## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

А. В. Солнцева, Л. С. Вязова

ДЕТСКОЕ ОЖИРЕНИЕ И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Минск

2018

УДК 616-056.25/.52-053.2 ББК 54.15:74.27 С60

#### Реиензенты:

зав. кафедрой эндокринологии УО « Белорусский государственный медицинский университет» д-р мед. наук, профессор Мохорт Т. В.

зав. 2-й кафедрой детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» д-р мед. наук, профессор Парамонова Н. С.

Утверждено научно-методическим советом УО «Белорусский государственный медицинский университет», протокол № 2 от 17.10.2018

С60 Солнцева, А. В. Детское ожирение и пищевое поведение : монография / А. В. Солнцева, Л. С. Вязова ; УО БГМУ. — Минск : ГУ РНМБ, 2018. — 102 с.: табл., ил. — Библиогр. : 266 назв.

В монографии приведены современные литературные данные и результаты многолетнего исследования, посвященного изучению проблемы детского ожирения с точки зрения общности нарушения регуляции аппетита и пищевого поведения, ведущего к развитию экстремального варианта заболевания. Обобщены факторы риска (генетические, поведенческие, семейные и нейрогормональные) формирования избыточной массы тела и эмоциональных проблем, определены группы риска развития морбидного ожирения у детей.

Издание предназначено для врачей-педиатров, врачей-эндокринологов, студентов старших курсов медицинских вузов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616-056.25/.52-053.2 ББК 54.15:74.27

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО — алиментарное ожирение

ВТО — вентральная тегменальная область

ГАМК — у-аминомасляная кислота

ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1

Д — девочки

ДС — дофаминергическая система

ИзМТ — избыточная масса тела

ИМТ — индекс массы тела

КН — коэффициент неопределенности

КП — компульсивное переедание

М — мальчики

МАОА — моноаминоксидаза А

МАОВ — моноаминоксидаза В

МО — морбидное ожирение

МРТ — магнитно-резонансная томография

НМТ — нормальная масса тела

НПУ — нейропептид Ү

ОП — отношение правдоподобия

ОСТ — образ собственного тела

ОФК — орбитофронтальная кора

ПОМК — проопиомеланокортин

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности

ЦНС — центральная нервная система

 $\alpha\text{-MC}\Gamma$  —  $\alpha\text{-меланоцитостимулирующий гормон}$ 

AgRP — агути-родственный белок

CBCL — childhood behavior checklist

ChBED — childhood binge-eating disorder

ChEDE-Q — Children Eating Disorder Examination – Questionnaire

СОМТ — катехол-О-метилтрасфераза

DAT — транспортер дофамина

DR — дофаминовый рецептор

МС4 — меланокортин-4

SERT — серотониновый транспортер

р — достоверность показателей

 ${\rm r_{_s}}$ — коэффициент корреляции Спирмена

V — коэффициент Крамера

χ² — хи-квадрат Пирсона

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Два последних десятилетия характеризуются значительным увеличением распространенности избыточной массы тела среди детей во всех странах мира. Результаты эпидемиологических исследований указывают на постоянно возрастающее количество случаев ожирения в детском возрасте, что позволяет отнести это хроническое заболевание к неинфекционной эпидемии [Cole T. J., 2000; Lissau I., 2004; Lobstein T., Frelut M. L., 2003].

На сегодняшний день многие аспекты возникновения и формирования избыточной массы тела у детей, включая роль социальных детерминант, психосоциального влияния и изменения пищевого поведения, полностью не изучены. Не определены механизмы связи личностной самооценки ребенка и развития ожирения. Ряд авторов указывает на частое сочетание детского ожирения и эмоциональных нарушений, в т. ч. депрессивных симптомов [Santos J. L., 2011; Wardle J., 2005; Walpole B., 2011]. Эти взаимосвязи ожирения и депрессии больше отмечены в клинических работах, чем в популяционных исследованиях [Al-Sendy A. M., 2004]. В настоящее время не установлен однозначное влияние демографических характеристик, физического статуса пациента, личностной самооценки и удовлетворенности собственным телом при избыточной массе тела. У детей с ожирением отмечается более выраженное негативное восприятие окружающего мира с формированием эмоциональных расстройств по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела [Walpole B., 2011]. Психологические и эмоциональные проблемы у пациентов с ожирением часто являются следствием их социальной изоляции [Schuetzmann M., 2008]. Нередко они становятся жертвами психологического и физического давления со стороны сверстников с нормальной массой тела. Подобное социальное влияние может в будущем снижать самооценку и способствовать проявлению симптомов депрессии у подростков с ожирением. Дети с излишней массой тела преимущественно играют менее заметную роль в социальном общении, имеют меньший круг дружеских связей по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела. Низкий уровень взаимоотношений с ровесниками при отсутствии понимания и поддержки со стороны семьи усиливает депрессивные симптомы у подростков с ожирением [Faith M. S., 2002].

Таким образом, указанное психосоциальное влияние можно оценивать в качестве маркера кратко- и долгосрочных рисков эмоциональных нарушений, включающих низкую самооценку, неприятие собственного тела, низкое качество жизни, высокий уровень развития депрессий и суицидальных попыток у детей с ожирением.

В настоящее время предлагается рассматривать ожирение как своеобразный прием приспособления к современным внешним условиям [Скугаревский, О. А., 2007]. При нарушении адаптационных процессов возможно формирование экстремального (морбидного) ожирения, одним из основных аспектов развития которого является механизм компульсивного переедания (далее — КП) в рамках синдрома дефицита удовольствия [Stunkard A. J., 1996]. Вкусовая психостимуляция улучшает эмоциональное состояние ребенка. При недостаточном применении других видов психологического воздействия (двигательного, зрительного, звукового) она приобретает и закрепляет характер компульсивных (патологически привычных) связей в начале полового созревания (10–12 лет). Постоянное переедание приводит к увеличению массы тела и прогрессированию ожирения у детей.

Сегодня патогенез КП при морбидной форме детского ожирения рассматривается с позиций сочетанного взаимодействия генетических, нейроэндокриннных, средовых и психосоциальных факторов. Переедание и метаболические нарушения на этапе внутриутробного развития, употребление высококалорийной пищи, стресс или заболевания после рождения ребенка повышают экспрессию генов, предрасполагающих к развитию осложненных вариантов ожирения в детском возрасте. Исследование функциональной значимости различных подтипов дофаминовых рецепторов, гена транспортера серотонина и гена рецептора серотонина во взаимосвязи с гормональным статусом расширяет понимание механизмов возникновения детского ожирения при поиске новых путей профилактического и лечебного воздействия.

Данная монография является результатом многолетних исследований в области эндокринологии детского возраста. Цель — представить заинтересованному читателю возможность ознакомиться с современным пониманием нейроэндокринной регуляции массы тела и пищевого поведения, обратить внимание на генетические аспекты развития экстремальных форм ожирения у детей в контексте современной концепции синдрома дефицита удовольствия, раскрыть возможные пути коррекции избыточной массы тела.

Авторы выражают признательность за помощь в исследованиях сотрудникам 1-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» и ряда учреждений здравоохранения г. Минска: УЗ «2-я городская детская клиническая больница», УЗ «10-я городская клиническая больница»; лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», а также академикам НАН Беларуси А. В. Сукало и В. А. Кульчицкому; профессору Е. М. Зайцевой, доценту Т. А. Емельянцевой.

#### ГЛАВА 1

## НЕЙРОБИОЛОГИЯ УДОВОЛЬСТВИЯ И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

#### 1.1 Основные медиаторы пищевого поведения

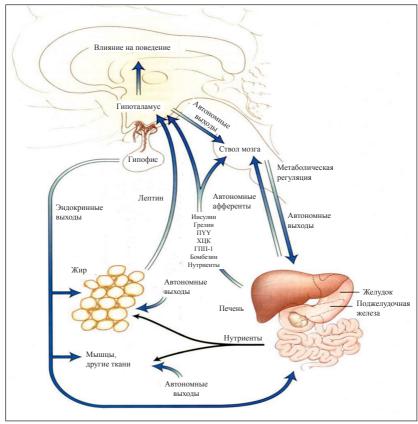
В настоящее время особый интерес, обусловленный увеличением распространенности детского ожирения и высокой частотой его осложнений, представляет изучение нейроэндокринного контроля аппетита и пищевого поведения. Установлены ключевые гормоны и рецепторы, которые контролируют энергетический баланс организма, выявлены основные метаболические сигналы в центральной нервной системе (далее — ЦНС).

Контроль аппетита и массы тела является комплексным процессом взаимодействия и взаимосвязи многих систем, участвующих в механизмах потребления и расхода энергии. В норме регуляция организмом пищевого поведения обеспечивает его потребности и сохранение оптимально увеличивающейся массы тела ребенка. В своей работе Р. Шмидт (1985) рассматривал 2 системы контроля пищевого поведения — кратко- и долговременную [1]. Кратковременная регуляция обусловлена сокращениями пустого желудка (механорецепторы), уменьшением усвоения глюкозы клетками (глюкорецепторы), снижением теплопродукции (внутренние терморецепторы). Долговременное поддержание энергетического равновесия осуществляется суммированием процессов снижения теплопродукции и изменения жирового обмена с вовлечением липорецепторов.

Полагают, что хорошо отрегулированная система пищевого поведения и аппетита возможна в случае, когда упорядоченные стимулы питания вызывают последовательный каскад периферических и центральных физиологических реакций. Таким образом, биологические реакции будут преобразовываться в поведенческие проявления [2].

Влияние внешних факторов на регуляцию аппетита и энергетический баланс организма реализуется через системы нервную, эндокринную и неэндокринную, которая представлена желудочно-кишечным трактом и отвечает за адсорбцию и метаболизм) систему (рисунок 1.1) [3, 4].

Ответственным за регуляцию потребления пищи является гипоталамус, который получает внешнесредовые сигналы о необходимости в энергии посредством периферических посредников, объединяет эту информацию, координируя эндокринные, поведенческие и автономные ответы [5, 6]. Выделяют несколько основных зон гипоталамуса, участвующих в контроле энергетического баланса: медиальный (аркуатное, вентральное и дорсальное медиальные и паравентрикулярные ядра) и латеральный (латеральная и перифорникальная области) гипоталамус.



ХЦК — холецистокинин; ПҮҮ — пептид ҮҮ

Рисунок 1.1. — Регуляция энергетического гомеостаза осью «мозг – кишечник – жировая ткань»

Повреждение медиального гипоталамуса приводит к постоянной гиперфагии и развитию морбидного ожирения. Одним из звеньев контроля пищевого поведения является аркуатное ядро, которое играет важную роль во взаимосвязи периферических метаболических сигналов, регулирующих аппетит [4, 7]. В нем расположены 2 группы нейронов: ПОМК/ САКТ (проопиомеланокортин/кокаин- и амфетамин-чувствительная транскрипция) — анорексогенные и НПУ/AgRP — орексогенные, участвующие в регуляции потребления пищи [8–10].

Нейропептид У — это долговременный стимулятор аппетита и пищевого поведения. Он был выделен в головном мозге и автономной нервной системе. Гормон действует на процессы обучения, памяти, сна, циркадного ритма, потребления пищи. В эксперименте установлена повышенная экспрессия нейронов НПУ у мышей с нормальной массой тела в аркуатном ядре, с избыточной — в дорсомедиальном гипоталамусе [11]. Показано его влияние на мотивацию и потребление вкусной пищи посредством действия в вентральной покрышечной области и совокупного эффекта на латеральный гипоталамус и прилежащее ядро [12]. Так, при инъекциях НПУ в паравентрикулярные ядра потребление пищи может возрастать до 50 % от дневного объема за 1 ч. Повторное его введение в течение нескольких дней вызывает стойкую гиперфагию, увеличение массы тела и жирового депо. Кроме того, уменьшается термогенез в бурой жировой ткани [13], подавляется активность симпатической нервной системы [14], угнетается тиреоидная функция [15], что приводит к снижению расхода энергии. Периферическим эффектом при постоянной инфузии НПУ является стимуляция накопления жировой массы за счет повышения активности карбоксилазы ацетилкоэнзима А с увеличением синтеза de novo жирных кислот и триглицеридов в белой жировой ткани и печени [4, 9]. Секреция НПҮ стимулирует аппетит и активацию блуждающего нерва, приводя к гиперинсулинемии. Отмечается параллельная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с увеличением выброса в циркуляцию крови глюкокортикоидов. Индуцированная НПУ гиперинсулинемия стимулирует накопление жировой ткани, в то время как вызванная им гиперкортизолемия сдерживает утилизацию глюкозы. Комбинация гиперинсулин- и гиперкортизолемии служит основным стимулом для продукции лептина адипоцитами.

