирением, эффект возникает из-за повышения уровня грелина, формируя раннее чувство голода [8].

Заключение. Рассмотрение генетических причин и понимание растущих данных об эпигенетических изменениях, влияющих на растущую эпидемию ожирения, предоставляют ценные инструменты в лечении ожирения. Возможность выявлять лица с высоким риском сможет способствовать целенаправленным стратегиям профилактики ожирения с повышенным воздействием и экономической эффективностью.

Литература

1. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с развитием ожирения в популяции якутов / Н.И. Павлова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. DOI 10.17513/spno.28020

Association of polymorphism rs9939609 of the FTO gene with the development of obesity in the Yakut population / Pavlova N.I. [et al.] // Modern problems of science and education. 2018. № 5. DOI 10.17513/spno.28020]

2. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ объявляет вспышку COVID-19 пандемией. 2020 г. [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. Электрон. текстовые дан. – Режим доступа: https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19

World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Electronic resource]. World Health Organization https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19

3. Генетические маркеры ожирения и связанных с ним репродуктивных осложнений: современное состояние проблемы / Ю.С. Артеменко [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2021. №3 (9). Приложение С. 48-55. https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppL-48-55

Genetic markers of obesity and related reproductive complications: current state of the problem / Artemenko Yu. S. [et al.] // Obstetrics and Gynecology : News. Opinions. Learning. 2021. No. 3 (9). P. 48-55. https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppL-48-55]

4. Кочетова О.В., Викторова Т.В. Генетика и эпигенетика ожирения // Успехи современной биологии. 2015. № 2. С. 128–138.

Kochetova O.V., Viktorova T.V. Genetics and epigenetics of obesity // Advances in modern biology. 2015. No. 2. P. 128–138.

5. Маринова Л.Г., Саввина Н.В., Саввина И.Л. Ожирение у детей Якутии: социально-гигиенические аспекты и клиническая характеристика // Якутский медицинский журнал. 2015. № 3 (51). С. 51-53.

Marinova L.G., Savvina N.V., Savvina I.L. Obesity in children of Yakutia: social and hygienic aspects and clinical characteristics // Yakut medical journal. 2015. No. 3 (51). P. 51-53.

6. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021. №1 (18). С.5-99. https://doi.org/10.14341/omet12714

Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases" / Dedov I.I. [et al.] // Obesity and metabolism. 2021. No. 1 (18). pp.5-99 https://doi.org/10.14341/omet12714]

7. Михалева О.Г., Бардымова Т.П., Березина М.В. Моногенные формы ожирения // Сибирский медицинский журнал. 2014. №6 (129). С. 5-11.

Mikhaleva O.G., Bardymova T.P., Berezina M. V. Monogenic forms of obesity // Siberian Medical Journal. 2014. No. 6 (129). pp. 5-11

8. Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома / Г.И. Лифшиц [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017. №1. С. 5-9

Some molecular genetic mechanisms of the formation of obesity and metabolic syndrome / Lifshits G.I. [et al.] // Pharmacogenetics and pharmacogenomics. 2017. No. 1. pp. 5-9

9. Ожирение / И.И. Дедов [и др.] // Consilium Medicum. 2021. №4 (23). С. 311-325. https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832

Obesity / Dedov I.I. [et al.] // Consilium Medicum. 2021. No. 4 (23). pp. 311-325 https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832].

10. Ожирение и рак молочной железы / А.И. Беришвили [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. 2022. №3(18). С. 40-51 https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51

Obesity and breast cancer / Berishvili A.I. [et al.] // Tumors of the female reproductive system. 2022. No. 3(18). pp. 40-51 https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51]

11. Оценка избыточной массы тела и ожирения у коренного населения на севере Якутии в зависимости от этнической принадлежности / С.И. Софронова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2019. №2 (66). С. 76-79. DOI 10.25789/YMJ.2019.66.23

Evaluation of overweight and obesity among the indigenous population in the north of Yakutia, depending on ethnicity / Sofronova S.I. [et al.] // Yakut medical journal. 2019. No. 2 (66). pp. 76-79 DOI 10.25789/YMJ.2019.66.23]

12. Роль гиперурикемии в развитии неалкогольной жировой болезни печени / М.Е. Стаценко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022. № 2 (19). С. 33-42. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-33-42

The role of hyperuricemia in the development of non-alcoholic fatty liver disease / Statsenko M.E. [et al.] // Bulletin of Volgogradsky state medical university. 2022. No. 2 (19). pp. 33-42. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-33-42].

13. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) // Бюллетень сибирской медицины. 2013. №1 (12). С. 93-100.

Sevostyanova E.V. Peculiarities of lipid and carbohydrate metabolism in humans in the North (literature review). // Bulletin of Siberian Medicine. 2013. No. 1 (12). pp. 93-100].

14. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / Frayling, T.M.; Timpson, N.J.; Weedon, M.N.; Zeggini, E.; Freathy, R.M.; Lindgren, C.M.; Perry, J.R.; Elliott, K.S.; Lango, H.; Rayner, N.W.; et al. // Science. 2007. № 316. P. 889–894. doi: 10.1126/science.1141634.

15. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study / Bender N, Allemann N, Marek D, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Egger M, Bochud M. // PLoS One. 2011. 6(10). P. e26157. DOI: 10.1371/journal.pone.0026157

16. Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans / Illangasekera YA, Kumarasiri PVR, Fernando DJ, Dalton CF. // BMC Res Notes. 2020.13(1). P.34. doi: 10.1186/s13104-020-4898-4.

17. Baier LJ, Bogardus C, Sacchettini JC. A Polymorphism in the human intestinal fatty acid binding protein alters fatty acid transport across Caco-2 cells. // J Biol Chem. 1996. 271(18). P. 10892–10896. DOI: 10.1074/jbc.271.18.10892

18. Bhutani S., Cooper J. A., Vandellen M.R. Self-reported changes in energy balance behaviors during COVID-19 related home confinement: A Cross-Sectional Study // American Journal of Health Behavio. 2021. 45(4). P.756-770. DOI: 10.5993/AJHB.45.4.14

19. Differential gene regulation in human versus rodent hepatocytes by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α. PPARα fails to induce peroxisome proliferation-associated genes in human cells independently of the level of receptor expression / Lawrence JW, Li Y, Chen S, DeLuca JG, Berger JP, Umbenhauer DR, Moller DE, Zhou G. // Journal of Biological Chemistry. 2001. №276(34). Pp.31521–31527. doi: 10.1074/jbc.M103306200.

20. Establishing a genetic link between FTO and VDR gene polymorphisms and obesity in the Emirati population / Khan S.M., Chehadeh S.E.H., Abdulrahman M., Osman W., Al Safar H. // BMC Med. Genet. 2018. №19. P.11. doi: 10.1186/s12881-018-0522-z.

21. FTO genetic variation and association with obesity in West Africans and African Americans / Adeyemo A, Chen G, Zhou J, Shriner D, Doumatey A, Huang H, Rotimi C.// Diabetes. 2010. 59(6). P. 1549-54. DOI: 10.2337/db09-1252

22. Genetic and diet effects on Ppar-α and Ppar-γ signaling pathways in the Berlin Fat Mouse Inbred line with genetic predisposition for obesity / Wagener A., Goessling H.F., Schmitt A.O. Mauel S., Gruber A. D., Reinhardt R., Brockmann G. A. // Lipids Health Dis. 2010. № 9. P. 99 https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-99

23. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity-Related Traits / Scuteri A., Sanna S., Chen W.-M., Uda M., Albai G., Strait J., Najjar S., Nagaraja R., Orrú M., Usala G., et al. // PLoS Genet. 2007. №3. P. e115. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115.

24. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. / Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, Malietzis G, Tsilimigras DI, Guerron AD, Moris D. // In Vivo. 2017. № 31(6). Pp.1047-1050. doi: 10.21873/invivo.11168.

25. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans / Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A., Brynes A.E., Frost G.S., Murphy K.G., Dhillo W.S., Ghatei M.A., Bloom S.R. // J Clin Endocrinol Metab. 2001. №86(12). P.5992. doi: 10.1210/jcem.86.12.8111.

