

ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ СПАДКОВИХ ФАКТОРІВ ТА НЕСПРИЯТЛИВИХ ЧИННИКІВ ПЕРИНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ У ФОРМУВАННІ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Статистичні дані, отримані в Україні, свідчать про те, що майже 1000 нових випадків ожиріння фіксуються щорічно в дітей до 14 років життя [1]. Вважається, що ожиріння, яке почалося в дитячому віці, часто зберігається і у дорослому віці та асоціюється з різними метаболічними порушеннями [2]. Цей стан детермінує формування патогенетичного підґрунтя для канцерогенезу, передчасного атеросклерозу, інсулінорезистентності (ІР), цукрового діабету 2 типу. Звичайно, ожиріння та його ускладнення, як і багато інших захворювань, є результатом тісної взаємодії генетичних факторів і різноманітних зовнішніх чинників [3]. Так, в деяких дослідженнях [4] було показано, що для дітей, у яких хоча б один з батьків страждав на метаболічний синдром (МетС), притаманний більш високий рівень центрального ожиріння та ІР порівняно з дітьми, у яких ніхто з батьків не мав МетС. За деякими даними, мутації в гені *PPARG* спричиняють ожиріння, резистентність до інсуліну та цукровий діабет [5]. Ще раніше було показано, що деякі мутації в мітохондріальній ДНК призводять до розвитку певного підтипу діабету, який успадковується по материнській лінії.

Відомо, що адипонектиновий статус організму особливо важливий при високому глікемічному індексі харчів, що характерно для сучасних умов життя [6]. Адаптація до цього фактора, можливо, відбувається за рахунок удосконалення механізмів утилізації вуглеводів. Гетерозиготи за генетично активними алелями, як відомо, володіють різноманітнішим набором функціонально значущих продуктів. Адаптація популяції до середовища, яка характеризується високим глікемічним індексом харчів, певно, відбувається ще в пренатальний період шляхом елімінації гомозиготних фенотипів. Зиготи, ембріони та плоди, які пройшли через сито відбору, мають вирізнятися високим рівнем гетерозиготності за геном адипонектину. Деякі дослідження [7] показали, що стимуляція TLR-4 (toll like receptor-4) та TLR-2 (toll-like receptor-2) рецепторів призводить в ін-

сулінчутливих тканинах до порушення внутрішньоклітинного сигнального ланцюга інсуліну, тобто до ІР. Слід зазначити, що при переїданні активація TLR-4 адипоцитів та гепатоцитів насиченими жирними кислотами призводить до непередбаченого еволюцією стану, коли енергетичні субстрати, які виділяються, залишаються невикористаними і, як наслідок, накопичуються в жирових та печінкових клітинах. Безумовно, генетичні чинники також сприяють трансформації фізіологічної ІР у патологічну. Останнє робить актуальними рекомендації щодо уникнення надлишку використання калорійних харчів та ведення фізично активного способу життя.

У центрі уваги вчених знаходиться також і дослідження факторів ризику розвитку ожиріння у дитячому віці, зокрема ролі маси тіла при народженні та тривалості грудного вигодовування. Вважається, що як низька, так і велика маса щодо терміну гестації дитини є предиктором формування у неї ІР у подальшому. Встановлено, що грудне вигодовування протягом 6 місяців достовірно знижує виникнення ІР та метаболічного синдрому у старшому віці. Дослідники підкреслюють виключну роль грудного молока у регуляції ліпідного обміну, адже з'ясовано, що грудне вигодовування знижує рівень загального холестерину у сироватці крові [8].

Незважаючи на численні дослідження у вивченні даної патології, остання продовжує неухильно прогресувати. Тому виникла необхідність провести клініко-генеалогічне обстеження дітей з ожирінням, яке дозволить виділити сім'ї зі спадковою обтяженістю щодо ожиріння, розрахувати рекурентний ризик виникнення ожиріння у сім'ях і своєчасно розпочати профілактичні заходи, спрямовані на максимальне зменшення дії чинників середовища, загальне оздоровлення організму дитини, раціональне харчування тощо.

Метою роботи були виявлення спадкової схильності та розробка критеріїв прогнозу щодо формування ожиріння у дітей та підлітків.