Действие центра дугообразного ядра, снижающего потребление пищи, опосредовано через кокаин- и амфетамин-чувствительную транскрипцию и преимущественно ПОМК [3, 9]. В головном мозге пептиды меланокортина (например, α-МСГ) являются основными продуктами, регулирующими потребление пищи и энергетический баланс путем увеличения потребления пищи и продолжительности сна [3]. Их влияние на поведенческие расстройства показано на примере антагониста рецептора МСГ (SNAP-7941) в эксперименте на животных [16]. У крыс с ожирением при введении SNAP-7941 зарегистрировано снижение потребления пищи и уменьшение массы тела. При его хронической интрацеребральной инфузии отмечено антидепрессивное действие [16, 17]. В эксперименте выявлено, что дофамин и норэпинефрин гиперполяризуют нейроны МСГ путем активации G-белка α2A-адренорецептора МСГ. Это может рассма-

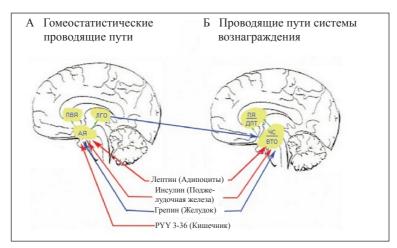
триваться в качестве одного из путей влияния дофамина и норэпинефрина на пищевое поведение и энергетический баланс организма [17].

Рецепторы МС4 участвуют в контроле энергетического баланса. Предполагается, что 1–6 % случаев ранней манифестации морбидного ожирения у детей связаны с гетерозиготными мутациями в МС4 [18, 19]. Выборочное восстановление МС4 в паравентрикулярном ядре гипоталамуса у мышей, имеющих недостаток подобных рецепторов в других участках, нормализует потребление пищи и значительно снижает массу тела [3]. Обсуждается возможное усиление действия меланокортина на снижение аппетита, уменьшение жировой массы, увеличение расхода энергии МС4, находящимися вне гипоталамуса. Данные экспериментальных работ позволяют предположить, что МС4, расположенные вне гипоталамуса, содействуют агонистам рецептора меланокортина в регуляции приема пищи, секреции инсулина и расходе энергии. Это приводит к увеличению сигналов насыщения от кишечника, опосредованных кишечным пептидом холецистокинином [20].

Нейроны латеральной области гипоталамуса, выделяющие орексин и меланинконцентрирующий гормон, и аркуатного ядра, производящие НПҮ и  $\alpha$ -МСГ, являются основными участками мозга, ответственными за поддержание баланса массы тела (рисунок 1.2) [4, 21].

Нарушение целости латерального гипоталамуса сопровождается потерей аппетита, адипсией и снижением массы тела.

Периферические нейрогуморальные факторы (грелин, пептид РҮҮ, лептин) вырабатываются под действием раздражения вегетативных нейронов желудочно-кишечного тракта и информируют мозг о состоянии голода и насыщения [22].



Часть А: сигналы периферических гормонов (лептин, грелин, инсулин, пептид РҮҮ) воздействуют прямо или опосредованно через афферентные нервные волокна на аркуатное ядро (АЯ) и отвечают за кратковременный обмен энергии. Нейроны АЯ выделяет анорексогенные (α-МСГ, эндорфины) и стимулирующие аппетит (НПҮ, агутиподобный пептид, у-аминомасляная кислота) сигналы, влияющие на рецепторы МС4 паравентрикуярных ядер (ПВЯ) и латеральной области гипоталамуса (ЛГО). Аксоны нервных клеток ЛГО имеют связи со многими регионами мозга, в т. ч. с вентральной тегменальной областью. Орексин воздействует на дофаминергические нейроны подобно грелину

Часть Б: периферические сигналы оказывают непосредственное влияние на нейроны ВТО и черной субстанции (ЧС). Аксоны дофаминовых нейронов ВТО связаны с прилежащим ядром (ПЯ), черной субстанции — с дорзальной частью полосатого тела (ДПТ). Грелин активирует дофаминергическую систему в противоположность лептину и инсулину, ингибирует ее [23]

Красные линии показывают угнетающее влияние, голубые — возбуждающее

Рисунок 1.2. — Гомеостатические (A) и дофаминергические (мотивация/вознаграждение) (Б) проводящие пути

У пациентов с ожирением уровень сывороточного грелина натощак ниже, чем у лиц с нормальной массой тела. Медленное и недостаточное снижение концентраций гормона после еды не вызывает чувства насыщения и приводит к перееданию [24]. Грелин оказывает стимулирующее действие на дофаминовые нейроны (рисунок 1.2). Ограничение пищи повышает концентрацию циркулирующего грелина и активирует мезолимбическую систему, увеличивая выделение дофамина клетками прилежащего ядра [11].

Нейрогормональный медиатор лептин действует на уровне гипоталамуса, подавляя аппетит и снижая потребление пищи. Полное отсутствие лептина или передачи сигнала от него приводит к развитию морбидного ожирения с выраженными нейроэндокринными отклонениями. Лептин влияет на стресс-индуцированное потребление пищи, действуя на прилежащие ядра гипоталамуса, усиливая мотивацию поиска питания во время голода [26]. Лептин воздействует на центр, снижающий аппетит, посредством стимуляции выработки α-МСГ и угнетения нейронов, вызывающих потребление пищи. Одним из механизмов инициации лептином экспрессии гипоталамических нейропептидов является возрастание уровня НПҮ в аркуатном и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [3]. Лептин напрямую деполяризует и увеличивает скорость передачи в нейронах НПҮ дорсомедиального гипоталамуса. Грелин оказывает противоположное действие, непосредственно деполяризуя нейроны НПҮ и AgRP [4].

Нарушение функции абдоминальной жировой ткани приводит к развитию лептино- и инсулинорезистентности [3]. Это поддерживает чувство голода и провоцирует увеличение объема потребляемой пищи. Лептин участвует в регуляции пищевого поведения посредством активации дофаминовой и каннабиноидной систем [26]. Этот гормон снижает выраженность реакций подкрепления и улучшает восприятие сигналов насыщения путем изменения активности полосатого тела [27], что подтверждается результатами функциональной магнитно-резонансной томографии мозга пациентов с низкой лептинемией.

Инсулин воздействует на общие с лептином сигнальные цепи и участвует в регуляции энергетического гомеостаза в гипоталамусе. Колебания концентрации инсулина отражают краткосрочные изменения потребления энергии в противоположность лептину, который поддерживает энергетический баланс на протяжении длительного промежутка времени [28]. Инсулин стимулирует поступление глюкозы в нервные клетки, влияя на пищевое поведение, сенсорное восприятие и когнитивные функции [29–31]. У лабораторных животных при повреждении инсулиновых рецепторов мозга развивается гиперфагия [32]. При позитронно-

эмиссионной томографии с 18F-флуородеоксиглюкозой (18F-FDG) у пациентов с ожирением выявлено сочетание периферической и центральной инсулинорезистентности [33].

В настоящее время активно изучается роль адипоцитокинов в регуляции пищевого поведения и эмоций. В исследованиях на крысах показано, что как низкие, так и высокие значения лептина (при наличии лептинорезистентности) связаны с развитием депрессии [34].

#### 1.2. Система получения удовольствия

Механизм получения удовольствия в головном мозге был выявлен в 1950-х гг. Джеймсом Олдсом, который изучал механизмы внимания на лабораторных крысах [35]. Автором была доказана ответственность лимбической системы за получение вознаграждения (удовольствия).

В настоящее время широко распространена каскадная теория получения удовольствия, определены нейротрансмиттеры и области мозга, которые участвуют в ее реализации: лимбическая система, прилежащие ядра (nucleus accumbens) и бледный шар (globus pallidus) [36].

Каскадная теория удовольствия заключается в том, что у здоровых людей нейромедиаторы работают содружественно в системе возбуждения или торможения, последствия распространяются вниз как каскад сложных паттернов-ответов, ведущих к получению ощущения удовольствия [37]. На уровне отдельных нейронов каскад удовольствия катализирует ряд химических веществ мозга и нейромедиаторов, каждый из которых связывается с определенным типом рецепторов и выполняет конкретные функции. Связывание медиаторов в нейронных рецепторах вызывает реакцию, которая является частью каскада. Нарушение этих связей приводит к девиантным формам поведения, той или иной клинической форме синдрома дефицита удовольствия [37–40] и КП с формированием морбидного ожирения [37, 38]. Каскадная система удовольствия включает 4 четыре пути получения/неполучения удовольствия (рисунок 1.3) [37]:

- серотонин в гипоталамусе косвенно активирует опиатные рецепторы и высвобождает энкефалины в ВТО мозга, которые ингибируют нейротрансмиттер  $\gamma$ -аминомасляную кислоту в веществе черной субстанции;
- ГАМК через ГАМК-В-рецепторы контролирует подавление высвобождения дофамина в ВТО, воздействуя таким образом на прилежащие ядра, где расположены и активируются дофаминовые D2-рецепторы. Этот путь регулируется также энкефалинами, которые воздействуют через ГАМК. Уровень энкефалинов, в свою очередь, контролируется нейропептидами, которые их разрушают;

- дофамин может высвобождаться в миндалине мозга, оказывая влияние на нейроны гиппокампа;
- альтернативный путь получения удовольствия включает высвобождение норадреналина в голубоватом локусе гиппокампа (locus ceruleus), специализирующемся на кластере клеток CAx.

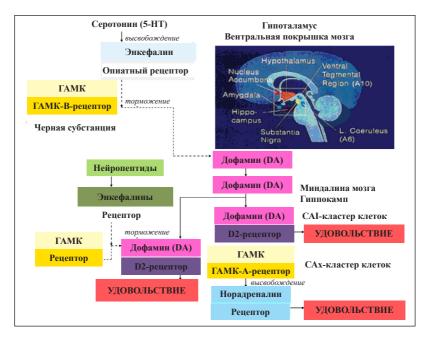


Рисунок 1.3. — Каскадная система получения удовольствия в головном мозге

Таким образом, ведущей центральной системой, которая связывает контроль аппетита и формирование реакции вознаграждения (удовольствия) в ответ на прием вкусной пищи, является дофаминергическая система головного мозга.

# 1.3. Синдром дефицита удовольствия и его клинические проявления

Синдром дефицита удовольствия (Reward Deficiency Syndrome, RDS) был впервые описан в 1996 г. Кеннетом Блюмом и соавт. [36]. В его основе лежит недостаточность обычных чувств удовлетворения в результате

дисфункции каскадного пути получения удовольствия, представляющего собой сложное взаимодействие между нейромедиаторами (в первую очередь, дофаминергической и опиоидной систем) [37–40].

