

О.В. Кочетова<sup>1</sup>, З.А. Шангареева<sup>2</sup>, Т.В. Викторова<sup>2</sup>, Г.Ф. Корытина<sup>1</sup>, В.В. Викторов<sup>2</sup><sup>1</sup> Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, Российская Федерация<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

# Ассоциация вариантов генов *LEP rs2167270*, *LEPR rs1137100*, *GHRL rs696217*, *rs27647* и *NPY rs16147* с ожирением и пищевым поведением подростков: исследование «случай-контроль»

## Контактная информация:

Шангареева Зилия Асгатовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет

Адрес: 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3, тел.: +7 (3472) 35-60-88, e-mail: shangareeva2001@mail.ru

Статья поступила: 08.01.2022, принята к печати: 15.06.2022

**Обоснование.** Детское ожирение является актуальной глобальной проблемой здравоохранения. Ассоциация вариантов участков генов лептина и его рецептора, грелина и нейропептида Y с риском развития ожирения у детей однозначно не подтверждена. Механизмы реализации этой связи посредством влияния генов на поведение детей остаются неизученными. **Цель исследования** — изучить ассоциацию вариантов генов лептина, рецептора лептина, грелина и нейропептида Y с ожирением у подростков и их пищевым поведением. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте от 10 до 18 лет с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела. Определяли варианты генов лептина *LEP rs2167270*, лептинового рецептора *LEPR rs1137100*, грелина *GHRL rs696217* и *rs27647*, нейропептида Y *NPY rs16147*. Пищевое поведение подростков оценивали с помощью психометрических опросников *DEBQ* (Dutch Eating Behavior Questionnaire) и *TFEQ* (the Three Factor Eating Questionnaire). **Результаты.** Анализ распределения вариантов генов у 150 детей с ожирением и 150 с нормальной массой тела выявил ассоциацию с ожирением варианта *rs1137100* гена *LEPR* ( $p = 0,001$ ). Варианты *rs2167270* гена *LEP* ( $p = 0,015$ ), *rs696217* гена *GHRL* ( $p = 0,040$ ) и *rs16147* гена *NPY* ( $p = 0,020$ ) ассоциировали с пищевым поведением подростков, предрасполагающим к развитию ожирения. **Заключение.** Вариант гена рецептора лептина *rs1137100* ассоциирован с ожирением у подростков, а варианты *rs2167270* гена лептина, *rs696217* гена грелина и *rs16147* гена нейропептида Y — с особенностями их пищевого поведения.

**Ключевые слова:** дети, ожирение, пищевое поведение, *DEBQ*, *TFEQ*, патологический аллель, лептин, рецептор лептина, грелин, нейропептид Y

**Для цитирования:** Кочетова О.В., Шангареева З.А., Викторова Т.В., Корытина Г.Ф., Викторов В.В. Ассоциация вариантов генов *LEP rs2167270*, *LEPR rs1137100*, *GHRL rs696217*, *rs27647* и *NPY rs16147* с ожирением и пищевым поведением подростков: исследование «случай-контроль». *Вопросы современной педиатрии.* 2022;21(3):242–252. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2428>

## ОБОСНОВАНИЕ

Детское и подростковое ожирение остается глобальной проблемой здравоохранения. За последние десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей заметно увеличилась по всему миру [1–3], в России среди детей в возрасте 6–11 лет она возросла до 13% [4]. Одно из следствий ожирения у детей — сохранение этого состояния в зрелом возрасте [5, 6]. Кроме того, ожирение в детском возрасте может привести к кластеризации компонентов метаболического синдрома: абдоминального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа (СД2), гипертонии [7–9].

Моногенные формы ожирения связаны с изменениями в структуре генов лептина, рецептора лептина, рецептора 4R-меланокортина [10], причем описаны слу-

чай тяжелого морбидного ожирения у детей, связанные с патологическими вариантами генов лептина или рецептора лептина, поддающиеся лечению с использованием лептина [11, 12]. Однако на долю моногенных форм приходится менее 5% всех случаев болезни [13]. В большинстве случаев ожирение имеет полигенную природу. В общей сложности описано более 250 локусов, ассоциированных с избыточной массой тела у взрослых [14] и детей [15] посредством механизмов контроля массы тела и аппетита [16]. В их числе гены нейрогормональных факторов лептина и его рецептора, нейропептида Y, грелина, участвующих в гипоталамическом пути регуляции энергетического обмена [17–19].

Механизм регулирования чувства голода и насыщения при стимуляции пищей недостаточно изучен. На сегодняшний день известно, что грелин отвечает

за аппетит и стимулирует потребление пищи [20, 21] и его уровень повышается в ответ на психологический стресс [22]. При этом лептин сдерживает секрецию грелина в желудке и блокирует его центральные орексигенные эффекты [22, 23]. К ожирению может приводить малая продолжительность сна через повышение аппетита за счет увеличения выработки грелина в желудке и нейропептида Y в гипоталамусе и снижения продукции лептина [20, 24, 25]. Можно предположить, что полиморфизм указанных генов в сочетании с особенностями поведения (сниженная физическая активность, несбалансированное питание) повышает риск нарушения регуляции пищевого поведения и, следовательно, увеличения массы тела [26] и развития экзогенно-конституционального ожирения у детей [6].

Исследования ассоциации полиморфных вариантов генов лептина и лептинового рецептора с риском развития ожирения в основном проводились с участием взрослых, и их результаты противоречивы [27]. В России ассоциацию вариантов гена рецептора лептина с развитием детского ожирения у девочек изучали К.Д. Иевлева и соавт.; ассоциация выявлена с уровнем тиреоидных гормонов, но не с ожирением [28]. В работе Э.А. Бондаревой и соавт. ассоциация варианта гена *GHRL* с ожирением у подростков также не выявлена [29]. Оба исследования проводились на небольших выборках и основывались на анализе одного генетического варианта. Результаты исследований ассоциации полиморфных вариантов гена *NPY* с увеличением массы тела или ожирением также неоднозначны: в некоторых исследованиях такая связь была обнаружена [30, 31], в других — нет [32, 33], в том числе и в исследованиях с участием детей [34]. Связь полиморфных вариантов генов *LEP* и *LEPR* с пищевым поведением детей в одном исследовании (Чили) не была подтверждена [35]. Российских исследований ассоциации указанных выше генов с пищевым поведением детей ранее не проводили.

### Цель исследования

Цель данного исследования — изучить ассоциацию вариантов генов лептина, рецептора лептина, грелина и нейропептида Y с ожирением у подростков и их пищевым поведением.

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования

Проведено исследование «случай-контроль».

#### Условия проведения исследования

Выборка детей основной и контрольной групп сформирована на базе педиатрических отделений № 1 и № 3 многопрофильного стационара «Городская детская клиническая больница № 17» (г. Уфа) в период с октября по декабрь 2019 г. Подбор пациентов осуществляли врачи-педиатры стационара. Все клинические данные, использованные в настоящем исследовании, были получены из медицинской документации (медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у), история развития ребенка (форма 112/у)).