Матеріали і методи

Збір генеалогічного матеріалу проводився за П. Харпером [9]. Клініко-генеалогічний аналіз виконано в 50 сім'ях дітей та підлітків з ожирінням. Статистична обробка результатів проводилася за допомогою пакетів прикладних програм *Excel*, *SPSS Statistica 17,0*. Кореляція між батьками та дітьми оцінювалась як кореляція якісних ознак у зв'язаних вибірках за таблицею спряженості «2×2» [10].

$$x^2 = \frac{(ad - bc)^2 N}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)};$$

$$r = \frac{x^2}{N}$$

де r — коефіцієнт спряженості.

Для розкладу загальної фенотипічної дисперсії на середовищну (E) та генетичну (G) компоненти використовували показник спадковості у вузькому розумінні ($h^2 = G = 2 r_{or}$; $E = 1 - G_{tot}$), де r_{or} — коефіцієнт кореляції між батьками-дітьми за досліджуваними ознаками.

Для виділення критеріїв прогнозу у формуванні вивченої патології був розроблений прогностичний алгоритм. Застосовано методику послідовної (секвенціальної) процедури Вальда з визначенням інформативності ознак за допомогою критерію Кульбака, який дозволяє кількісно виразити отримані відмінності та оцінити міру їх прогностичної значущості. Використовували загальноприйнятту таблицю порогових сум прогностичних коефіцієнтів (ПК), при якій прогностичний поріг досягався сумою балів ПК, рівною ± 13 [11]. На основі отриманих даних було складено таблицю прогнозування формування ожиріння у дітей та підлітків.

Результати та обговорення

Клініко-генеалогічний аналіз, проведений у сім'ях дітей з ожирінням, дозволив встановити, що у 98,3% обстежених мала місце спадкова схильність до основних неінфекційних захворювань.

Аналіз родоводів показав, що у родичів першого ступеня спорідненості (110 осіб) патологія серцево-судинної системи спостерігалась у 23,64%, ендокринної системи та травного тракту — у 9,09% та 10,0% випадках відповідно. Надлишкова маса тіла та ожиріння зустрічались у 33,64%. Гінекологічні захворювання

становили 5,45%. Патологія опорно-рухового апарату реєструвалась у 6,36% випадків. Частота захворювань нервової, дихальної та сечовивідної систем склала 1,82%, 1,82% та 2,73% відповідно.

Серед родичів другого ступеня спорідненості (272 особи) патологія серцево-судинної системи відзначалась у 28,31% випадків. Аналіз родоводів дозволив встановити також, що ендокринні захворювання зустрічались у 2,57%, а 15,81% хворих дітей мали обтяжений спадковий анамнез за надлишковою масою тіла та ожирінням. Визначення частоти захворювань травного тракту дозволило встановити, що дана патологія відзначалась у 3,68% випадків. Гінекологічні захворювання становили 1,10%. Патологія опорно-рухового апарату спостерігалась у 1,09% випадках. Частота захворювань нервової та дихальної систем склала 1,10% та 2,57% відповідно. Злоякісні новоутворення реєструвались у 3,68% родичів.

У родичів третього ступеня спорідненості (138 осіб) патологія серцево-судинної системи спостерігалась у 24,64%. Захворювання ендокринної системи та травного тракту становили 8,70%, 1,45% відповідно. Надлишкова маса тіла реєструвалась у 4,35% обстежених. Визначення частоти захворювань опорно-рухового апарату дозволило встановити, що дана патологія реєструвалась у 1,24% випадках. Захворювання сечовивідної системи становили 1,02%. Злоякісні новоутворення реєструвались у 9,42% родичів. Таким чином, клініко-генеалогічний аналіз, проведений у хворих дітей, дав змогу визначити, що 98,3% обстежених мають схильність до мультифакторної патології.

Обчислення фенотипічних кореляцій батьки-діти показало наявність відмінностей у величині показника успадкування i , відповідно, генетичної компоненти відносно виявленої патології. Так, кореляція батьки-діти була найбільш низькою для патології серцево-судинної системи ($r = 0,137$) і найбільш високою для нервово-психічної ($r = 0,347$), злоякісних новоутворень ($r = 0,340$) і сечовивідної системи ($r = 0,328$). Для дихальної, шлунково-кишкової й ендокринної патології кореляції між групою батьки-діти дорівнювали 0,280, 0,272 та 0,200 відповідно (табл. 1).