Ранее синдром дефицита удовольствия рассматривался только как причина и следствие алкогольной зависимости [36]. Считалось, что лица, которые имеют семейную историю алкоголизма или других зависимостей, могли родиться с дефицитом способности производить или использовать дофамин и другие нейромедиаторы. Хронический стресс и/или длительное употребление алкоголя, других психоактивных веществ вели к дисфункции каскадного пути получения удовольствия. В настоящее время целый ряд клинических феноменов связывают с проявлениями синдрома дефицита удовольствия: симптомы тревоги, гнев, низкая самооценка, тяга к веществу, которое будет уменьшать или устранять неприятные чувства (например, легкоусвояемые углеводы, алкоголь, наркотики). Синдром дефицита удовольствия обусловлен генетическим и экзогенным влиянием и предполагает высокий риск зависимого, импульсивного и компульсивного поведения [37].

Синдром дефицита удовольствия проявляется в легкой или тяжелой форме в зависимости от индивидуальных биохимических особенностей мозга и неспособности получать удовольствие от обычной, повседневной деятельности. Компенсаторное поведение в результате нарушения каскадного пути получения удовольствия может достигать критериев медицинского диагноза (таблица 1.1) [38].

Таблица 1.1. — Примеры психических и поведенческих расстройств, связанных с синдромом дефицита удовольствия

Зависимое поведение	Алкоголизм, курение, зависимость от других психоактивных веществ, компульсивное переедание и ожирение
Импульсивное поведение	Синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра, синдром Туретта
Компульсивные расстройства	Гиперсексуальность и сексуальное девиантное поведение, патологические гемблинг и интернет-игры
Расстройства личности	Асоциальное расстройство личности, несоциализированные расстройства поведения, патологическая агрессивность, генерализованное тревожное расстройство

В настоящее время не существует единого мнения, является ли феномен КП зависимым поведением или компульсивным расстройством. По мнению V. Decaluwé (2003), у подростков с ожирением этот клинический феномен отмечается более чем в 30 % случаев [41]. Аналогичная дискуссия ведется и в отношении патологического гемблинга. Часто имеет место сочетание различных клинических проявлений синдрома дефицита удовольствия. Например, доказано, что дефицит дофамина в префронтальной коре у детей с СДВГ (подтип с преимущественным дефицитом внимания) повышает риск развития ожирения [38]. Это подчеркивает актуальность дальнейших комплексных исследований в отношении указанных расстройств.

#### 1.4. Феномен компульсивного переедания

В 1959 г. А. J. Stunkard впервые опубликовал результаты клинического наблюдения пациентов с ожирением, у которых отмечались эпизоды переедания, находящиеся вне волевого контроля. Описанные состояния вызывались определенными эмоциональными переживаниями, чувством внутреннего дискомфорта и вины [42]. Дальнейшие исследования компульсивного переедания поставили вопрос о включении его в рубрику расстройств пищевого поведения наряду с нервной анорексией и нервной булимией.

Клинический феномен КП часто встречается в структуре экстремального ожирения. У взрослых, посещающих программы снижения массы тела, КП встречается с частотой 30 % [43]. Коморбидность КП с симптомами депрессии во взрослой популяции составляет 30–90 % [44, 45]. У детей эпизоды КП отмечаются с 10–11 лет. Именно в этом возрасте закрепляются механизмы патологических привычных действий, таких как поведенческая реакция на состояние эмоционального дискомфорта. Диетические ограничения, рекомендуемые при алиментарной форме ожирения в детском возрасте, усиливают проявления КП и приводят к увеличению массы тела ребенка [42].

В настоящее время КП патогенетически рассматривается как клиническое проявление общего состояния, известного как синдром дефицита удовольствия [36]. Хорошо известны его нейропсихологические механизмы, равно как и СДВГ: определенный «дефицит мотивации» и «дефицит исполнительских функций» (целенаправленного или самостоятельного поведения). Имеются единичные исследования коморбидности ожирения и СДВГ у детей, в которых показан успешный опыт лечения нейромодуляторами (метамфетамином) и антидепрессантами (ингибиторами обратного захвата норадреналина) [46].

Феномен КП требует дальнейшего комплексного исследования в контексте сложного системного взаимодействия биологических (генетических и нейрогормональных) и психосоциальных факторов (рисунок 1.4). Переедание матери и большая прибавка массы тела во время беременности, метаболические нарушения на этапе внутриутробного развития ребенка, употребление высококалорийной пищи, стрессовые ситуации, низкая физическая активность после рождения повышают экспрессию генов, предрасполагающих к развитию экстремального ожирения у детей.



Рисунок 1.4. — Комплексная модель компульсивного переедания

Сегодня актуальными направлениями в изучении феномена КП при детском ожирении являются определение значимости генетического полиморфизма в клиническом течении заболевания; выявление генетического риска морбидного ожирения и сопутствующих расстройств; установление патогенетических механизмов морбидного ожирения во взаимосвязи генетических факторов и гормонального статуса ребенка. Исследование функциональной значимости различных подтипов дофаминовых рецепторов, гена транспортера серотонина и гена рецептора серотонина расширяет понимание механизмов формирования избыточной массы тела для поиска новых путей профилактического и лечебного воздействия.

#### ГЛАВА 2

### ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

#### 2.1. Дофаминергическая система и переедание

Дофамин является одним из основных нейротрансмиттеров ЦНС [47, 48]. Он образуется в черной субстанции гипоталамуса и вентральной покрышечной области, откуда нейроны поступают в полосатое тело [48]. Установлено участие ДС в регуляции пищевого поведения [49]. У пациентов с ожирением при МРТ выявлены увеличенные вентральные и прилежащие ядра полосатого тела, участвующие в регуляции этого нейромедиатора [49]. Уменьшение при ожирении дофаминергической нейрональной передачи способствует чрезмерному потреблению пищи [50].

Уровень дофамина регулируется ферментом тирозингидроксилазой, пре- и постсинаптическими дофаминовыми рецепторами, пресинаптическими дофаминовыми транспортерами. Нарушение действия одного фактора может привести к развитию МО [51]. Взаимодействие дофамина с его рецепторами приводит к передаче нервного импульса через синапсы, ответственные за запоминание, обучение, мотивацию [48]. Дофаминергическая нейрональная передача в вентральных базальных ганглиях играет важную роль в ответе на «стимулы-вознаграждения», включая потребление пищи [52]. При визуализации головного мозга методом ПЭТ с 11С-хлоратом установлено увеличение концентрации дофамина при виде вкусной пищи. Количество высвобождаемого гормона коррелировало со степенью желания и возможностью потребления еды [53].

ДС участвует в регуляции процессов получения удовольствия [54, 55]. Нарушение ее функционирования приводит к перееданию при нормальной концентрации постпрандиальных медиаторов насыщения [56]. Некоторые ингредиенты вкусной пищи (сахар, кукурузное масло, усилители вкуса) вызывают КП и потерю контроля над чувством насыщения [57, 58]. При повышенной концентрации сахарозы в пище нейроны головного мозга крыс выделяют опиоиды и дофамин, ответственные за формирование реакции подкрепления [59].

В настоящее время активно изучается модель КП при морбидном ожирении как компенсация уменьшенной активности дофамина. Предполагается, что снижение действия ДС происходит вследствие недостаточной выработки нейромедиатора [53]. Однако при обследовании пациентов с экстремальным ожирением выявлено снижение уровней D2-рецепторов

дофамина полосатого тела, что приводит к недостаточным сигналам гормона. Нарушенная дофаминергическая активность, лежащая в основе патологического переедания, установлена у крыс, генетически предрасположенных к ожирению [53]. Субъективная оценка сытности пищи коррелирует с концентрацией дофамина [52, 53]. В экспериментальном исследовании W. Wang (2011) при кормлении крыс сахаросодержащими жидкостями регистрировалось повышение концентрации дофамина, аналогичное уровням у животных, зависимых от наркотиков [53].

#### 2.2. Локализация и функция дофаминовых рецепторов

Выделяют следующие группы дофаминовых рецепторов: DR1-(DR1, DR5) и DR2-подобные (DR2, DR3, DR4) [60, 61]. В регуляции пищевого поведения участвуют оба класса DR, но степень их вовлеченности полностью не изучена.

DR1-подобные рецепторы выполняют функции вкусового обучения пищевым предпочтениям [62, 63]; DRD2 участвуют в регуляции поиска, ожидания пищевого вознаграждения, создания доминирующей мотивации употребления определенных продуктов питания [64, 65]; DRD3 — в процессах развития пищевой зависимости [66]; дофаминовые рецепторы подтипа DRD4 влияют на чувство насыщения [67].

Наиболее изученными в отношении формирования нарушений поведения являются дофаминовые рецепторы 2-го типа и генетический полиморфизм гена DRD2. Согласно современным представлениям ген дофаминового рецептора 2-го типа состоит из парных семидоменных G-белков и расположен на постсинаптических мембранах дофаминовых нейронов головного мозга, участвующих в регуляции эмоций, положительных реакций подкрепления и дефицита удовольствия [68, 69].

Часто исследуемый полиморфизм rs1800497 (TaqIA) включает 3 варианта генотипа (A1/A1, A1/A2 и A2/A2). Взаимосвязь TaqIA A1 генотипа, избыточной массы тела и злоупотребления психостимуляторами (алкоголем [70], кокаином [71], никотином и опиоидами [72]) находит подтверждение во многих исследованиях. При нарушениях поведения у пациентов с A1/A1 генотипом отмечена пониженная плотность D2-дофаминовых рецепторов в головном мозге по сравнению с лицами, имеющими другие генотипы [73]. У лиц с наркотической зависимостью при сопутствующем ожирении установлена повышенная распространенность TaqIA A1 генотипа по сравнению с пациентами без избыточной массы тела [70]. Стимуляция D2 дофаминовых рецепторов

снижает стремление к поиску вознаграждения у носителей TaqIA A1 генотипа [74]. Употребление сладкой и жирной пищи повышает концентрацию дофамина в прилежащем ядре посредством активации мезокортиколимбической дофаминергической системы головного мозга, отвечающей за развитие эйфории и получение удовольствия [75]. У девочек-подростков с генотипом TaqIA A1 DRD2-гена или 7R аллеля гена DRD4 выявлен более высокий риск прибавки массы тела. При просмотре картинок с изображением приятной на вкус пищи у них регистрировалась более слабая активация покрышки мозга, орбитофронтальной коры, полосатого тела головного мозга [76]. В настоящее время обсуждается формирование и устойчивость зависимостей от психостимуляторов и пищи у лиц с наличием A1 аллеля как формы самостимулирующего поведения, которая компенсирует недостаточную активность дофамина [77].

Результаты исследования действия DRD1 и DRD2 агонистов и антагонистов на поведение животных показали, что количество потребляемой пищи зависит от степени активности рецепторов г-поталамуса.

При центральном и периферическом введении антагонистов DRD1 (подкожно имплантированные таблетки) у животных генно-модифицированного и дикого типов снижалась масса тела, объем потребляемой пищи и толерантности к углеводам по сравнению с противоположным эффектом DRD2-антагонистов [78–80]. Установлено, что DRD2-антагонисты изменяют поисковое пищевое поведение в зависимости от предшествующего вкусового предпочтения и сформированной реакции подкрепления [81]. Под влиянием агонистов DRD2 уменьшаются масса тела, объем пищи, показатели гликемии у генно-модифицированных животных [82].

# 2.3. Локализация и функция дофаминергических проводящих путей

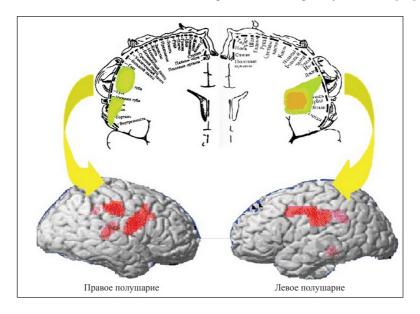
Дофаминергические нейроны мезолимбических проводящих путей расположены в среднем мозге, лимбическом регионе, прилежащем ядре и участвуют в формировании положительных реакций подкрепления и избирательности употребления вкусной пищи [83–85]. Сигналы от вкусовых, зрительных, обонятельных, температурных и тактильных рецепторов сначала посылаются в нейроны первичной сенсорной коры (островок головного мозга, первичная зрительная, грушевидная, соматосенсорная области коры), затем идут в клетки орбитофронтальной коры (далее — ОФК) и миндалевидного тела [86].