26. Implication of genetic variants in overweight and obesity susceptibility among the young Arab population of the United Arab Emirates. / Chehadeh S.E.H., Osman W., Nazar S., Jerman L., Alghafri A., et al. // Gene. 2020. №739. P.144509. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144509

27. Incidence and Associated Factors of Weight Gain During the Covid-19 Pandemic.

Frontiers in Nutrition. / Daniel M.M., Liboredo J.C., Anastácio L.R., Souza T.C.M., Oliveira L.A., Della Lucia C.M., Ferreira L.G. // Front Nutr. 2022. № 9. P. 818632. doi: 10.3389/fnut.2022.818632.

28. Interrelation of the FTO rs9939609 SNP and the DAT1 rs27072 SNP with Body Mass Index and Degree of Obesity in the Population of Yakuts / Pavlova N. I., Kurtanov Kh. A., Diakonova A. T., Solovyeva N. A., Sydykova L. Ah., Aleksandrova T. N., Solovyeva Y. A. // International Journal of Biomedicine. 2019. №9(3). P.210-215. DOI: 10.21103/Article9(3)_OA4

29. Lauterbach M.A.R., Wunderlich F.T. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance // Pflugers Arch. Eur. J. Physiol. 2017. № 469. pp. 385-396 doi: 10.1007/s00424-017-1955-5.

30. Mandard S, Müller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor α target genes. // Cellular and Molecular Life Sciences. 2004. № 61(4). Pp.393–416. doi: 10.1007/s00018-003-3216-3.

31. Mechanistic insight into PPARc and Tregs in atherosclerotic immune inflammation. / Gao Z., Xu X., Li Y., Sun K., Yang M., Zhang Q., Wang S., Lin Y., Lou L., Wu A., Liu W., Nie B. // Front. Pharmacol. 2021. № 12. Article 750078. doi: 10.3389/fphar.2021.750078.

32. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians / Wen W., Cho Y.-S., Zheng W., Dorajoo R., Kato N., Qi L., Chen C.-H., Delahanty R.J., Okada Y. // Nat. Genet. 2012. №44. P.307–311 doi: 10.1038/ng.1087.

33. Peroxisome-proliferator-activated receptor δ activates fat metabolism to prevent obesity / Wang Y-X, Lee C-H, Tiep S, et al. // Cell. 2003. № 113(2). P.159–170. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00269-1.

34. Postprandial Hypertriglyceridemia Is Associated with the Variant 54 Threonine FABP2 Gene / Garcés Da Silva MF, Guarin YA, Carrero Y, Stekman H, Núñez Bello ML, Hernández C, Apitz R, Fernández-Mestre M, Camejo G. // Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2018. 5(3). P.47. doi: 10.3390/jcdd5030047.

35. PPARα Gene Is Involved in Body Composition Variation in Response to an Aerobic Training Program in Overweight/Obese / Cardoso G. A., Ribeiro M. D., Sousa B. R. V., de Oliveira Y., Sena K.F., Batista J.R. E., Almeida A.E. M., Filho J.M.,. Silva R. S. B, Persuhn D.C., Silva A. S. // PPAR Research. 2021. Article ID 8880042. P. 9. doi: 10.1155/2021/8880042

36. PPARG expression patterns and correlations in obesity / Darwish N. M., Gouda W., Almutairi S.M., Elshikh M.S., Morcos G.N.B. // Journal of King Saud University – Science. 2022. 34 (6). P.102116

37. PPARs, Obesity, and Inflammation / Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S. // PPAR Res. 2007. № 2007. P.95974. doi: 10.1155/2007/95974.

38. PPARS: transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. / Bocher V, Pineda-Torra I, Fruchart J-C, Staels B. // Annals of the New York Academy of Sciences. 2002. № 967. P.7–18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04258.x

39. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARδ / Wang Y-X, Zhang C-L, Yu RT, et al. // PLoS Biology. 2004. №2(10). P. e294. doi: 10.1371/journal.pbio.0020294

40. Schoeller D.A. The effect of holiday weight gain on body weight // Physiol Behav. 2014. № 134. P. 66–69. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.03.018.