#### Критерии соответствия

##### Критерии включения:

- возраст от 10 до 18 лет;
- наличие (основная группа, «случаи») или отсутствие (группа сравнения, «контроли») ожирения;
- письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, подписанное законным представителем ребенка в возрасте до 15 лет и самим пациентом в возрасте старше 15 лет.

##### Критерии не включения:

- родство (родные братья и сестры) между потенциальными участниками исследования;
- наличие наследственного заболевания;
- недостаточность питания для группы «контроли».

Olga V. Kochetova<sup>1</sup>, Ziliya A. Shangareeva<sup>2</sup>, Tatyana V. Viktorova<sup>2</sup>, Gulnaz F. Korytina<sup>1</sup>, Vitaliy V. Viktorov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

## Correlations of Gene Variants *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, rs27647, and *NPY* rs16147 with Obesity and Adolescent Eating Behavior: Case-Control Study

**Background.** Childhood obesity is topical global healthcare issue. The correlations between variable regions of genes encoding leptin and its receptor, ghrelin and neuropeptide Y, and the risk of obesity development in children have not been confirmed completely. Mechanisms for implementing such correlation via the influence of genes on children's behavior remain unexplored. **Objective.** The aim of the study is to examine the correlation between leptin, leptin receptor, ghrelin and neuropeptide Y gene variants and obesity in adolescents and their eating behavior. **Methods.** The study included children aged from 10 to 18 years with exogenous constitutive obesity and normal body weight. Variants in genes for leptin *LEP* rs2167270, leptin receptor *LEPR* rs1137100, ghrelin *GHRL* rs696217 and rs27647, neuropeptide Y *NPY* rs16147 were determined. Adolescents' eating behavior was evaluated via psychometric questionnaires *DEBQ* (Dutch Eating Behavior Questionnaire) and *TFEQ* (the Three Factor Eating Questionnaire). **Results.** Gene variant distribution analysis in 150 obese and 150 normal weight children has revealed correlation with obesity for the variant rs1137100 of the *LEPR* gene ( $p = 0.001$ ). Variants rs2167270 of the *LEP* gene ( $p = 0.015$ ), rs696217 of the *GHRL* gene ( $p = 0.040$ ), and rs16147 of the *NPY* gene ( $p = 0.020$ ) were associated with adolescent eating behavior predisposing to obesity. **Conclusion.** The leptin receptor gene variant rs1137100 is associated with obesity in adolescents, and the variants rs2167270 of the leptin gene, rs696217 of the ghrelin gene, and rs16147 of the neuropeptide Y gene are associated with changes in eating behavior.

**Keywords:** children, obesity, eating behavior, *DEBQ*, *TFEQ*, pathological allele, leptin, leptin receptor, ghrelin, neuropeptide Y

**For citation:** Kochetova Olga V., Shangareeva Ziliya A., Viktorova Tatyana V., Korytina Gulnaz F., Viktorov Vitaliy V. Correlations of Gene Variants *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, rs27647, and *NPY* rs16147 with Obesity and Adolescent Eating Behavior: Case-Control Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(3):242–252. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2428>

### Описание критериев соответствия

Оценка параметров физического развития подростков проводилась по индексу массы тела (ИМТ) с учетом пола и возраста с использованием справочных таблиц Всемирной организации здравоохранения [36, 37]. Ожирение для соответствующего возраста устанавливали при значениях z-критерия для ИМТ > 2,00 SDS (единицы стандартного отклонения от значений популяционной средней), нормальную массу тела — при значениях z-критерия от -1,00 до +1,00 SDS, недостаточность — < -1,00 [36].

### Целевые показатели исследования

#### Основной показатель исследования

Сравнивали распределение вариантов генов (гено-типов и аллелей) лептина *LEP rs2167270*, лептинового рецептора *LEPR rs1137100*, грелина *GHRL rs696217* и *rs27647*, нейропептида Y *NPY rs16147* у подростков с ожирением и нормальной массой тела.

#### Генотипирование

Взятие венозной крови осуществляли в вакуумные пробирки объемом 9 мл с калиевой солью ЭДТА в концентрации 1,2–2 мг/мл крови (Чжецзян Гундун Медикл Текнолоджи Ко. Лтд, Китай). Образцы крови транспортировали в тот же день в лабораторию физиологической генетики Института биохимии и генетики (г. Уфа). Образцы хранились в холодильнике при температуре -4 °C в течение 1–2 сут. Далее проводили выделение ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции. Количество выделенной ДНК не определяли. Анализ вариабельных участков генов выполнен посредством амплификации ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом ампликонов в соответствии с рекомендациями производителя эндонуклеаз (СибЭнзим, Россия). Амплификацию ДНК проводили на амплификаторе «Терцик» (ДНК-Технология, Россия). Нуклеотидная последовательности праймеров (Синтол, Россия), условия проведения ПЦР и перечень эндонуклеаз взяты из работ [38–40] (табл. 1).

Результаты рестрикции оценивали при помощи вертикального электрофореза в 7–8% полиакриламидном геле (Диаэм, Россия) при напряжении 200–300 В в течение 30 мин. Гель окрашивали раствором бромистого этидия 0,1 мкг/мл (PanReas Applichem, Испания) в течение 15 мин и фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете с использованием системы Quantum (Vilber Lourmat, Франция). Для определения размеров продук-

тов рестрикции использовали маркер молекулярной массы с шагом 100 пн (СибЭнзим, Россия).

Около 10% образцов были отобраны случайным образом для подтверждения результатов генотипирования, совпадение составило 100%.

### Дополнительные показатели исследования

Сравнивали пищевое поведение у подростков с ожирением и с нормальной массой тела, а также его ассоциацию с генотипами генов лептина, рецептора лептина, грелина и нейропептида Y.

#### Оценка пищевого поведения

Особенности пищевого поведения подростков оценивали с использованием психометрических опросников DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire — Голландский опросник пищевого поведения) и TFEQ (the Three-Factor Eating Questionnaire — Трехфакторный опросник питания), разработанных и валидированных для европейских популяций [41, 42]. Опросники позволяют оценить частично связанные стороны пищевого поведения, такие как ограничительное (хаотичные эпизоды ограничения приема пищи, которые постоянно нарушаются ребенком), эмоциогенное (прием пищи на фоне эмоционального дискомфорта) и экстернальное пищевое поведение (прием пищи провоцируется внешними раздражителями, например внешним видом, рекламой) [42, 43].

Опросник DEBQ (перевод Ю.Л. Савчиковой [42]) включает 33 вопроса, каждый с пятью вариантами ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто». Каждому ответу присваивается балл по возрастанию от 0 («никогда») до 5 («очень часто»), за исключением вопроса № 31, оценка ответов на который происходит в обратном порядке. Подшкалу ограничительного пищевого поведения представляют первые 10 вопросов, эмоциогенного — вопросы от 11-го до 23-го, экстернального — от 24-го до 33-го.