Островковая кора отвечает за эмоциональное восприятие интероцептивных ощущений в организме, стимулируя выброс дофамина в ответ

на раздражение вкусовых рецепторов высококалорийными продуктами питания [87, 88]. Нарушение функции островковой коры лежит в основе расстройств регуляции аппетита.

Данные ПЭТ-сканирования с использованием ФДГ установили повышенный базальный обмен в соматосенсорной области коры у пациентов с морбидным ожирением по сравнению со здоровыми лицами (рисунок 2.1) [23]. Выявлена взаимосвязь между активностью DRD2 полосатого тела и уровнем обмена глюкозы в соматосенсорной коре мозга пациентов с ожирением [89, 90].

Пациенты с ожирением имели более высокий метаболизм по сравнению с лицами с НМТ в соматосенсорных областях рта, губ и языка [23].



Регионы, обмен глюкозы в которых значительно повышен, обозначены красным цветом и наложены на поверхность 3D-реконструированных магнитно-резонансных изображений мозга (оттенки серого)

Рисунок 2.1. — Цветовое изображение выраженности метаболизма глюкозы во фронтальной плоскости получено путем наложения схемы соматосенсорной коры на соответствующую модель трехмерного (3D) изображения коры головного мозга

ОФК является регионом мозга, контролирующим поведение и оценку значимости раздражителей, включая ценность пищи [91, 92]. Активация области ОФК пищевыми раздражителями стимулирует секрецию дофамина, повышает аппетит, участвует в формировании условно-рефлекторных реакций «стимул – подкрепление» [93, 94]. Это приводит к доминирующей мотивации потребления определенных продуктов питания. При нарушении функции ОФК развиваются компульсивные поведенческие расстройства, включая булимию [95].

Важным регионом мозга, участвующим в регуляции пищевого поведения, является миндалевидное тело (миндалина) [96]. Выявлена его активация при воздействии пищевых раздражителей на вкусовые и обонятельные рецепторы [97].

## 2.4. Дофамин, память и потребление пищи

Предрасположенность к развитию избыточной массы тела зависит от индивидуального ответа на средовые раздражители. Влечение к определенной пище развивается при возникновении и запоминании реакций подкрепления на употребление конкретных продуктов питания в голодном состоянии [91].

При нейрофункциональных исследованиях головного мозга обнаружена активация клеток гиппокампа, ответственного за накопление и извлечение из памяти информации о предпочтительности пищи [98, 99]. Его нейроны связаны с центрами голода и насыщения (гипоталамус и островковая извилина), участвуют в процессе создания побудительной мотивации [100, 101], стимулируя выброс дофамина в прилежащем ядре, и регулируют активность префронтальной коры, ответственной за процессы контроля торможения [102]. Поступление пищи в желудок приводит к возбуждению сенсорных нейронов блуждающего нерва и одиночного пути, что вызывает стимуляцию гиппокампа [103], формирует чувство насыщения и регулирует объем потребляемой пищи. Постоянная активация клеток гиппокампа способствует рецидивирующему течению ожирения [104].

# 2.5. Серотонин, полиморфизм генов рецептора и транспортера серотонина, моноаминооксидазы и потребление пищи

Система серотонина вовлечена в регуляцию аппетита и настроения. Серотонинергические нейроны группируются в стволе мозга (варолиевом мосту и ядрах шва). В настоящее время активно изучается полиморфизм гена транспортера серотонина (SLC6A4) — 5-HTTLPR и полиморфизм

Суѕ23Ser (гѕ6318) гена рецептора серотонина — 5-НТ2с, связанного с устойчивостью к стрессу и зависимостью от ощущения удовольствия [105–107]. Обладатели короткого S-аллеля 5-НТТLPR гена транспортера серотонина больше подвержены риску нарушения пищевого поведения, в частности анорексии [106]. Установлена связь короткого S-аллеля этого гена с риском развития ожирения у мужчин (гендерные особенности, вероятно, связаны с локализацией этого гена на X-хромосоме) [108].

Концентрации серотонина в крови и ЦНС различны. Выявлено, что повышенные показатели серотонина в ЦНС способствуют уменьшению потребления пищи и массы тела. В эксперименте установлено достоверное снижение значений серотонина в ЦНС у мышей с ожирением по сравнению с животными с НМТ (p<0,05). Зарегистрирована отрицательная корреляция концентраций серотонина и ИМТ [109]. Кроме того, отмечено, что недостаточный уровень серотонина в ЦНС приводит к развитию депрессии [106].

В исследованиях на животных установлено увеличение плазменных значений серотонина при ожирении. Так, в исследовании М. Кіт (2013) отмечено увеличение концентрации серотонина крови у мышей, находящихся на диете с высоким содержанием жира [109].

Широкое распространение получили исследования системы серотонинового транспортера и его связи с развитием ожирения. Серотониновый транспортер обеспечивает обратный захват серотонина из экстрацеллюлярной жидкости и изменяет чувствительность серотониновых рецепторов в ЦНС, пищеварительном тракте, тромбо- и лимфоцитах [110]. Связь между экспрессией SERT и ожирением была изучена в ряде исследований [111–113]. С помощью ПЭТ зарегистрировано снижение экспрессии SERT в области среднего мозга у женщин с ожирением [114]. Показано уменьшение количества SERT в тромбоцитах у пациентов с морбидной формой ожирения [114]. Описано увеличение концентрации серотонина плазмы и фермента триптофангидроксилазы у мышей, находящихся на диете с высоким содержанием жира или большим количеством легкоусвояемых углеводов [110]. В своей работе R. L. Bertrand (2011) наблюдал повышение секреции данного гормона у крыс с избыточной массой тела [115].

Важную роль в регуляции уровней серотонина и дофамина играют ферменты моноаминоксидазы A и B, а также катехол-О-метилтрасфераза, транспортер серотонина [116].

МАОА участвует в метаболизме биогенных аминов. Установлена связь у детей с ожирением с более короткой последовательностью 3/3 минисателлитного локуса — VNTR — в промоторной области гена МАОА [117].

СОМТ — фермент о-метилирования дофамина, который наряду с моноаминоксидазой МАО участвует в метаболизме дофамина. Кроме того, СОМТ ответственен за биодеградацию катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина) и серотонина в ЦНС и на периферии. Изменение активности этого фермента влияет на количество активного дофамина и серотонина в разных частях головного мозга, приводя к формированию зависимого поведения, в т. ч. патологического переедания [118].

Фермент СОМТ, у которого валин (Val) заменен на метионин (Met) в позиции 158, нестабилен при 37 °С и менее активен [118]. При обследовании выборки бразильских детей выявлена взаимосвязь между пищевыми предпочтениями, в частности потреблением продуктов, богатых жирами (более 30 %) и сахаром (более 50 %), длиной минисателлитного локуса (VNTR) в промоторной области гена MAOA и Val158Met полиморфизмом (rs4680) гена СОМТ [119]; 40-нуклеотидный тандемный повтор (VNTR) у 3'-нетранслируемой области гена транспортера дофамина встречается от 3 до 13 раз, наиболее распространенны 7; 9; 10 и 11-кратные повторы, влияющие на экспрессию гена [120]. У лиц, имеющих 9-кратный VNTR повтор DAT1 аллеля и Met/Met COMT генотип, зафиксирована повышенная активность в вентральном стриатуме и латеральном префронтальном кортексе в предвкушении удовольствия [121]. В исследовании Т. Agurs-Collins (2011) проанализированы генотипы пациентов с депрессивными симптомами и потреблением различной по калорийности пищи. Обладатели 10/10 DAT1 генотипа потребляли больше высококалорийной сладкой пищи, тогда как более сильные депрессивные симптомы наблюдались у лиц с 9-м аллелем. По мнению автора, связь между депрессией и питанием может варьировать в зависимости от генотипа [122].

#### ГЛАВА 3

### ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ГЕНЕЗЕ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ

#### 3.1. Дофаминовые рецепторы и ожирение

В настоящее время в качестве одного из генетических факторов развития экстремального ожирения у детей рассматривается полиморфизм гена DRD2 [123, 124]. Наиболее часто изучаемый полиморфный локус TaqIA (rs1800497) расположен на расстоянии 9400 нуклеотидов от 8-го экзона гена DRD2 (рисунок 3.1) по направлению к 3'концу в 8-м экзоне гена X-киназы (ankyrin repeat and kinase domain containing 1 protein — ANKK1) и модулирует плотность D2-рецепторов [125].

В исследовании М. Ariza (2012) установлено, что у обладателей А1 аллеля плотность рецепторов снижена на 30 % по сравнению с гомозиготами А2 [126]. Выявлена ассоциация повышенного риска формирования ожирения с гаплотипом 4 (GT) 6-го интрона и 7-го экзона гена DRD2 [127]. При исследовании полиморфизма гена DRD2 у 42,2 % пациентов с ожирением обнаружено увеличение частоты А1 аллеля [128]. В работе D. E. Comings (1996) показано достоверное повышение частоты полиморфизма генов лептина (07q313/LEP) и DRD2 TaqI A1 аллели у пациентов с ожирением [129]. У 20 % молодых женщин отмечена корреляция между ИМТ и частотой полиморфизмов этих двух генов. В исследовании К. Blum (1996) также выявлено увеличение частоты A1 аллеля гена DRD2 у пациентов с осложненными формами ожирения относительно контрольной выборки [130]. Анализ частоты полиморфизма DRD2-гена показал высокую распространенность DRD2 A1 и B1 аллелей у пациентов с экстремальным ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) по сравнению с лицами с нормальной массой тела [131].

В ряде работ отмечена связь A1 аллеля гена DRD2 с различными проявлениями синдрома дефицита удовольствия: замедленная активация дорсального стриатума [132], положительная корреляция со временем приема нутрицевтиков [133], компульсивным перееданием [134]. Помимо TaqIA (rs1800497) однонуклеотидного полиморфизма (SNP) внимание привлекают еще несколько локусов в гене DRD2 в аспекте поведенческих, психических и неврологических расстройств (рисунок 3.1) [125].

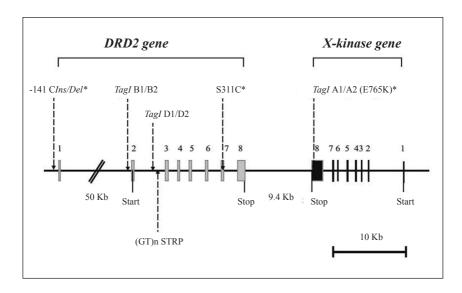


Рисунок 3.1. — Схематическое изображение структуры генов DRD2 и X-киназы

В экспериментальной работе А. Hamdi (1992) показано, что у мышей с ожирением по сравнению с животными с НМТ регистрировалось возрастное уменьшение DRD2 в стриатуме [135].

Клинические наблюдения показывают, что лица с полиморфизмом DRD2-гена имеют недостаточное исло D2-рецепторов в мозге, чтобы использовать обычное количество дофамина в центрах получения удовольствия. Этот функциональный дефект приводит к компенсаторным девиантным поведенческим механизмам, которые позволяют увеличить уровень дофамина в мозге. Употребление большого количества алкоголя или углеводов стимулирует мозг в высвобождении и использовании дофамина.

Существует гипотеза о том, что переедание у пациентов с ожирением и установленным A1 полиморфизмом TaqlA1 DRD2-гена связано с необходимостью компенсации функции ДС полосатого тела и нормализации дофаминового ответа на пищу [127].

В настоящее время с синдромом дефицита удовольствия и полиморфизмом гена D2-рецептора дофамина связан ряд клинических феноменов у детей: патологический гэмблинг, синдром дефицита внимания и гиперактивности, компульсивное переедание и ожирение, злоупотребление психоактивными веществами, синдром Туретта, экстраверсия и креативность [136].