41. Shawky R.M., Sadik D.I. Genetics of obesity // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2012. № 13(1). P. 11-17 https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2011.08.005

42. Singh R.K., Kumar P., Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. // Comptes Rendus Biologies. 2017. № 340 (2). P.87-108. doi: 10.1016/j.crvi.2016.11.007.

43. Smith SA. Peroxisomal proliferate-activated receptors and the regulation of lipid oxidation and adipogenesis // Biochemical Society Transactions. 1997. №25(4). P.1242–1248. doi: 10.1042/bst0251242.

44. Switala K, Leonska-Duniec A. Physical activity and gene association with human obesity // Balt J Health Phys Act. 2021. № 13(4). P. 99-111. doi: 10.29359/BJHPA.13.4.10

45. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients / Garver W.S., Newman S.B., Gonzales-Pacheco D.M. et al. // Genes Nutr. 2013. № 8. P. 271–287. doi: 10.1007/s12263-013-0339-5.

46. The FTO Gene Is Associated with Adulthood Obesity in the Mexican Population / Villalobos-Comparán M., Flores-Dorantes M.T., Molina T.V., Rodríguez-Cruz M., Ulloa A.C.G., Robles L., Huertas-Vázquez A., Saucedo-Villarreal N., López-Alarcón M., Sánchez-Muñoz F., et al. // Obesity. 2008. №16. P.2296–2301. doi: 10.1038/oby.2008.367.

47. Tirthani E, Said MS, Rehman A. Genetics and Obesity. // StatPearls Publishing. 2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573068/

48. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity / Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E., Körner A., Jacobson P., Carlsson L.M.S., Kiess W., Vatin V., Lecoeur C., et al. // Nat. Genet. 2007. 39(6). P. 724-6. doi: 10.1038/ng2048.

49. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // Lancet. 2017. № 390 (10113). P. 2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3

50. Yiannakouris N. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability // J Clin Endocrinol Metab. 2010. №86(9). P.4434–9 doi: 10.1210/jcem.86.9.7842.

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.25

УДК 571.27+612.821.2+612.821.5

А.А. Гуляев, К.А. Дробяскина, И.А. Синякин, Т.А. Баталова

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ COVID-19

В статье рассмотрены научные данные, основанные на современной литературе о нейровоспалении и функционировании головного мозга у детей, инфицированных COVID-19. Многочисленные исследования показали, что как и при других вирусных инфекциях, таких как краснуха, грипп и цитомегаловирус, SARS-CoV-2 вызывает массивное высвобождение провоспалительных цитокинов, которые влияют на функцию микроглии, что может быть критичным для развития мозга. Кроме того, в исследованиях сообщалось о транзиторном тиреотоксикозе, вызванном SARS-CoV-2, с вторичным аутоиммунным гипотиреозом, который может остаться незамеченным во время беременности.

Ключевые слова: нейровоспаление, дети, COVID-19, формирование синапсов, развитие мозга, питание.

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: **ГУЛЯЕВ Артем Александрович** – студент 6 курса, Superstar533129@gmail.com, **ДРОБЯСКИНА Ксения Анатольевна** – студентка 3 курса, **СИНЯКИН Иван Алексеевич** – студент 5 курса; лаб.-исслед. Дальневосточного НЦ физиологии и патологии дыхания, **БАТАЛОВА Татьяна Анатольевна** – д.б.н., проф., зав. кафедрой.

This article reviews scientific data based on the current literature on neuroinflammation and brain function in children infected with COVID-19. Numerous studies have shown that, as in other viral infections such as rubella, influenza, and cytomegalovirus, SARS-CoV-2 causes massive release of proinflammatory cytokines that affect microglia function, which may be critical for brain development. In addition, studies have reported transient thyrotoxicosis caused by SARS-CoV-2 with secondary autoimmune hypothyroidism that may go undetected during pregnancy.

Keywords: neuroinflammation, children, COVID-19, synapse formation, brain development, nutrition.