Опросник TFEQ состоит из 2 частей (перевод собственный; см. Приложение), включает 51 вопрос для оценки пищевого поведения по шкалам «Когнитивная сдержанность» (преднамеренное ограничение приема пищи, 21 вопрос), «Эмоциональное питание» (потеря контроля над потреблением пищи, 16 вопросов) и «Неконтролируемое питание» (борьба с негативными чувствами или еда в ответ на отрицательные эмоции, 14 вопросов) [44].

Дети заполняли опросники самостоятельно, в присутствии врача и/или родителя (при совместной госпитализации). При возникновении трудностей с пониманием

**Таблица 1.** Праймеры и рестрикционные эндонуклеазы для определения вариантов генов *LEP rs2167270*, *LEPR rs1137100*, *GHRL rs696217*, *rs27647*, *NPY rs16147*

**Table 1.** Primers and restriction endonucleases for gene variants *LEP rs2167270*, *LEPR rs1137100*, *GHRL rs696217*, *rs27647*, *NPY rs16147* determination

Варианты	Праймеры 5'–3'	Эндонуклеазы	Источник
<i>LEP rs2167270</i>	F: 5'-CCCGCGAGGTGCACACTG-3' R: 5'-AGGAGGAAGGAGCGCGCC-3'	MspA1I	[38]
<i>LEPR rs1137100</i>	F: 5'-TTTCCACTGTTGCTTTCGGA-3' R: 5'-AAACTAAAGAAATTTACTGTTG-AAACAATGGC-3'	HaeIII	[38]
<i>GHRL rs696217</i>	5'-GCTGGGCTCCTACCTGAGC-3' 5'-GGACCCTGTTCACTGCCAC-3'	Bse1I	[39]
<i>GHRL rs27647</i>	5'-CACAGCAACAAGCTGCACC-3' 5'-AAGTCCAGCCAGAGCATGCC-3'	Dra I	[39]
<i>NPY rs16147</i>	5'-TTCCTACTCCGGCACCCAGTGAG-3' 5'-GGGCTTTTATGGAGCTTCTCTCGC-3'	AluI	[40]

вопросов допускалась помощь взрослых в их интерпретации. Если вопрос остался без ответа, то возвращались к его заполнению по просьбе врача. Продолжительность опроса не регламентировалась.

### Статистические процедуры Расчет размера выборки

Необходимый размер выборки определяли в программе QUANTO, версия 1.2.4 (University of Southern California, США) согласно [45] для следующих условий: мощность статистического критерия > 80% при распространенности заболевания 13% (согласно [4]), отношение шансов 2,0 и  $\alpha < 0,05$ . Частоты минорных аллелей генов определяли согласно данным <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP> для европеоидов (EUR, проект 1000 геномов): *rs2167270* (MAF A = 0,364), *rs1137100* (MAF G = 0,257), *rs696217* (MAF T = 0,081), *rs27647* (MAF C = 0,408), *rs16147* (MAF T = 0,493). В результате было установлено, что в исследование необходимо включить минимум по 113 участников в каждую группу.

### Статистические методы

Оценку распределения частот аллелей и генотипов исследуемых генов, сцепление генотипов, а также соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$  в среде SNPStats (<https://www.snptest.net>). Различия групп, а также отклонение равновесия от ожидаемого считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Наличие сцепления генотипов гена *GHRL* анализировали путем расчета нормализованного коэффициента неравновесного сцепления Левонтина ( $D'$ ); при значениях показателя  $D' = 1$  и  $p < 0,05$  принимали решение о (не)равновесном сцеплении генотипов.

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили), сравнение групп по этим параметрам — с помощью теста Манна – Уитни (для двух групп) и Крускала – Уоллиса (для трех групп). Поправку на множественные сравнения при анализе связей вариантов генов-кандидатов с оценкой пищевого поведения подростков проводили с применением поправки Бонферрони. Связь генов-кандидатов с ожирением описывали величиной отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Указанные выше вычисления проведены с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM, США).

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (протокол № 17 от 20.11.2019).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Предварительно был проведен скрининг 450 пациентов в возрасте 10–18 лет, добровольно согласившихся на участие в исследовании, из них с ожирением было 152, без ожирения — 298. В исследование включены 150 подростков с ожирением и 150 — без ожирения. Причинами невключения были подозрение на наследственные заболевания у 2 подростков с ожирением и недостаточность питания у 127 подростков, а также неправильно заполненные опросники по пищевому поведению у 21 подростка без ожирения.

### Характеристики групп

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту участников исследования. Вместе с тем подростки с ожирением имели ожидаемо более высокую массу тела и ИМТ, чем подростки группы «контроля» (табл. 2).

### Основные результаты исследования

При проверке соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга отклонений от равновесия в контрольной группе не выявлено: для гена *LEP rs2167270* ( $P_{Х-В} = 0,163$ ), для *LEPR rs1137100* ( $P_{Х-В} = 0,233$ ), для *GHRL rs696217* ( $P_{Х-В} = 0,901$ ), для *GHRL rs27647* ( $P_{Х-В} = 0,128$ ), для *NPY rs16147* ( $P_{Х-В} = 0,155$ ). Анализ распределения вариантов генов-кандидатов в сравниваемых группах выявил ассоциацию с ожирением генотипа AA гена *LEPR rs1137100* — ОШ 2,60 (95% ДИ 1,34–5,04) в сравнении с носителями генотипов AG и GG и аллеля A — ОШ 1,8 (95% ДИ 1,20–2,43) в сравнении с G (табл. 3). Статистически значимой ассоциации вариантов генов *LEP*, *GHRL* и *NPY* с ожирением не выявлено. Анализ распределения гаплотипов гена *GHRL* не проводили, поскольку изученные локусы не сцеплены ( $D' = 0,14$ ,  $p = 0,350$ ).

### Дополнительные результаты исследования

Анализ пищевого поведения с использованием опросника DEBQ выявил статистически значимые различия при сравнении детей с ожирением и контрольной группы по шкале «Ограничительное пищевое поведение» (табл. 4). Кроме того, у подростков с ожирением отмечена более высокая оценка показателя «Когнитивная сдержанность» (опросник TEFQ), чем у подростков с нормальной массой тела (см. табл. 4).

Неоднородность пищевого поведения была установлена и в связи с вариантами исследованных генов (изучено в общей выборке исследования;  $n = 300$ ). В частности, выявлена ассоциация варианта *rs696217* гена *GHRL* и *rs16147* гена *NPY* с оценкой пищевого поведения по шкале «Ограничительное пищевое поведение» опросника DEBQ, а также варианта *rs2167270* гена *LEP*

**Таблица 2.** Характеристика детей с ожирением и нормальной массой тела, включенных в исследование  
**Table 2.** Characteristics of obese and normal weight children enrolled in the study

Параметры	Ожирение (n = 150)	Нормальная масса тела (n = 150)	p
Пол (мальчики), абс. (%)	80 (53,3)	83 (55,3)	0,491
Возраст, годы	14 (10; 17)	13 (10; 17)	0,672
Рост, см	162,5 (122; 183)	157 (128; 187)	0,061
Масса тела, кг	51 (30; 71)	43,5 (22; 61)	0,011
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5 (25,0; 33,2)	17,9 (16,8; 23,0)	0,006

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Note. BMI (ИМТ) — body mass index.