# 3.2. Половые и пубертатные особенности уровней дофамина при разных формах ожирения у детей

Нейропептиды дофамин и лептин играют ключевую роль в центральном и периферическом регулировании обмена веществ. Так, увеличение концентрации лептина влияет на формирование чувства насыщения, увеличивает расход энергии и снижает ее поступление с пищей [137]. Уровень лептина прямо пропорционален количеству жировой массы организма [138]. Экспериментальные исследования на грызунах подтверждают гипотезу о влиянии лептина на модификацию дофаминового ответа [139–141]. Согласно данным литературы дофамин участвует в периферической регуляции метаболизма посредством активации дофаминовых рецепторов, расположенных на мембране адипоцитов, что стимулирует секрецию адипоцитокинов (лептин и адипонектин) [61, 142].

Подростковый период является одним из важных в жизни человека и связан с существенными нейрогормональными изменениями, физиологической и психологической перестройкой организма, адаптацией ребенка к социальным и поведенческим моделям. Именно в этом возрасте отмечается рост числа случаев ожирения и эмоциональных нарушений, включая феномен КП.

Нами проанализированы основные показатели нейропептидов (лептина, дофамина), участвующие в контроле аппетита и пищевого поведения, у детей с алиментарным и морбидным ожирением в зависимости от пола и стадии полового созревания. В исследование было включено 288 детей в возрасте от 0,4 до 17,9 года, которые на основании SDS ИМТ были разделены на группы: 1-s — с нормальной массой тела (от -1 SDS до +1 SDS, n = 30), 2-s — c AO ( $\geq$ +2 SDS < до +4 SDS, n = 98) и 3-s — c MO ( $\geq$ +4 SDS, n = 160) [143].

В зависимости от уровня дофамина в крови нами было проведено квартильное разделение обследованных на 4 группы: 1-я — с низкой концентрацией гормона (<25 квартили; <4,99 пг/мл); 2-я — с умеренно сниженной (25-50 квартиль; 4,99-11,64 пг/мл); 3-я — с умеренно повышенной (50-75 квартиль; 11,65-60,0 пг/мл); 4-я — с высокой (>75 квартили; >60,0 пг/мл). Аналогично были выделены 4 группы пациентов в зависимости от квартильных значений лептина: 1-я — с низкой концентрацией гормона (<25 квартили; <13,15 нг/мл); 2-я — с умеренно сниженной (25-50 квартиль; 13,15-23,78 нг/мл); 3-я — с умеренно повышенной (50-75 квартиль; 23,79-40,18 нг/мл); 4-я — с высокой (>75 квартили; >40,18 нг/мл).

В ходе исследования было выявлено, что 6,7 % обследуемых с НМТ имели высокий уровень дофамина в крови и 40 % — умеренно сниженный в отличие от группы МО, в которой у 32 % была обнаружена высокая концентрация этого нейропептида, у 28 % — умеренно повышенная ( $\chi^2 = 11,53$ ; V-Крамера = 0,19; p = 0,038).

Нами установлены также различия по уровню сывороточного лептина. Так, у детей с НМТ в 86,7% случаев отмечена низкая концентрации гормона, в 13,3% — умеренно сниженная в отличие от группы детей с МО, в которой квартильные диапазоны гормона распределились следующим образом: 31,5% имели высокий уровень лептина, 17,7% — низкий и 21% — умеренно сниженный (ОП = 40,48; KP = 0,085; p = 0,0001).

В ходе исследования зарегистрированы более низкие значения уровня дофамина у детей с НМТ и АО по сравнению с пациентами с МО (таблица 3.1): U = 564,0; p = 0,002 и U = 1270,5; p = 0,008. При этом достоверных различий концентрации дофамина между группами обследованных с НМТ и АО не выявлено (U = 747,5; p = 0,3). По мнению ряда авторов, увеличение содержания дофамина в крови при ожирении является следствием нарушенной регуляции дофаминергической передачи, что ведет к неконтролируемому патологическому приему пищи с большим содержанием жира [52, 109].

При анализе показателей нейропептида в зависимости от пола аналогичные различия отмечены только у мальчиков: концентрации дофамина были достоверно выше у пациентов с МО по сравнению со сверстниками с НМТ (U=113,5; p=0,008) и АО (U=181,5; p=0,001). В группах мальчиков с НМТ и АО статистически значимых отличий содержания дофамина не установлено (U=159,0; p=0,9). У девочек вне зависимости от степени избытка массы тела различий между уровнями нейропептида обнаружено не было (таблица 3.1).

Таблица 3.1. — Показатели дофамина в крови у детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела в зависимости от пола

Ε	Дофамин, медиана (25-75 перцентиль), пг/мл				
Группа	общая группа	девочки	мальчики		
НМТ	n = 30 6,28 (4,57–26,54)	n = 16 6,15 (4,57–26,54)	n = 14 6,46 (3,73–26,54)		

#### Окончание таблицы 3.1

Гахитта	Дофамин, медиана (25-75 перцентиль), пг/мл				
Группа	общая группа девочки		мальчики		
AO	n = 57 10,44 (4,80–46,88)	n = 34 20,63 (4,83–68,26)	n = 23 7,83 (4,47–13,04)		
MO	n = 62 31,88 (7,82–99,38)	n = 30 39,38 (6,11–119,61)	n = 32 31,88 (9,69–93,75)		
p <sub>HMT-AO</sub>	0,3	0,3	0,9		
p <sub>HMT-MO</sub>	0,002	0,1	0,008		
$p_{AO-MO}$	0,008	0,3	0,001		

По результатам нашего исследования у детей с разными формами ожирения и НМТ установлены пубертатные особенности изменения уровней дофамина. При 2–3 стадии полового созревания по Таннеру у пациентов с АО отмечены наиболее низкие значения гормона (4,84 (3,54–9,32) пг/мл) по сравнению со сверстниками с НМТ (8,20 (5,96–56,25) пг/мл; U = 51,0; p = 0,046) и МО (5,78 (4,62–19,38) пг/мл; U = 78,0; p = 0,002). В позднем пубертате минимальные показатели нейропептида зарегистрированы у детей с НМТ (5,96 (3,73–14,16) пг/мл) с постепенным овышением уровня дофамина крови в группах с АО (14,53 (6,55–65,63) пг/мл; U = 221,5; p = 0,01) и МО (48,75 (11,68–114,25) пг/мл; U = 175,0; p = 0,0001) при отсутствии достоверной разницы между пациентами с АО и МО (p = 0,2).

Нами установлены статистически значимые половые различия концентраций нейропептида в зависимости от стадии полового созревания. Так, у мальчиков с МО в позднем пубертате концентрации дофамина (36,78 (11,55–97,5) пг/мл) были достоверно выше по сравнению со сверстниками с НМТ (6,15 (4,75–25,62) пг/мл; U = 36,5; p = 0,002) и АО (10,44 (7,20–15,65) пг/мл; U = 116,5; p = 0,024). У девочек в позднем пубертате различия уровней дофамина выявлены только между группами с НМТ (5,96 (3,73–13,60) пг/мл) и МО (52,50 (1,80–177,78) пг/мл; U = 51,0; p = 0,012).

В общей группе обследованных выявлены слабые положительные корреляционные связи между уровнями нейропептидов (дофамина, лептина) и ИМТ ( $r=0,3,\ p=0,0001;\ r=0,4,\ p=0,0001)$ , степенью избытка массы тела (SDS ИМТ) ( $r=0,3,\ p=0,001;\ r=0,4,\ p=0,0001$ ).

Результаты корреляционного анализа в общей группе детей по стадиям полового развития показали достоверные положительные связи между уровнями дофамина, ИМТ и SDS ИМТ в позднем пубертате.

Нами установлены более выраженные взаимосвязи концентраций лептина с ИМТ и SDS ИМТ в раннем пубертате по сравнению со стадиями 4–5 по Таннеру (таблица 3.2).

Таблица 3.2. — Корреляционные связи между нейропептидами (дофамин, лептин) и ИМТ, SDS ИМТ в зависимости от стадии пубертата

	Параметр					
Стадии пубертата	ИМ	Г, кг/м²	SDS ИМТ			
пусоргана	дофамин, р	лептин, р	дофамин, р	лептин, р		
Ранний пубертат	-0,2; 0,2	0,6; 0,001*	-0,2; 0,3	0,7; 0,0001*		
Поздний пубертат	0,4; 0,0001*	0,4; 0,0001*	0,4; 0,0001*	0,3; 0,005*		
<ul> <li> статистически значимые корреляционные связи.</li> </ul>						

Достоверных корреляций при группировке детей по степени избытка массы тела, полу и пубертатному периоду между нейропептидами, ИМТ и SDS ИМТ не обнаружено.

# 3.3. Роль генетического полиморфизма TaqIA гена дофаминового рецептора 2-го типа, уровней дофамина в формировании разных форм ожирения

Нами оценена роль генетического полиморфизма TaqIA (rs1800497) гена DRD2 в формировании избыточной массы тела и его связи с показателями нейропептидов (лептина, дофамина) крови у детей с разными формами ожирения [143]. На базе лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАН Беларуси 179 пациентов, давших согласие для дообследования, были генотипированы по полиморфному локусу TaqIA (rs1800497) гена DRD2.

В нашей работе у детей с MO и AO выявлена более высокая частота A1A1 генотипа по полиморфному локусу rs1800497 гена DRD2 (по  $45,5\,\%$  соответственно) в отличие от группы HMT, в которой частота A1A1

генотипа была достоверно ниже (9,1 %) (ОП = 7,46; КН = 0,048; p = 0,012) (рисунок 3.2).

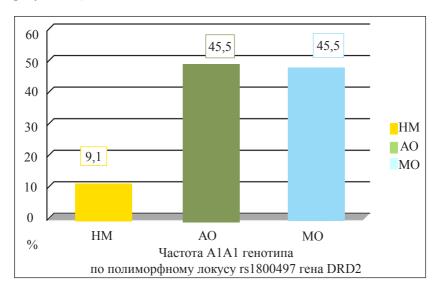


Рисунок 3.2. — Частота A1A1 генотипа полиморфного локуса rs1800497 гена DRD2 у детей с нормальной массой тела и различными формами ожирения

Достоверных различий при распределении частот других вариантов генотипа (A1/A2 и A2/A2) полиморфного локуса rs1800497 гена DRD2 у детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела не установлено. Нами не обнаружено взаимосвязей между A1A1 генотипом и квартильными диапазонами концентраций дофамина и лептина вне зависимости от степени избытка массы тела.

При анализе половых особенностей распределения частоты различных вариантов генотипов по полиморфному локусу rs1800497 гена DRD2 выявлена более выраженная распространенность TaqI A1 аллеля гена DRD2 при AO у мальчиков (66,7 %) по сравнению со сверстниками с MO (23,8 %) и HMT (14,3 %) (ОП = 2,62; KH = 0,065; p = 0,05). У девочек при AO и MO отмечена одинаковая распространенность A1A1 генотипа (по 42,9 %; ОП = 4,696; KH = 0,066; p = 0,048).

При группировке детей по наличию-отсутствию TaqI A1 аллеля гена DRD2 нами отмечена менее выраженная степень избытка массы тела в группе детей с A1A1 генотипом (SDS ИМТ = 3,80 (3,36–4,41)) по срав-

нению с обследуемыми ез негом (SDS ИМТ = 4,51 (3,76-5,29)); U = 367,5; p = 0,048.

У детей при наличии A1A1 генотипа по полиморфному локусу TaqI A1 гена DRD2 в сравнении с пациентами ез него отмечены меньшие показатели лептинемии (17,66 (11,91–34,47) и 32,56 (20,70–50,70) нг/мл;  $U=301,0;\ p=0,05$ ).