Визначення фенотипічної кореляції батьки-діти дозволило встановити різницю у значенні коефіцієнта спадковості h^2 . Найвищим цей показник був для нервово-психічної сфери —

Таблиця 1

Кореляція батьки-діти та показник спадковості захворювань окремих систем організму

Системи	Статистичний показник	Значення
Серцево-судинна система	r	0,137
	h	0,274
	E	0,726
Ендокринна система	r	0,200
	h	0,400
	E	0,600
Шлунково-кишкова система	r	0,272
	h	0,544
	E	0,456
Нервово-психічна система	r	0,347
	h	0,694
	E	0,306
Сечовивідна система	r	0,328
	h	0,657
	E	0,343
Дихальна система	r	0,280
	h	0,560
	E	0,440
Злоякісні новоутворення	r	0,340
	h	0,680
	E	0,320
Захворювання опорно-рухового апарату	r	0,285
	h	0,570
	E	0,430
Загальна ураженість	r	0,169
	h	0,338
	E	0,662

0,694; трохи меншим — для злоякісних новоутворень — 0,680. Значення коефіцієнта спадковості для сечовивідної системи відповідало 0,657, а для захворювань опорно-рухового апа-

рату — 0,570. Для дихальної системи — 0,560; меншою була величина h^2 для патології шлунково-кишкового тракту (0,544), ендокринної (0,400) та серцево-судинної (0,274) систем.

Отримані результати свідчать про те, що величина внеску генетичної компоненти коливалася від 27 до 68%. Сумарний внесок генетичної компоненти в патологічну ураженість на хронічні неінфекційні захворювання дітей, хворих на ожиріння, становить 34%, на долю середовищної компоненти дісталася 66%.

При аналізі перинатального анамнезу було встановлено, що фізіологічний перебіг вагітності виявлявся у 54% матерів. Загроза переривання вагітності спостерігалася в 28%, ускладнення вагітності гестозом першої та другої половини дорівнювало 12% та 8% відповідно. Фізіологічний перебіг пологів відзначався у 54% випадків, передчасні пологи — у 2%. Медикаментозна стимуляція в пологах використовувалася у 8% випадків, оперативна допомога породіллям — у 28%. За результатами нашого дослідження, малу масу тіла при народженні менше 2500 г виявлено у 2 дітей, масу тіла при народженні, яка перевищувала 4000 г, виявлено в 6 випадках, решта становила $(3485,0 \pm 440,0)$ г. Аналіз харчового анамнезу в ранньому віці встановив, що 30% обстежених після народження вигодовувалися грудним молоком, 34% дітей одразу після народження були переведені на штучне вигодовування, 36% знаходилися на змішаному.

При складанні родоводів сімей пробандів із досліджуваною патологією встановлено, що найчастіше у хворих дітей реєструвалася вітряна віспа (66%), друге місце посідав епідемічний па-

Таблиця 2

Критерії прогнозування формування ожиріння у дітей та підлітків

Ознака	Градація ознаки	ПК	Інформативність ознаки
Обтяжена спадковість до ожиріння	є	+13,1	4,7
	немає	-6,1	
Загроза переривання вагітності	є	+4,0	0,4
	немає	-0,9	
Гестоз I половини вагітності	є	+3,4	0,3
	немає	-0,8	
Патологічні пологи	є	+3,3	0,8
	немає	-2,3	
Кесарів розтин	є	+5,8	0,7
	немає	-1,1	
Штучне вигодовування	є	+5,1	0,8
	немає	-1,4	

ротит (1,2%), третє — вітряна віспа (1%). Скарлатина і кір відзначалися з частотою 4% та 2% відповідно.

Було встановлено, що серед виділених прогностичних показників найбільша інформативність та прогностична цінність відзначалася для таких ознак, як обтяжена спадковість до ожиріння. Досить високою інформативною вагою володіли такі ознаки, як кесарів розтин та штучне вигодовування. Меншу інформативну значущість мали такі показники, як загроза переривання вагітності, гестоз I половини та патологічний перебіг пологів (табл. 2).

На основі проведеного аналізу виділено шість ознак, які є прогностичними у формуванні ожиріння у дітей та підлітків. Використання цих критеріїв дозволить не тільки виявляти осіб підвищеного генетичного «ризик», але й своє-

часно проводити комплекс профілактичних заходів щодо підвищення адаптаційних можливостей організму.