**Таблица 3.** Распределение генотипов и аллелей генов *LEP*, *LEPR*, *GHRL* и *NPY* у подростков с ожирением и нормальной массой тела  
**Table 3.** Distribution of genotypes and alleles of *LEP*, *LEPR*, *GHRL* and *NPY* genes in obese and normal weight adolescents

Ген (вариант)	Генотип, аллели	Ожирение (n = 150), абс. (%)	Нормальная масса тела (n = 150), абс. (%)	p
<i>LEP</i> (rs2167270)	GG	51 (34,0)	66 (44,0)	0,161 (df = 2)
	AG	82 (54,7)	61 (40,7)	
	AA	17 (11,3)	23 (15,3)	
	G	184 (61,3)	193 (64,3)	0,801
	A	116 (38,7)	107 (35,7)	
<i>LEPR</i> (rs1137100)	AA	51 (34,0)	84 (56,0)	0,001 (df = 2)
	AG	93 (62,0)	60 (40,0)	
	GG	6 (4,0)	6 (4,0)	
	A	195 (65,0)	228 (76,0)	0,020
	G	105 (35,0)	72 (24,0)	
<i>GHRL</i> (rs696217)	GG	103 (68,7)	116 (77,3)	0,444 (df = 2)
	GT	43 (28,7)	32 (21,3)	
	TT	4 (2,7)	2 (1,3)	
	G	249 (83,0)	264 (88,0)	0,250
	T	51 (17,0)	36 (12,0)	
<i>GHRL</i> (rs27647)	GG	54 (36,0)	55 (36,7)	0,930 (df = 2)
	AG	66 (44,0)	64 (42,7)	
	AA	30 (20,0)	31 (20,7)	
	G	174 (58,0)	174 (58,0)	0,930
	A	126 (42,0)	126 (42,0)	
<i>NPY</i> (rs16147)	CC	49 (32,7)	47 (31,3)	0,930 (df = 2)
	CT	68 (45,3)	67 (44,7)	
	TT	33 (22,0)	36 (24,0)	
	C	166 (55,3)	161 (53,7)	0,930
	T	134 (44,7)	139 (46,3)	

**Таблица 4.** Характеристика пищевого поведения у детей с ожирением и нормальной массой тела  
**Table 4.** Characteristics of eating behavior in obese and normal weight children

Показатели	Ожирение (n = 150)	Нормальная масса тела (n = 150)	p
<b>Шкалы опросника DEBQ</b>			
Ограничительное пищевое поведение	2,4 (1,9; 3,1)	2,0 (1,3; 2,8)	<b>0,0003</b>
Эмоциогенное пищевое поведение	1,8 (1,2; 1,9)	1,4 (1,1; 1,6)	0,13
Экстернальное пищевое поведение	2,8 (2,4; 3,2)	2,4 (1,9; 2,9)	0,74
<b>Шкалы опросника TEFQ</b>			
Когнитивная сдержанность	8,0 (5,0; 11,0)	6,0 (5,0; 8,0)	<b>0,012</b>
Эмоциональное питание	3,0 (1,7; 4,0)	3,1 (2,0; 5,0)	0,530
Неконтролируемое питание	3,0 (2,0; 6,0)	3,8 (2,5; 7,0)	0,790

с оценкой по шкале «Когнитивная сдержанность» опросника TEFQ (табл. 5, 6).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Проведен анализ распределения полиморфных вариантов генов *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, rs27647, *NPY* rs16147 в связи с ожирением и пищевым поведением подростков. Выявлена ассоциация с детским ожирением варианта rs1137100 гена *LEPR*.

### Ограничения исследования

Оценить репрезентативность групп подростков (с ожирением и с нормальной массой тела), включенных в исследование, сложно. В этой связи экстраполировать результаты исследования на генеральную совокупность следует с осторожностью.

Корректность перевода TFEQ путем обратного перевода с проверкой носителем языка или профессиональным переводчиком не определяли. Валидность опросника в русскоязычной популяции не изучена. Поскольку опросник не был валидирован, а некоторые пункты опросника (вопросы 1, 4, 14, 31, 32 из части 1) могли быть неоднозначно восприняты целевой (опрашиваемой) аудиторией, результаты опроса подростков с помощью этого инструмента следует интерпретировать с осторожностью.

### Интерпретация результатов исследования Ассоциация генов лептин-грелиновой системы с ожирением у подростков

Нами выявлена ассоциация варианта rs1137100 гена лептинового рецептора с ожирением у подростков. Соответственно, факторами риска можно считать генотипы AG и GG этого гена, тогда как генотип AA является

**Таблица 5.** Пищевое поведение подростков по опроснику DEBQ с различными вариантами генов *LEP*, *LEPR*, *GHRL* и *NPY*  
**Table 5.** Eating behavior of adolescents according to the DEBQ questionnaire with various gene variants (*LEP*, *LEPR*, *GHRL* and *NPY* genes)

Ген (вариант)	Генотипы	Шкалы опросника DEBQ		
		Ограничительное пищевое поведение	Эмоциогенное пищевое поведение	Экстернальное пищевое поведение
<i>LEP</i> (rs2167270)	AA	2,3 (1,0; 2,9)	1,5 (1,0; 2,6)	2,7 (1,0; 3,0)
	AG	2,1 (1,0; 3,0)	1,3 (1,0; 3,0)	2,6 (1,0; 3,0)
	GG	1,7 (1,0; 2,0)	1,4 (1,0; 2,0)	2,8 (2,0; 3,0)
<i>p</i>		0,291	0,512	0,690
<i>LEPR</i> (rs1137100)	AA	2,2 (1,0; 3,1)	1,6 (1,1; 1,9)	2,7 (1,1; 3,0)
	AG	2,1 (1,0; 2,8)	1,5 (1,1; 2,1)	2,5 (1,2; 2,9)
	GG	1,1 (1,0; 1,5)	1,1 (1,0; 1,3)	3,3 (1,0; 4,0)
<i>p</i>		0,263	0,290	0,360
<i>GHRL</i> (rs696217)	GG	2,1 (1,0; 3,2)	1,5 (1,0; 2,0)	2,6 (1,2; 3,0)
	GT	2,1 (1,1; 3,5)	1,6 (1,1; 2,2)	2,8 (1,1; 3,0)
	TT	3,3 (2,0; 4,0)	1,6 (1,0; 3,0)	2,3 (1,0; 2,9)
<i>p</i>		<b>0,040</b>	0,465	0,664
<i>GHRL</i> (rs27647)	GG	2,2 (1,0; 2,9)	1,5 (1,0; 2,0)	2,8 (1,2; 3,1)
	AG	2,1 (1,0; 3,0)	1,5 (1,1; 2,1)	2,6 (1,0; 3,0)
	AA	2,1 (1,0; 2,9)	1,5 (1,0; 2,0)	2,5 (1,0; 3,0)
<i>p</i>		0,900	0,991	0,554
<i>NPY</i> (rs16147)	CC	1,9 (1,0; 3,0)	1,5 (1,0; 2,1)	2,7 (1,2; 3,2)
	CT	2,4 (1,1; 3,4)	1,5 (1,0; 2,0)	2,4 (1,0; 3,0)
	TT	2,1 (1,0; 3,1)	1,6 (1,0; 2,2)	2,9 (1,1; 3,3)
<i>p</i>		<b>0,020</b>	0,773	0,081