С целью изучения влияния генотипа по полиморфному локусу TaqI гена DRD2, уровней дофамина на формирование детского ожирения нами был использован метод математического моделирования с применением логистической полиномиальной регрессии. Метод позволяет оценить совместное влияние нескольких факторов на вероятность развития заболевания. При этом в качестве оценки относительного риска, связанного с действием фактора, выступало значение экспоненциального коэффициента уравнения регрессии. Качество приближения прогностических моделей оценивалось на основе метода максимального правдоподобия, показателями которого являются отрицательный удвоенный логарифм функции правдоподобия — -2LL и мера определенности — R² (Nadelkerkes) (таблицы 3.3, 3.5). Для представления работоспособности моделей в таблицах приведены араметры верно предсказанных случаев С (%).

Полученная математическая модель имеет достоверную статистическую оценку  $\chi^2=7,56,~p=0,012$  (таблица 3.3). Например, у пациента с генотипом A1A1 по полиморфному локусу TaqI DRD2 вероятность иметь нормальную массу тела составляет 0,091 (9,1 %), алиментарное ожирение — 0,455 (45,5 %), морбидное ожирение — 0,455 (45,5 %). Соответственно при наличии у ребенка TaqI A1 аллеля гена DRD2 вероятность развития ожирения составляет 0,91 (91 %) (таблица 3.4).

Таблица 3.3. — Модель для A1A1 генотипа по полиморфному локусу TaqI (rs1800497) гена DRD2

				Коэффициент 0	Коэффициент 1
Модель	-2LL	R <sup>2</sup>	C (%)	(статистика	(статистика
				Вальда/р)	Вальда/р)
$\exp(g_i)$					Генотип А1А1
$P(i) = \frac{\exp(g_i)}{\sum exp(g_k)}$	17,56	0,056	69,3	1,609	MO 17,599
$g_k = b_{k0} + b_{k1}$ 17,50	0,030	09,3	(2,159/0,14)	(722,26/0,000)	
OR RO RI					AO 18,486

Таблица 3.4. — Предсказанные значения генотипа A1A1 по полиморфному локусу TaqI (rs1800497) гена DRD2 у детей с нормальной массой тела и ожирением

Генотип А1А1	Группи	Проценты		
тенотип АтАт	Группы	наблюдаемые	предсказанные	
	HMT	0,0	0,0	
Отсутствие	AO	29,2	29,2	
	MO	70,8	70,8	
	HMT	9,1	9,1	
Наличие	AO	45,5	45,5	
	MO	45,5	45,5	

Таблица 3.5. — Модель для квартильных диапазонов уровней дофамина крови

Модель	-2LL	R <sup>2</sup>	C (%)	Коэффициент 0 (статистика Вальда/р)	Коэффициент 1 (статистика Вальда/р)
$P(i) = \frac{\exp(g_i)}{\sum exp(g_k)}$ $g_k = b_{k0} + b_{k1}$	42,2	0,085	48,8	AO 1,87 (6,07/0,014) MO 2,49 (11,4/0,001)	Умеренно сниженный уровень дофамина АО 1,79 (4,36/0,037) Низкий уровень дофамина МО 1,93 (5,02/0,025) Умеренно сниженный уровень дофамина МО 2,20 (7,02/0,008)

Полученная математическая модель имеет достоверную статистическую оценку  $\chi^2=12,54$ , p=0,025 (таблица 3.5). Например, у пациента с уровнем дофамина от 11,64 до 60 вероятность иметь нормальную массу тела составляет 0,19 (19,0 %), алиментарное ожирение — 0,31 (31,0 %), морбидное ожирение — 0,5 (50,0 %). Пациент с уровнем дофамина более 60 нг/мл будет иметь нормальную массу тела с вероятностью 0,051 (5,1 %), алиментарное ожирение — 0,333 (33,3 %), морбидное ожирение — 0,615 (61,5 %) (таблица 3.6).

Таблица 3.6. — Процент предсказанных значений концентраций дофамина по квартилям у детей с нормальной массой тела и ожирением

Группы		Показатель, %		
по диапазону				
уровня дофамина, пг/мл	Группы	наблюдаемые	предсказанные	
(квартили)				
IIararrii rimanarri	HMT	20,0	20,0	
Низкий уровень <4,99 (<25)	AO	45,0	45,0	
~4,99 (~23)	MO	35,0	35,0	
Умеренно	HMT	29,3	29,3	
сниженный	AO	31,7	31,7	
уровень 4,99–11,64 (25–50)	МО	39,0	39,0	
Умеренно	HMT	19,0	19,0	
повышенный	AO	31,0	31,0	
уровень 11,64–60,00 (50–75)	МО	50,0	50,0	
Высокий	HMT	5,1	5,1	
уровень	AO	33,3	33,3	
>60,00 (>75)	MO	61,5	61,5	

Таким образом, в нашем исследовании у детей с МО установлено достоверное преобладание высокой концентраций дофамина в крови в сравнении с обследованными, имеющими НМТ. Выявлено достоверное различие распределения частоты генотипа полиморфного локуса TaqI гена рецептора дофамина 2-го типа: A1/A1 генотип чаще стречался у пациентов с АО и МО по сравнению с лицами с НМТ.

# 3.4. Влияние показателей дофамина крови на восприятие образа собственного тела и развитие депрессии у детей пубертатного возраста с ожирением

Период полового созревания у ребенка сопровождается физиологической перестройкой организма, существенными нейрогормональными изменениями, психологической адаптацией. В этом возрасте увеличивают-

ся случаи появления избыточной массы тела и ожирения [144], эмоционально-депрессивных расстройств [145]. У подростков устанавливаются и увеличиваются гендерные различия в восприятии собственного тела [2] и распространенности депрессивных симптомов [146]. В настоящее время многие ученые рассматривают патогенез этих нарушений с позиции синдрома дефицита вознаграждения или удовольствия, в основе которого лежит дисфункция дофаминовой системы [147]. Обнаружена связь между синдромом «дефицита» дофамина и формированием ряда зависимостей, наличием депрессивной симптоматики [148].

Мы проанализировали связь показателей дофамина крови и параметров, характеризующих восприятие образа собственного тела и депрессивные симптомы в зависимости от ИМТ, пола и стадии полового развития 106 детей подросткового возраста (11,6–17,9 года; 2–5-я стадии пубертата по Таннеру) с ожирением (АО, МО) и нормальной массой тела. Обследованные проанкетированы с использованием опросника образа собственного тела (далее — ОСТ) [2], скрининговой шкалы депрессии у подростков (Depression self-rating scale, DSRC) для определения риска развития депрессии (общий суммарный балл с его квартильным разделением численных значений общей суммы) и выявления депрессивных эпизодов и депрессии [149].

Нами достоверно установлено, что негативное восприятие образа собственного тела (общая сумма баллов >75 %) было характерно для 40 % детей с АО и 34,3 % с МО в сравнении с 5,4 % с НМТ ( $\chi^2 = 25,916$ ; V Крамера = 0,365; p = 0,0001). У девочек неудовлетворенность образом собственного тела была значимо выше при АО (56,5 %) и МО (54,5 %) в сравнении со сверстницами с НМТ (5,3 %) ( $\chi^2 = 16,637$ ; V Крамера = 0,425; p = 0,0056). У мальчиков неудовлетворенность своей внешностью присутствовала у 25 % детей с МО и 11 % с АО по сравнению с 5,6 % с НМТ ( $\chi^2 = 14,926$ ; V Крамера = 0,383; p = 0,0105).

Подобные половые различия в восприятии собственной внешности известны и описаны у взрослых [150]. Нарушение восприятия образа собственного тела и беспокойство по этому поводу более характерно для женского пола, в частности, для пубертатного возраста, когда происходят биологические изменения формы и размеров тела, не всегда соответствующие социальным представлениям об «идеальном» теле [2]. В своей работе S. Flothes (2004) и І. S. Erermis (2011) тмечали высокую распространенность депрессии у подростков с ожирением вследствие социального неприятия, дискриминации, негативных стереотипов, отрицания образа собственного тела [151, 152].

Имеются доказательства того, что не только ожирение может способствовать формированию депрессии, но и сама депрессия является фактором риска развития избыточной массы тела у детей. В исследованиях Е. S. Becker (2001), Н. Baumeister (2007), І. Р. Richardson (2006) установлена четкая взаимосвязь ожирения и эмоциональных нарушений [153-155]; U. Halbrech (2007) в своей работе отмечает влияние атипичной депрессии, наиболее распространенной формы заболевания, на прогрессирование ожирения [156]; А. Dragan (2007) высказала мнение, что ожирение и депрессия являются одной болезнью с различным сроком манифестации. Связь ожирения и депрессии зависит от пола, степени избытка массы тела, выраженности симптомов депрессии, социально-экономического статуса пациента и его семьи, семейного анамнеза, наличия эмоциональных нарушений [157]. Предложена модель «генетической корреляции» и «корреляции окружающей среды» между ожирением и депрессией. При «генетической корреляции» эта взаимосвязь может быть обусловлена набором генов, которые вызывают сочетание депрессии и ожирения. В основе «корреляции окружающей среды» лежит возможное существование «общего жизненного опыта», который тоже приводит к развитию данных заболеваний. Эта модель не полностью объясняет патогенетическую связь ожирения и депрессии. Она может быть использована только как эмпирический каркас при изучении генетической эпидемиологии.

Установлено, что чем больше ИМТ, тем выше уровень депрессии у детей. Выраженность психоэмоциональных расстройств зависит от пола. У мальчиков более высокий ИМТ способствует развитию тяжелых форм эмоциональных нарушений, в то время как у девочек эта зависимость не всегда очевидна [158, 159]. В исследовании S. Cortese et al. (2009) выявлены половые различия связи ожирения с нарушениями поведения [160]. У девочек с избытком массы тела отмечен более высокий уровень психоэмоциональных изменений в отличие от мальчиков, у которых выраженные эмоциональные расстройства наблюдались только при ожирении [160].

Тяжелые формы депрессии могут явиться причиной дальнейшего нарастания массы тела ребенка. Выявлено резкое увеличение риска ожирения у подростков с депрессивными симптомами [161].

Нами при изучении частоты депрессивных симптомов по скрининговой шкале депрессии у подростков установлено, что критерии «депрессия есть» и «имеется 1 депрессивный эпизод» выявлены у 16 и 56 % детей с АО по сравнению с респондентами группы лиц с МО (8,6 и 42,9 % соответственно) и группы с НМТ (5,3 и 28,9 % соответственно), ОП = 9,179;

 ${\rm KH}=0,046;~p=0,029).~{\rm V}$  мальчиков с AO обнаружены подобные достоверные отличия распространенности признаков депрессии (ОП = 8,864;  ${\rm KH}=0,095;~p=0,033)$  в отличие от девочек, у которых не отмечено межгрупповых различий (p>0,05).

В группах детей с разделением по полу и стадии полового развития выявлено, что мальчики с завершенным пубертатом (5 стадия по Таннеру) имеют достоверные обратные связи между концентрацией дофамина крови и ИМТ (r=-0,581; p=0,047), SDS ИМТ (r=-0,615; p=0,033). У девочек значимых корреляций между этими параметрами независимо от стадии полового созревания не установлено.

У девочек и мальчиков возраста раннего пубертата (2–3 стадии по Таннеру) не обнаружено взаимосвязей между концентрациями гормона, степенью избытка массы тела и баллами опросников. У детей обоего пола с 4 стадией по Таннеру при низких уровнях этого нейропептида зарегистрировано изменение восприятия образа собственного тела с негативной окраской (опросник ОСТ; r = -0,439; p = 0,05). В возрасте позднего пубертата у мальчиков с низким уровнем дофамина крови были более выражены нарушения восприятия образа собственного тела (опросник ОСТ, r = -0,435; p = 0,021) в отличие от сверстниц, у которых не отмечено зависимостей между анализируемыми параметрами.