Висновки

Проведене дослідження показало, що 98,3% хворих дітей мають схильність до мультифакторної патології. Обчислення фенотипічної кореляції батьки-діти дало змогу визначити сумарний внесок генетичної компоненти в патологічну ураженість на хронічні неінфекційні захворювання дітей, хворих на ожиріння, величина якої становить 34%, на долю середовищної компоненти дісталася 66%. Встановлено, що серед виділених прогностичних показників найбільша інформативність та прогностична цінність відзначалася для таких ознак, як обтяжена спадковість до ожиріння та загроза переривання вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ткачук Н. І., Тимчук Є. В. Діагностичні маркери надмірної маси тіла та ожиріння у дітей раннього віку // Перинатологія і педіатрія. — 2012. — № 49. — С. 64–66.
2. Окорочков П. Л., Васюкова О. В., Воронцов А. В., Ильин А. В., Владимірова В. П., Аверкієва Е. В. Уровні адипоцитарного белка — переносчика жирних кислот і адипонектина у подростков с ожирением и их связь с распределением жировой ткани // Проблемы эндокринологии. — 2014. — № 2. — С. 13–19.
3. Тяжка О. В., Мінченко Д. О., Молявко О. С., Давидов В. В., Будрейко О. А., Кулешова Д. К., Мінченко О. Г. Експресія генів ALDOC, TIGAR, ENO1 та ENO2 у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну // Современная педіатрія. — 2014. — 62, № 6. — С. 112–115.
4. Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома и ожирения у детей и подростков // Международный журнал педіатрии, акушерства и гинекологии. — 2014. — 6, № 2. — С. 39–55.
5. Воронько О. Е., Бодаев Н. В., Арчаков А. И. Использование SNP-маркеров для оценки индивидуальной генетической предрасположенности к сахарному диабету типа 1 и 2 // Биомедицинская химия. — 2007. — 53, вып. 4. — С. 374–384.
6. Атраментова Л. А., Караченцев Ю. И., Горшунская М. Ю., Тыжненко Т. В., Почерняев А. К., Опалейко Ю. А. Однонуклеотидные полиморфизмы +45 T/G и +276 G/T гена FDIPOQ у больных сахарным диабетом 2 типа и здоровых людей // Фактори експериментальної еволюції організмів: зб. наук. пр. / Під ред. В. А. Кунаха [та ін.]. — К.: Логос, 2011. — 11. — С. 456–460.
7. Караченцев Ю. И., Горшунская М. Ю., Атраментова Л. А., Кравчун Н. А., Тыжненко Т. В., Лещенко Ж. А., Почерняев А. К., Полторак В. В. Гетерозиготность по SNP +276 G > T гена адипонектина как потенциальный предиктор устойчивости к сахарному диабету 2 типа // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної та медичної генетики. — 2010. — Вип. 19, № 3. — С. 195–199.
8. Павлишин Г. А., Козак К. В. Вплив адипонектину на виникнення метаболічних порушень у дітей з надмірною масою та ожирінням // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2014. — IV, № 1 (11). — С. 62–66.
9. Харпер П. Практическое медико-генетическое консультирование. — М.: Медицина, 1989. — 302 с.
10. Беневоленская Л. И., Бржезовский М. М. Эпидемиология ревматических болезней. — М.: Медицина, 1988. — 238 с.
11. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина, 1973. — 141 с.

KOVALYOVA V.I., BUDREYKO O.A., KOSOVTSOVA G.V.

*SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine»,
Ukraine, 61153, Kharkiv, pr. 50-letya VLKSM, 52-A, e-mail: iozdp@iozdp.org.ua*

**THE ROLE OF HEREDITARY AND UNFAVORABLE FACTORS DURING PERINATAL PERIOD
IN THE FORMATION OF OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**

Aims. To establish hereditary predisposition to the formation of obesity and determine prognostic criteria for its development in children and adolescents. **Methods.** Collection of genealogical materials was carried out according to P. Harter. Clinico-genealogical analysis was performed in 50 families of children and adolescents with obesity. The child-parent correlation was estimated as relationships of qualitative features in the related samples according to the 2x2 contingency table. A prognostic algorithm was developed to distinguish the predictive criteria for the formation of the pathology under investigation. **Results.** Clinico-genealogical analysis made it possible to reveal a hereditary predisposition to the main noncontiguous diseases in 98.3% of the examined patients. Among the established prognostic parameters most informative and predicative was the hereditary burden of obesity. **Conclusion.** Calculation of the child-parent phenotypic correlation enabled the authors to determine a total contribution (34%) of the genetic component to pathological prevalence of chronic diseases in children with obesity. The share of the environmental component came to 66%.

Keywords: children, adolescents, obesity, families, bloodline.