**Таблица 6.** Пищевое поведение подростков по опроснику TFEQ с различными вариантами генов *LEP*, *LEPR*, *GHRL* и *NPY*  
**Table 6.** Eating behavior of adolescents according to the TFEQ questionnaire with various gene variants (*LEP*, *LEPR*, *GHRL* and *NPY* genes)

Ген (вариант)	Генотипы	Шкалы опросника TFEQ		
		Когнитивная сдержанность	Эмоциональное питание	Неконтролируемое питание
<i>LEP</i> (rs2167270)	AA	8,5 (6,1; 11,0)	3,7 (2,0; 5,2)	4,3 (2,1; 6,5)
	AG	6,6 (5,0; 10,0)	3,3 (2,1; 5,2)	4,0 (2,0; 5,2)
	GG	4,4 (4,0; 6,0)	1,6 (1,1; 4,2)	2,8 (2,0; 3,4)
<i>p</i>		<b>0,015</b>	0,211	0,492
<i>LEPR</i> (rs1137100)	AA	7,2 (5,2; 8,7)	3,2 (2,0; 5,0)	4,03 (2,0; 6,3)
	AG	7,2 (5,1; 8,9)	3,6 (2,1; 5,2)	4,1 (2,0; 6,1)
	GG	4,5 (4,0; 5,8)	1,5 (1,0; 3,0)	3,0 (2,1; 6,3)
<i>p</i>		0,555	0,477	0,843
<i>GHRL</i> (rs696217)	GG	7,0 (5,0; 8,0)	3,2 (1,8; 4,6)	3,8 (2,5; 6,8)
	GT	7,7 (5,1; 8,3)	3,3 (2,1; 5,0)	4,4 (2,6; 6,5)
	TT	4,0 (2,0; 5,2)	2,0 (1,7; 2,9)	4,0 (2,0; 6,0)
<i>p</i>		0,360	0,743	0,700
<i>GHRL</i> (rs27647)	GG	7,2 (5,0; 8,0)	2,9 (1,9; 2,1)	4,1 (2,5; 6,6)
	AG	7,3 (5,1; 8,0)	3,6 (2,1; 5,5)	3,6 (2,6; 6,0)
	AA	6,5 (5,0; 7,8)	2,9 (2,0; 3,8)	4,2 (2,0; 5,0)
<i>p</i>		0,735	0,485	0,690
<i>NPY</i> (rs16147)	CC	6,1 (5,0; 8,0)	3,6 (2,5; 5,1)	4,2 (2,6; 5,5)
	CT	7,3 (5,3; 8,4)	3,1 (2,0; 5,0)	3,6 (2,4; 6,8)
	TT	8,0 (7,1; 8,2)	3,2 (2,0; 5,2)	4,4 (2,5; 5,2)
<i>p</i>		0,232	0,755	0,434

протективным. Данные об ассоциации с ожирением этого варианта гена *LEPR* противоречивы: в одном исследовании такая ассоциация не была выявлена [46], в другом [47] выявлена ассоциация аллеля А варианта *rs1137100* гена *LEPR* с дефицитом массы тела. Аллель G, напротив, ассоциировал с высоким риском ожирения в популяции бразильцев [48], а также индийских детей [49].

Статистически значимой ассоциации вариантов генов лептина, грелина и нейропептида Y с ожирением у подростков в нашем исследовании не выявлено. В исследовании [50] у подростков-европеоидов доказана ассоциация минорного А-аллеля *rs2167270* гена *LEP* с избыточной массой тела и ожирением и не доказана у подростков-монголоидов. Ассоциация варианта *rs696217* гена *GHRL* с ожирением у подростков также не выявлена в работе [29]. Результаты изучения взаимосвязи варианта *rs16147* гена *NPY* с ожирением противоречивы. В одном исследовании ассоциация варианта *rs16147* гена *NPY* с ожирением не была обнаружена [40], в другом исследовании была выявлена связь *rs16147* с уровнем ИМТ [51].

#### Ассоциация генов с пищевым поведением подростков

Статистически значимые различия были установлены при анализе показателей пищевого поведения для локуса *rs2167270* гена *LEP* по шкале «Когнитивная сдержанность» опросника TFEQ. В отношении пищевого поведения была показана ассоциация полиморфных вариантов гена *LEP* у чилийских детей по шкалам «Эмоциональное питание» и «Неконтролируемое питание» опросника TFEQ [35], что согласуется с полученными нами результатами о наличии связи вариантов генов *LEP* с пищевым поведением детей. Нами также выявлена ассоциация вариантов *rs696217* гена *GHRL* и *rs16147* гена *NPY* со шкалой «Ограничительное пищевое поведение» опросника DEBQ. Российские исследования связи указанных выше генов с пищевым поведением детей ранее не проводились.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ молекулярных маркеров предрасположенности к ожирению у детей по генам лептин-

грелиновой системы. Обнаружена ассоциация варианта *rs1137100* гена *LEPR*, но не вариантов генов лептина, грелина и нейропептида Y с риском развития ожирения у подростков. Установлено, что локус *rs2167270* гена *LEP* ассоциирован с пищевым поведением подростков по шкале «Когнитивная сдержанность» опросника TFEQ, а варианты *rs696217* гена *GHRL* и *rs16147* гена *NPY* — с таковым по шкале «Ограничительного пищевого поведения» опросника DEBQ.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ АААА-А16-116020350031-4) при частичной поддержке из средств гранта РФФИ (№ 20-013-00261) и Мегатранта Правительства Российской Федерации (№ 075-15-2021-595).

#### FINANCING SOURCE

The study was carried out as part of the state task (No. АААА-А16-116020350031-4) with partial support from the funds of the Russian Foundation for Basic Research grant (No. 20-013-00261) and the megagrant of the Government of Russian Federation (No. 075-15-2021-595).