При разделении по уровню дофамина (на ‰) достоверных связей между гормоном и ИМТ, SDS ИМТ в группах детей с АО, МО и НМТ не обнаружено, как и в общей группе лиц с ожирением в сравнении с обследуемыми с НМТ.

Зарегистрированы половые и пубертатные особенности связей по-казателей дофамина с изменениями восприятия ОСТ и выраженностью депрессивной симптоматики. Так, достоверная связь между показателями результатов анкетирования по опроснику ОСТ и уровнями дофамина (по ‰) после деления обследованных по полу выявлена у мальчиков (ОП = 13,629; KH = 0,129; p = 0,017): у 62,5 % респондентов со сниженным уровнем нейропептида (<13,75 пг/мл, или <33,3 ‰) отмечалось измененное восприятие ОСТ (сумма >21 балла, >75 ‰). У мальчиков с концентрацией дофамина крови ыше 18,08 пмоль/мл искаженного восприятия ОСТ не наблюдалось (рисунок 3.3).

Анализ данных опросника скрининговой шкалы депрессии у подростков выявил связи между содержанием дофамина в крови и выраженностью риска развития депрессивных состояний в общей группе детей ( $\chi^2 = 16,689$ ; V Крамера = 0,259; p = 0,025). У 45,5 % детей с низкой концентрацией нейропептида и у 36,4 % с высоким уровнем гормона в крови отмечена наибольшая сумма баллов по данному опрос-

нику (>5; >75 %). У детей со средними значениями дофамина (25–50 и 50–75 %) повышенный риск депрессии встречался реже (по 9,1 %) (рисунок 3.4).

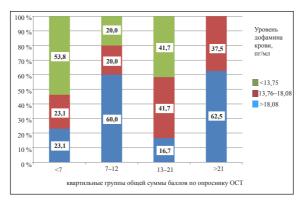


Рисунок 3.3. — Распространенность изменения восприятия образа собственного тела по опроснику ОСТ у мальчиков в группах с различными диапазонами показателей дофамина крови

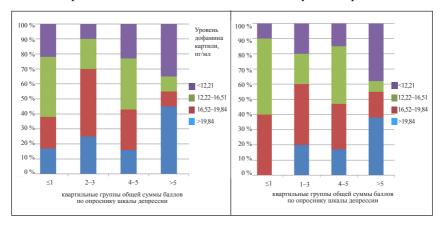


Рисунок 3.4. — Взаимосвязь между уровнями дофамина и степенью риска развития депрессивных состояний у обследованных общей группы (слева) и у девочек (справа)

Закономерности, выявленные в общей группе детей, отмечены отдельно и у девочек (ОП = 14,541; КН = 0,131; p = 0,05); при этом респонденты с низким (38,5 %) и высоким уровнями (38,5 %) дофамина крови имели повышенный риск развития депрессии (сумма баллов >5) (рисунок 3.4).

Нарушение контроля аппетита, выявляемое при детских неврозах, подтверждает важную роль высших отделов головного мозга в формировании определенного пищевого поведения. Особенность функционирования головного мозга при ожирении заключается в формировании пищевых реакций и их динамическом изменении в связи с принятием пищи. Особенность пищевого поведения ребенка с ожирением заключается в приеме пищи в объеме, значительно превышающем потребность организма, результатом чего становится увеличение нормальной исходной массы тела за счет жировой ткани.

#### 3.5. Дофаминергическая система в лечении ожирения

В патогенезе ожирения задействованы механизмы систем вознаграждения, мотивации, обучения, памяти, контроля торможения [54], что определяет комплексность подходов к профилактике и лечению заболевания. Изменение стереотипа питания, направленное на снижение калорийности, остается основой стратегии коррекции избыточной массы тела. В экспериментальных работах показано, что длительное уменьшение объема потребляемой пищи нормализует работу ДС. У крыс цукеровской линии, получающих ограниченное количество низкокалорийного корма в течение 3 мес., концентрация DRD2/DRD3 была выше, чем при кормлении *ad libitum*. Постоянное снижение энергетической ценности пищи может влиять на возрастное ослабление активности DRD2/DRD3 [162–164].

Увеличение физической активности относится к важной составляющей терапии избыточной массы тела и ожирения. В эксперименте у крыс, подвергающихся регулярным физическим тренировкам, достоверно повышался уровень дофамина и DRD2 в полосатом теле [165]. После 10 дней упражнений у животных ускорялись обменные процессы в нейронах гиппокампа [166]. Динамические физические нагрузки препятствуют снижению скорости метаболизма, которое часто сопровождает уменьшение массы тела [167].

В настоящее время изучаются лекарственные средства, которые в сочетании с изменением образа жизни ведут к меньшению массы тела. К таким препаратам относится бромокриптин — агонист DRD2 и слабый антагонист DRD1. Имеются данные о нарушении циркадных ритмов секреции пролактина у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, что ведет к увеличению жирового депо и инсулинорезистентности. Бромокриптин при утреннем приеме нормализует циркадные ритмы секреции пролактина, снижая инсулинорезистентность и массу тела. При применении в течение 8 недель данного препарата в сравнении с плацебо

у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отмечено снижение среднесуточных уровней глюкозы плазмы, концентраций свободных жирных кислот, триглицеридов и гликированного гемоглобина [168]. Использование бромокриптина у женщин с ожирением, находящихся в постменопаузе, приводило к уменьшению жировой массы на 11,7 % [169]. При двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании на фоне приема препарата в дозе 1,6–2,4 мг/сут в течение 18 недель у пациентов с ожирением снижалась масса тела и жировая масса по сравнению с лицами, получавшими плацебо [170, 171]. В настоящее время необходимо дальнейшее изучение возможностей и побочных эффектов использования агонистов DRD2 в лечении ожирения.

Ожирение отражает дисбаланс потребления и расхода энергии, который возникает при взаимодействии процессов поддержания энергетического баланса и пищевого поведения. Дофамин играет важную роль в патогенезе и регуляции поведенческих расстройств (мотивация, вознаграждение, обучение, контроль торможения). Дисбаланс ДС, изменение количества и активности D2/D3-рецепторов связан с нарушением обмена в областях мозга, ответственных за процессы контроля торможения и формирования вкусовой привлекательности пищи. Результаты исследований ДС приведут к созданию новых методов коррекции дофаминовой функции мозга и найдут применение в лечении и профилактике ожирения.

#### ГЛАВА 4

## СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ГЕНЕЗЕ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ

# 4.1. Половые и пубертатные особенности уровней серотонина у детей с ожирением

Серотониновая система вовлечена в контроль аппетита и пищевого поведения. В экспериментальных исследованиях показано увеличение концентрации гормона в плазме у животных, находящихся на диете с высоким содержанием жира или большим количеством легкоусвояемых углеводов [110] или имеющих избыточную массу тела [115]. Однако отмечены различия в уровнях серотонина в крови и ЦНС. Так, у мышей с ожирением установлены более низкие показатели серотонина в головном мозге по сравнению с животными с нормальной массой тела (р<0,05). Выявлена отрицательная связь концентраций серотонина в ЦНС и ИМТ животных [109].

Серотониновый транспортер активно участвует в процессах захвата серотонина из экстрацеллюлярной жидкости, изменяет чувствительность рецепторов в головном мозге и желудочно-кишечном тракте [110]. Связь между экспрессией серотонинового транспортера и ожирением была изучена в ряде работ [111–113]. Выявлено снижение количества SERT в тромбоцитах у лиц с экстремальным ожирением [114]. В настоящее время в качестве генов-кандидатов развития ожирения изучается полиморфизм генов транспортера серотонина (SLC6A4) — 5-HTTLPR и рецептора серотонина (Cys23Ser (rs6318)) — 5-HT2c, связанного с зависимостью от ощущения удовольствия [105–107].

В ходе нашего исследования 254 детей с AO (n = 187, ИМТ  $30,4\pm2,8~{\rm кг/m^2}$ ) и MO (n = 67, ИМТ  $39,1\pm3,8~{\rm кг/m^2}$ ) полученные данные указывали на значимое увеличение концентраций серотонина у обследованных вне зависимости от его формы по сравнению с НМТ (n = 80, ИМТ  $19,7\pm1,7~{\rm кг/m^2}$ ) (p  $_{\rm ao-HMT}=0,001;~U=807,0,~p_{\rm MO-HMT}=0,005),$  что говорит о нейроэндокринном дисбалансе. Достоверных различий уровней серотонина у пациентов с МО по сравнению с AO (p = 0,8) не отмечено. Половые различия показателей серотонина установлены только при МО с достоверно более высоким значением у девочек (U = 181,0, p = 0,01).

Выявлена прямая корреляция между значениями серотонина и дофамина в группах обследованных без разделения по полу при МО ( $r_s$  = 0,58, p = 0,0001), AO ( $r_s$  = 0,53, p = 0,0001) и HM ( $r_s$  = 0,54, p = 0,02). Нами

установлена достоверная взаимосвязь значений серотонина и дофамина у девочек и мальчиков с МО ( $r_s=0,54,\,p=0,02$  и  $r_s=0,50,\,p=0,05$ ) и АО ( $r_s=0,44,\,p=0,005$  и  $r_s=0,50,\,p=0,003$ ). У детей с НМТ связь показателей серотонина и дофамина подтверждена только у девочек ( $r_s=0,7,\,p=0,02$ ) [172]. Полученные нами результаты соотносятся с данными других авторов, отмечавших наличие при ожирении корреляции уровней серотонина и биологического маркера удовольствия — дофамина, ответственного за вознаграждение и мотивационные процессы [173–176].

# 4.2. Роль полиморфизма генов катехол-О-метилтрансферазы, моноаминооксидазы A, транспортера серотонина в развитии ожирения у детей

Особую роль в регуляции уровней нейротрансмиттеров играют ферменты катехол-О-метилтранфераза (СОМТ) и моноаминооксидаза А (МАОА), серотониновый транспортер [106, 107, 118, 119]. В литературе описано влияние полиморфных генотипов генов СОМТ, МАОА, транспортера серотонина на биодеградацию нейротрансмиттеров, их действие на клетки-мишени, что может приводить к развитию эмоциональных нарушений и морбидного ожирения [106, 107, 116]. Полиморфизм минисателлитной последовательности в промоторной области гена (SLC6A4) 5-НТТLPR влияет на активность серотонинового транспортера и поступление серотонина в клетку [177, 178].

С целью определения особенностей генетического полиморфизма у детей с морбидным и алиментарным ожирением мы оценили результаты генотипирования по полиморфным локусам Val158Met (rs4680) гена СОМТ, минисателлитного локуса в промоторной области гена MAOA, 5-HTTLPR минисателлитного локуса в промоторной области гена транспортера серотонина в сравнении с пациентами с нормальной массой тела [179].

В анализируемую выборку был включен 191 ребенок пубертатного возраста (2–5 стадии полового развития по Таннеру) с разными формами ожирения (алиментарным, морбидным). Пациенты были разделены на группы в зависимости от показателей ИМТ: АО — 143 ребенка, возраст —  $14.3\pm1.8$  года, ИМТ  $30.5\pm2.7$  кг/м²; МО — 48 етей, возраст —  $15.3\pm1.8$  года (р = 0.07), ИМТ  $39.7\pm4.2$  кг/м² (р = 0.0001). Группу контроля составили 80 сверстников пубертатного возраста с НМТ (ИМТ 5-84-я перцентиль), возраст —  $14.4\pm2.0$  года (р = 0.3), ИМТ  $14.4\pm2.0$  кг/м² (р = 0.0001).