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### ORCID

**О.В. Кочетова**

<https://orcid.org/0000-0003-2071-0969>

**З.А. Шангареева**

<https://orcid.org/0000-0001-8745-9989>

**Т.В. Викторова**

<https://orcid.org/0000-0001-8900-2480>

**Г.Ф. Корытина**

<https://orcid.org/0000-0002-1695-5173>

**В.В. Викторов**

<https://orcid.org/0000-0001-5260-2319>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. WHO. Obesity and overweight. In: *World Health Organization*. 09 June 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed on: May 18, 2022.
2. WHO/UNICEF. The Extension of the 2025 Maternal, Infant and Young Child Nutrition Targets to 2030. In: *World Health Organization*. Available online: <https://www.who.int/docs/default-source/nutritionlibrary/global-targets-2025/discussion-paper-extension-targets-2030.pdf>. Accessed on May 18, 2022.
3. Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med*. 2019;17(1):212. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-84>
4. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномерного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 333–342. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1948> [Namazova-Baranova LS, Yeletskaia KA, Kaytukova EV, Makarova SG. Evaluation of the Physical Development of Children of Secondary School Age: an Analysis of the Results of a Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(4):333–342. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1948>]
5. Чубаров Т.В., Бессонова А.В., Жданова О.А. и др. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — № 2. — С. 163–168. — doi: <https://doi.org/10.14341/omet12756> [Chubarov TV, Bessonova AV, Zhdanova OA, et al. Risk Factors for Obesity Development in Different Periods of Childhood. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):163–168. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/omet12756>]
6. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков — проблема здравоохранения XXI века // *Казанский медицинский журнал*. — 2020. — Т. 101. — № 3. — С. 381–388. — doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-381> [Bocharova OV, Teplyakova ED. Children and adolescents' obesity is the 21st century health problem. *Kazan medical journal*. 2020;101(3):381–388. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-381>]
7. Mirza NM, Yanovski JA. Prevalence and Consequences of Pediatric Obesity. In: *Handbook of obesity: Epidemiology, etiology, and physiopathology*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Ltd.; 2014. pp. 55–74.
8. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, et al. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology*. 2014;60(3): 222–228. doi: <https://doi.org/10.1159/000356023>
9. Güngör N. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):129–143. doi: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1471>

10. Нетребенко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 6. — С. 104–113. [Netrebenko OK. Ozhirenie u detei: istoki problemy i poiski reshenii. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2011;90(6):104–113. (In Russ).]
11. Vaisse C, Clement K, Durand E, et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest*. 2000;106(2):253–262. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI9238>
12. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006;27(7):710–718. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2006-0040>
13. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Ожирение у детей: клинические рекомендации // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 5. — С. 67–83. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802> [Peterkova VA, Bezlepkinina OB, Bolotova NV, et al. Ozhirenie u detei: Clinical guidelines. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>
14. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700,000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2018;27(20):3641–3649. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>
15. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):223–236. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0)
16. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197–206. doi: <https://doi.org/10.1038/nature14177>
17. Крючкова О.Н., Шахбазиди Д., Шахбазиди Г. Лептин — ключевое звено в патогенезе ожирения // *Крымский терапевтический журнал*. — 2012. — № 1. — С. 33–36. [Kryuchkova ON, Shakhbazidi D, Shakhbazidi G. Leptin — a key element in the pathogenesis of obesity. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2012;(1):33–36. (In Russ).]
18. Коваренко М.А., Рюаткина Л.А., Бодавели О.В., Петрищева М.С. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия // *Вестник НГУ*. — 2003. — Т. 1. — Вып. 1. — С. 59–74. — (Биология, клиническая медицина). [Kovarenko MA, Ruyatkina LA, Bodaveli OV, Petrishcheva MS. Leptin: fiziologicheskie i patologicheskie aspekty deistviya. *Vestnik NGU. Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2003;1(1):59–74. (In Russ).]
19. Konturek PC, Sliwowski Z, Drozdowicz D, Kwiecien S. Neural aspects of ghrelin-induced gastroprotection against mucosal injury induced by noxious agents. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(Suppl 6):63–76.
20. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, et al. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(28):10434–10439. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0403465101>
21. Романцова Т.И., Волкова Г.Е. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена // *Ожирение и метаболизм*. — 2005. — Т. 2. — № 2. — С. 2–9. [Romantsova TI, Volkova GE. Leptin i grelin: antagonizm i vzaimodeistvie v regulyatsii energeticheskogo obmena. *Obesity and metabolism*. 2005;2(2):2–9. (In Russ).]
22. Dhillon H, Kalra SP, Prima V, et al. Central leptin gene therapy suppresses body weight gain, adiposity and serum insulin without affecting food consumption in normal rats: a long-term study. *Regul Pept*. 2001;99(2-3):69–77. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(01\)00237-3](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(01)00237-3)
23. Kroemer NB, Krebs L, Kobiella A, et al. Fasting levels of ghrelin covary with the brain response to food pictures. *Addict Biol*. 2013;18(5):855–862. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00489.x>
24. Allbrand M, Aman J, Lodefalk M. Placental ghrelin and leptin expression and cord blood ghrelin, adiponectin, leptin, and C-peptide levels in severe maternal obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(21):2839–2846. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1358262>
25. Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, et al. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight of the developing of obesity. *Regul Pept*. 2003;111(1-3):1–11. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(02\)00305-1](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(02)00305-1)
26. Мищенко Т.В. Типы и гормоны пищевого поведения у больных с абдоминальным ожирением: дис. ... канд. мед. наук. — М.: 2012. — 155 с. [Mishchenko TV. *Tipy i hormony pishchevogo povedeniya u bol'nykh s abdominal'nym ozhireniem*. [dissertation]. Moscow; 2012. 155 p. (In Russ).]
27. Raskiliene A, Smalinskiene A, Kriaucioniene V, et al. Associations of MC4R, LEP, and LEPR Polymorphisms with Obesity-Related Parameters in Childhood and Adulthood. *Genes (Basel)*. 2021;12(6):949. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12060949>
28. Иевлева К.Д., Байрова Т.А., Рычкова Л.В. и др. Метаболизм и ожирение: вклад гена рецептора лептина // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2017. — Т. 2. — № (5-1). — С. 56–62. — doi: [https://doi.org/10.12737/article\\_59e85cb55584e4.51145791](https://doi.org/10.12737/article_59e85cb55584e4.51145791) [Ievleva KD, Bairova TA, Rychkova LV, et al. Metabolism and obesity: role of leptin receptor gene. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5-1):56–62. (In Russ).] doi: [https://doi.org/10.12737/article\\_59e85cb55584e4.51145791](https://doi.org/10.12737/article_59e85cb55584e4.51145791)
29. Бондарева Э.А., Година Е.З. Поиск ассоциаций полиморфных генетических систем генов FTO и GHRL с риском развития ожирения у детей и подростков // *Вестник Московского университета*. — 2013. — № 1. — С. 111–119. — (Сер. XXIII. Антропология). [Bondareva EA, Godina EZ. Association of the polymorphic gene systems FTO and GHRL with risk of obesity development in children and adolescents. *Moscow University Anthropology Bulletin (Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seria XXIII. Antropologia)*. 2013;(1): 111–119. (In Russ).]
30. Zain SM, Mohamed Z, Jalaludin MY, et al. Comprehensive evaluation of the neuropeptide-Y gene variants in the risk of obesity: a case-control study and meta-analysis. *Pharmacogenet genomics*. 2015;25(10):501–510. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.000000000000164>
31. Van Rossum CTM, Pijl H, Adan RAH, et al. Polymorphisms in the NPY and AGRP genes and body fatness in Dutch adults. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(10):1522–1528. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803314>
32. Yeung EH, Zhang C, Chen J, et al. Polymorphisms in the neuropeptide Y gene and the risk of obesity: findings from two prospective cohorts. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2011;96(12): E2055–E2062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0195>
33. Karvonen MK, Ruottinen S, Koulu M, et al. Nutrient intake, weight, and Leu7Pro polymorphism in prepro-neuropeptide Y in children. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2006;91(11):4664–4668. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2083>
34. Katus U, Villa I, Ringmets I, et al. Neuropeptide Y gene variants in obesity, dietary intake, blood pressure, lipid and glucose metabolism: A longitudinal birth cohort study. *Peptides*. 2021;139:170524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170524>
35. Valladares M, Obregón AM, Weisstaub G, et al. Association between feeding behavior, and genetic polymorphism of leptin and its receptor in obese Chilean children. *Nutr Hosp*. 2015;31(3): 1044–1051. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8049>
36. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Практика; 2014. — 442 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami. Dedov II, Peterkova VA, eds. Moscow: Praktika; 2014. 442 p. (In Russ).]
37. WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development. Geneva: WHO Press; 2009. 242 p.
38. Крылов М.Ю., Беневоленская Л.И., Мякоткин В.А. и др. Полиморфизм A19G гена лептина и полиморфизмы Gln223Arg и Lys109Arg гена рецептора лептина при постменопаузальном остеопорозе // *Научно-практическая ревматология*. — 2010. — Т. 48. — № 5. — С. 27–31. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-727> [Krylov MYu, Benevolenskaya LI, Myakotkin VA, et al. Leptin A19G polymorphism and leptin receptor Gln223Arg and Lys109Arg polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):27–31. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-727>
39. Yang Y, Li W, Zhao J, et al. Association between ghrelin gene (GHRL) polymorphisms and clinical response to atypical antipsychotic drugs in Han Chinese schizophrenia patients. *Behav Brain Funct*. 2012;8:11. doi: <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-11>

40. Patel R, Dwivedi M, Mansuri MS, et al. Association of Neuropeptide Y (NPY) and Interleukin-1beta (IL1B). Genotype-Phenotype Correlation and Plasma Lipids with Type-II Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164437. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164437>
41. Kavazidou E, Proios M, Liolios I, et al. Structure validity of the three-factor eating questionnaire-R18 in Greek population. *JHSE*. 2012;7(1):218–226. doi: <https://doi.org/10.4100/jhse.2012.7.1.01>
42. Савчикова Ю.Л. *Психологические особенности женщин с проблемой веса*: автореф. дис. ... канд. психол. наук. — СПб.; 2005. — 25 с. [Savchikova YuL. *Psikhologicheskie osobennosti zhenshchin s problemoi vesa*. [abstract of dissertation]. St. Petersburg; 2005. 25 p. (In Russ.)]
43. Дадаева В.А., Еганян Р.А., Королев А.И. и др. Типы нарушений пищевого поведения // *Профилактическая медицина*. — 2021. — Т. 24. — № 4. — С. 113–119. — doi: <https://doi.org/10.17116/profmed202124041113> [Dadaeva VA, Eganyan RA, Korolev AI, et al. Unhealthy eating behaviors. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(4):113–119. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/profmed202124041113>]
44. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res*. 1985;29(1):71–83. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(85\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90010-8)
45. Gauderman WJ. Sample size requirements for matched case-control studies of gene-environment interaction. *Stat Med*. 2002;21(1):35–50. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.973>
46. Angel-Chávez LI, Tene-Pérez CE, Castro E. Leptin receptor gene K656N polymorphism is associated with low body fat levels and elevated high-density cholesterol levels in Mexican children and adolescents. *Endocr Res*. 2012;37(3):124–134. doi: <https://doi.org/10.3109/07435800.2011.648360>
47. Hollensted M, Ahluwalia TS, Have CT, et al. Common variants in LEPR, IL6, AMD1, and NAMPT do not associate with risk of juvenile and childhood obesity in Danes: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2015;16:105. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0253-3>
48. Dos Santos Rocha A, de Cássia Ribeiro-Silva R, Nunes de Oliveira Costa G, et al. Food Consumption as a Modifier of the Association between LEPR Gene Variants and Excess Body Weight in Children and Adolescents: A Study of the SCAALA Cohort. *Nutrients*. 2018;10(8):1117. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10081117>
49. Tabassum R, Mahendran Y, Dwivedi OP, et al. Common variants of IL6, LEPR, and PBEF1 are associated with obesity in Indian children. *Diabetes*. 2012;61(3):626–631. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1501>
50. Иевлева К.Д. *Закономерности изменения энергетического обмена и механизм его генетической детерминации у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела*: дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск; 2022. — 138 с. [Ievleva KD. *Zakonomernosti izmeneniya energeticheskogo obmena i mekhanizm ego geneticheskoi determinatsii u podrostkov dvukh etnicheskikh grupp s izbytochnoi massoi tela*. [dissertation]. Irkutsk; 2022. 138 p. (In Russ.)]
51. Hohmann S, Buchmann AF, Witt SH, et al. Increasing association between a neuropeptide Y promoter polymorphism and body mass index during the course of development. *Pediatr Obes*. 2012;(6):453–460. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00069.x>

## Приложение. Трехфакторный опросник питания TFEQ

### Часть 1

**Инструкция.** Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы, обведя номер над вариантом, который вам больше всего подходит.

Вопрос	Ответ		№ фактора*
	В — верно,	Н — неверно	
1. Когда я чувю запах жарящегося мяса или вижу сочный кусок мяса, мне очень сложно воздержаться от еды, даже если я только что поел(а)	В	Н	2
2. На общественных мероприятиях, таких как вечеринка или пикник, я обычно ем очень много	В	Н	2
3. Я обычно так голоден (голодна), что ем чаще трех раз в день	В	Н	3
4. Когда я съедаю положенный объем пищи, я обычно могу воздерживаться и не есть больше	В	Н	1
5. Мне очень сложно быть на диете, потому что я становлюсь слишком голодным (голодной)	В	Н	3
6. Я специально беру маленькие порции для того, чтобы контролировать свою массу тела	В	Н	1
7. Иногда пища настолько вкусная, что я продолжаю есть даже тогда, когда уже не голоден (не голодна)	В	Н	2
8. Так как я часто голоден (голодна), иногда мне хочется, чтобы во время еды специалист мог сказать мне, что мне пора остановиться или что я могу съесть еще	В	Н	3
9. Когда я встревожен(а), я обнаруживаю, что я ем	В	Н	2
10. Жизнь слишком коротка, чтобы беспокоиться о диете	В	Н	1
11. Так как моя масса тела скачет, я садился (садилась) на диеты для похудения больше одного раза	В	Н	2
12. Часто я так голоден (голодна), что мне нужно что-нибудь съесть	В	Н	3
13. Когда я с кем-нибудь, кто переедает, я обычно переедаю тоже	В	Н	2
14. Я неплохо разбираюсь в том, сколько калорий содержится в обычной пище	В	Н	1
15. Иногда, когда я начинаю есть, кажется, будто я не могу остановиться	В	Н	2

Вопрос	Ответ		№ фактора*
	В — верно, Н — неверно		
16. Мне несложно оставить еду на тарелке	В	Н	2
17. В определенное время дня я становлюсь голодным (голодной) потому, что привык (привыкла) есть в это время	В	Н	3
18. Когда я на диете и съем что-то недозволенное, я специально ем меньше какое-то время, чтобы наверстать	В	Н	1
19. Находясь рядом с человеком, который ест, я часто становлюсь достаточно голодным (голодной), чтобы начать есть тоже	В	Н	3
20. Когда у меня плохое настроение, я часто переедаю	В	Н	2
21. Я получаю слишком большое удовольствие от еды, чтобы портить его подсчетом калорий или соблюдением веса	В	Н	1
22. Когда я вижу настоящее лакомство, я часто становлюсь настолько голодным (голодной), что мне нужно начать есть тотчас же	В	Н	3
23. Я часто перестаю есть до того, как становлюсь по-настоящему сыт(а), чтобы ограничить объем потребляемой еды	В	Н	1
24. Я становлюсь настолько голодным (голодной), что мой желудок часто кажется мне бездонной ямой	В	Н	3
25. Мой вес практически не менялся последние десять лет	В	Н	2
26. Я всегда голоден (голодна), поэтому мне сложно перестать есть, пока я не съем все, что на тарелке	В	Н	3
27. Когда мне одиноко, я утешаюсь едой	В	Н	2
28. Я сознательно сдерживаю себя во время приемов пищи, чтобы не набрать вес	В	Н	1
29. Иногда я становлюсь очень голодным (голодной) поздно вечером или ночью	В	Н	3
30. Я ем все что захочу, в любое время когда захочу	В	Н	1
31. Совершенно не задумываясь об этом, я трачу много времени на еду	В	Н	2
32. Я считаю калории, чтобы контролировать мой вес	В	Н	1
33. Я не ем некоторую пищу, потому что она делает меня толстым (толстой)	В	Н	1
34. Я всегда достаточно голоден (голодна), чтобы поесть в любое время	В	Н	3
35. Я пристально слежу за изменениями в моей фигуре	В	Н	1
36. Когда я на диете, если я съем что-то недозволенное, я часто срываюсь и ем другую высококалорийную пищу	В	Н	2

**Подсчет баллов.** Минимальное количество баллов для трех факторов 0–0–0, максимальное — 20–16–15. Пункты оцениваются как 1 для «В» (верно) и 0 для «Н» (неверно).

\* Фактор № 1 — когнитивная сдержанность, № 2 — эмоциогенное питание, № 3 — неконтролируемое питание.

## Часть 2

**Инструкция.** Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы, обведя цифру над вариантом ответа, который вам больше всего подходит.

Вопрос и варианты ответов				№ фактора*
37. Как часто вы придерживаетесь диеты, чтобы контролировать ваш вес?				1
1 редко	2 иногда	3 обычно	4 всегда	
38. Повлияет ли изменение вашего веса в 2 кг на вашу жизнь?				1
1 совсем нет	2 немного	3 средне	4 очень	
39. Как часто вы чувствуете себя голодным (голодной)?				3
1 только во время приема пищи	2 иногда между приемами пищи	3 часто между приемами пищи	4 почти всегда	
40. Помогает ли вам чувство вины за переизбыток контролировать потребление пищи?				1
1 никогда	2 редко	3 часто	4 всегда	

Вопрос и варианты ответов				№ фактора*
41. Насколько тяжело вам было бы остановиться в середине обеда и не есть в течение следующих четырех часов?				3
1 легко	2 слегка сложно	3 средне сложно	4 очень сложно	
42. Насколько вам свойственно следить за тем, что вы едите?				1
1 совсем не свойственно	2 слегка	3 средне	4 очень	
43. Как часто вы избегаете закупать соблазнительную еду про запас?				1
1 почти никогда	2 редко	3 обычно	4 почти всегда	
44. Насколько вероятно для вас покупать низкокалорийную пищу?				1
1 маловероятно	2 слегка маловероятно	3 слегка вероятно	4 очень вероятно	
45. Склонны ли вы есть сдержанно в присутствии других и срыватьсь дома?				2
1 никогда	2 редко	3 часто	4 всегда	
46. Насколько вероятно для вас есть медленно, чтобы снизить количество съеденной пищи?				1
1 маловероятно	2 слегка маловероятно	3 слегка вероятно	4 очень вероятно	
47. Как часто вы пропускаете десерт, потому что уже не голодны?				3
1 почти никогда	2 редко	3 как минимум раз в неделю	4 почти каждый день	
48. Насколько вероятно для вас специально есть меньше, чем хочется?				1
1 маловероятно	2 слегка маловероятно	3 слегка вероятно	4 очень вероятно	
49. Едите ли вы «до отвала», хотя не голодны?				2
1 никогда	2 редко	3 иногда	4 как минимум раз в неделю	
50. По шкале от 0 до 5, где 0 означает никаких ограничений в еде (вы едите все, что вам хочется, когда вам хочется), а 5 — полное ограничение (постоянно ограничиваете себя в еде и никогда не «расслабляетесь»), какой вариант из предложенных ниже вы бы выбрали для себя? 0 едите все, что хотите, когда хотите 1 обычно едите все, что хотите, когда хотите 2 часто едите все, что хотите, когда хотите 3 часто ограничиваете себя в пище и часто «расслабляетесь» 4 обычно ограничиваете себя в пище и редко «расслабляетесь» 5 постоянно ограничиваете себя в пище и никогда не «расслабляетесь»				1
51. Насколько следующее утверждение описывает ваше пищевое поведение? «Я начинаю диету с утра, но из-за всего разного, происходящего в течение дня, к вечеру я сдаюсь и ем все что хочу, но обещаю себе начать диету снова на следующее утро»				2
1 непохоже на меня	2 немного похоже на меня	3 довольно похоже на меня	4 описывает меня в точности	

**Подсчет баллов.** Ответы на все вопросы, кроме № 50, оцениваются как 0 для вариантов ответа «1» и «2» и как 1 для вариантов «3» и «4» (ответ на вопрос № 47 кодируется наоборот: как 1 для вариантов ответа «1» и «2» и как 0 для вариантов «3» и «4»). Ответ на вопрос № 50 кодируется следующим образом: варианты «0», «1» и «2» оцениваются как 0 баллов, варианты «3», «4» и «5» — 1 балл.

\* Фактор № 1 — когнитивная сдержанность, № 2 — эмоциогенное питание, № 3 — неконтролируемое питание.