В нашем исследовании выявлена большая доля детей, имеющих GA (Val/Met) генотип гена COMT при MO (54,3 %) по сравнению со

сверстниками с АО (32,7 %) ( $\chi^2$  = 6,9; p = 0,03). У обследованных с ожирением (алиментарным, морбидным) было зарегистрировано достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа АА (Met158Met) гена СОМТ, ответственного за сниженную биодеградацию катехоламинов (таблица 4.1). По данным ряда авторов, при снижении активности фермента СОМТ (в случае присутствия метионина в позиции 158) растет количество неутилизированного дофамина, накапливающегося в крови [118, 119]. Уменьшение потребления гормона клетками может являться причиной нарушений психоэмоционального статуса и приводить к формированию зависимостей, включая КП [118, 119, 180, 181].

Таблица 4.1. — Распределение частоты генотипов по Val158Met (rs4680) локусу гена СОМТ у детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела, %

Гаулта	Генотип СОМТ			
Группа	GG	GA	AA	
Морбидное ожирение, n = 48	23,9	54,3	21,8	
Алиментарное ожирение, n = 143	21,8	32,7	45,5	
Нормальная масса, n = 80	34,7	48,6	16,7	

По результатам нашего исследования в группе детей с МО при наличии генотипа GA выявлены достоверно более высокие показатели ИМТ (41,3 $\pm$ 1,9 кг/м²) по сравнению со сверстниками, имеющими генотип GG (37,4 $\pm$ 2,1 кг/м², p = 0,01). Статистически значимой разницы показателей ИМТ у детей с АО при разных генотипах по rs4680 локусу гена СОМТ (GG, GA, AA) зарегистрировано не было [179, 182].

МАОА является одним из наиболее важных энзимов, ответственных за деградацию дофамина и серотонина в синапсах ЦНС. Нарушения регуляции этого фермента влияют на энергетический баланс организма. Доказана связь коротких аллелей минисателлитного локуса в промоторной области гена МАОА с депрессией и психоэмоциональными расстройствами у пациентов с ожирением [183, 184].

Минисателлитная последовательность с мотивом длиной 30 п.о. расположена в промоторной области гена МАОА и встречается в виде 2; 3; 3,5; 4 или 5 копий. Длина локуса влияет на активность гена. Для 3,5-или 4-копийных аллелей в отличие от более короткой последовательно-

сти 3 увеличивается транскрипционная активность гена в 2–10 раз [183]. Генотип 3/3 МАОА влияет на доступность дофамина для клеток [119]. Вследствие однокопийности этого гена у мальчиков при определении частоты встречаемости генотипов рекомендуется проводить сравнения по полу [183].

Нами проведено генотипирование детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела по минисателлитной последовательности гена МАОА, кодирующего фермент, который участвует в метаболизме биогенных аминов, включая дофамин, норэпинефрин и серотонин (таблица 4.2).

Таблица 4.2. — Распределение частоты генотипов по VNTR гена MAOA у детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела

Γ	Генотип, %						
Группа	3/3	3/4	4/4	3/3,5	3,5/3,5	3,5/4	4/5
Дети с алиментарным ожирением, n = 48:	23,6	26,4	50,0	0	0	0	0
девочки, n = 20	16,3	40,5	43,2	0	0	0	0
мальчики, n = 28	31,5	11,4	57,1	0	3,6	0	0
Дети с морбидным ожирением, n = 143:	23,8	21,4	47,6	2,4	0	2,4	2,4
девочки, n = 66	11,1	44,4	27,7	5,6	0	5,6	5,6
мальчики, n = 77	33,3	4,2	62,5	0	0	0	0
Дети с нормальной массой тела, n = 80:	14,7	34,7	49,3	0	1,3	0	0
девочки, n = 45	12,8	53,2	34,0	0	0	0	0
мальчики, n = 35	17,2	6,9	72,5	0	3,4	0	0

Достоверных различий в распределении частоты генотипов гена МАОА ( $\chi^2 = 15,7$ ; p = 0,2) у пациентов с разными формами ожирения и НМТ не зарегистрировано. В исследуемой выборке статистически значимых различий по частоте генотипов у мальчиков ( $\chi^2 = 5,2$ ; p = 0,5) и девочек ( $\chi^2 = 15,6$ ; p = 0,1) с разными формами ожирения и НМТ не выявлено (таблица 4.2). Отмечены достоверные половые различия во всех группах детей по частоте генотипов вследствие однокопийности гена (НМТ:  $\chi^2 = 17,4$ ;  $\chi^2 = 10,001$ ; AO:  $\chi^2 = 8,2$ ;  $\chi^2 = 10,01$ ; MO:  $\chi^2 = 10,005$  [182].

В настоящее время наличие полиморфных генотипов по минисателлитному локусу (5-HTTLPR) в промоторной области гена транспортера серотонина (SLC6A4) рассматривается как одна из причин изменения аппетита. Пациенты с коротким S-аллелем этого гена более подвержены риску развития нарушения пищевого поведения [114]. Доказано, что короткий S-аллель ассоциирован с более низким уровнем экспрессии SLC6A4 гена по сравнению с длинным L-аллелем. Это проявляется в снижении активности транспортера серотонина и меньшем поступлении гормона в клетку [178, 184]. Обсуждается роль гиперметилирования промоторной области гена серотонинового транспортера (SLC6A4) в формировании избыточной массы тела [114].

По результатам нашего исследования у детей с МО генотип 5-HTTLPR-SL, связанный со сниженной активностью транспортера серотонина, зарегистрирован в 52,4 % случаев (у сверстников с АО — 34,0 %), 5-HTTLPR-SS генотип — в 7,1 и 20,0 % случаев соответственно ( $\chi^2$  = 4,65; р = 0,098). Достоверных различий ( $\chi^2$  = 2,1; р = 0,35) между детьми с ожирением и НМТ по генотипам 5-HTTLPR-SS, 5-HTTLPR-SL, 5-HTTLPR-LL не отмечено (таблица 4.3). Статистически значимой разницы между частотой встречаемости 5-HTTLPR генотипа у мальчиков и девочек с разными формами ожирения: МО ( $\chi^2$  = 1,5, p = 0,5); АО ( $\chi^2$  = 1,47, p = 0,5) и НМТ ( $\chi^2$  = 2,0, p = 0,37) не выявлено (таблица 4.3) [182].

Таблица 4.3. — Распределение частоты генотипов по полиморфному локусу 5-HTTLPR гена транспортера серотонина SLC6A4 у детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела, %

Ferrence	5-HTTLPR, локус SLC6A4			
Группа	SS	SL	LL	
Дети с морбидным ожирением, n = 42	7,1	52,4	40,5	
девочки, n = 16	12,5	43,8	43,8	
мальчики, n = 26	3,8	57,7	38,5	
Дети с алиментарным ожирением, n = 50	20,0	34,0	46,0	
девочки, n = 26	15,4	30,8	53,8	
мальчики, n = 24	25,0	37,5	37,5	
Контроль, n = 69	11,6	53,6	34,8	
девочки, n = 45	15,6	51,1	33,3	
мальчики, n = 24	4,2	58,3	37,5	

В группе детей с MO выявлены более высокие показатели ИМТ при генотипе SS (44,7 $\pm$ 5,0 кг/м²) в сравнении с генотипом LL (38,5 $\pm$ 1,5 кг/м²,

p=0,003). Статистически значимых различий ИМТ между пациентами с другими генотипами нами не выявлено (SL и LL p=0,15; SS и SL p=0,16).

Установлены достоверные различия показателей ИМТ у детей с АО в зависимости от генотипа: более высокие при генотипе SS по сравнению с LL (p = 0.04) и SL (p = 0.003) (таблица 4.4).

Таблица 4.4. — Показатели ИМТ у детей с алиментарным ожирением при различных генотипах по полиморфному локусу 5-HTTLPR гена транспортера серотонина SLC6A4,  $\kappa \Gamma/M^2$ 

Генотип	m±95 % ДИ	σ (95 % НГДИ– ВГДИ)	ДР
LL	31,7±1,4	3,15 (2,4–4,5)	pLL-SL = 0.55
SL	31,2±1,2	2,4 (1,8–3,6)	pSL-SS = 0,003
SS	33,2±0,5	0,8 (0,5–1,4)	pLL-SS = 0.04

Таким образом, более высокие показатели ИМТ выявлены у пациентов с морбидным и алиментарным ожирением при наличии короткого S-аллеля [179, 182], ассоциированного с риском развития КП.

# 4.3. Уровни нейротрансмиттеров (дофамин, серотонин) в крови при полиморфных генотипах генов СОМТ, МАОА, SLC6A4 v детей с ожирением

Ферменты катехол-О-метилтрансфераза и моноаминооксидаза А являются ответственными за биодеградацию дофамина и серотонина. Активность данных ферментов зависит от изменчивости в последовательностях генов СОМТ (rs4680) и MAOA (VNTR) [118, 119, 177]. Полиморфизм минисателлитной последовательности в промоторной области гена (SLC6A4) 5-HTTLPR влияет на активность серотонинового транспортера и поступление серотонина в клетку [178].

Мы проанализировали изменение уровней нейротрансмиттеров (серотонина и дофамина) в крови при полиморфных генотипах генов СОМТ, МАОА, SLC6A4. В исследуемой выборке у пациентов с ожирением при генотипе GA (rs4680) гена СОМТ выявлены достоверно более высокие уровни дофамина — 55,2 [15,0; 97,5] нг/мл по сравнению с генотипом GG — 21,3 [3,6; 52,5] нг/мл (p = 0,03). Различий в уровне концентрации дофамина у детей с ожирением с генотипами GG и AA гена СОМТ (p = 0,6) не отмечено.

Установлена статистически значимая разница значений дофамина при AA генотипе СОМТ между пациентами с AO (8,8 [4,8; 20,7] нг/мл) и MO (48,8 [29,8; 163,9] нг/мл), U = 11,0; p = 0,05. Отмечено величение концентрации дофамина у детей с MO (55,2 [26,3; 105,0] нг/мл) при GA генотипе гена СОМТ по сравнению со сверстниками с HMT (11,6 [4,9; 55,1] нг/мл) (U = 85,5, p = 0,009) без значимой разницы при AA генотипе (p = 0,1).

В нашем исследовании у пациентов с MO отмечены достоверно более высокие уровни серотонина в крови при наличии генотипа AA по сравнению с генотипом GG (U = 4,0; p = 0,014) и GA (U = 19,0; p = 0,025) гена СОМТ (таблица 4.5).

Таблица 4.5. — Показатели серотонина у детей с морбидным ожирением при разных генотипах по полиморфному локусу (rs4680) гена СОМТ, Ме [LQ; UQ]

Генотип	Содержание серотонина, нг/мл	ДР
GG	260,8 [135,7; 338,5]	U = 70,0, pGG-GA = 0,2
GA	315,8 [255,6; 392,1]	U = 19,0, pGA-AA = 0,025
AA	405,9 [380,6; 717,6]	U = 4.0, pGG-AA = 0.014

Значимых различий в уровне концентрации этого гормона у детей с АО и НМТ при разных генотипах по локусу rs4680 гена COMT (p>0,05) нами не выявлено.

По данным ряда авторов, у пациентов с полиморфным локусом AA или GA гена COMT регистрировалось нижение уровней гомованилловой кислоты (продукт биодеградации дофамина, серотонина, норадреналина) в спинно-мозговой жидкости, что коррелировало с наличием психопатологических состояний и зависимостей [180, 181]. Описанная закономерность, возможно, объясняет выявленные в нашем исследовании увеличенные значения серотонина при AA генотипе гена COMT лиц с MO: при снижении биодеградации катехоламинов их потребление уменьшается, и повышенное количество неутилизированных гормонов сохраняется в периферическом кровотоке [179].

У мальчиков с МО нами было установлено статистически значимое повышение уровня дофамина при генотипе МАОА 3-3 (82,5 [61,3; 116,3] нг/мл) в сравнении с генотипом 4-4 (35,7 [23,2; 54,9] нг/мл) (U = 6,0; p = 0,03) в отличие от сверстников с АО (U = 20,5; p = 0,6). Достоверных различий

в уровне концентраций дофамина при разных генотипах МАОА у девочек с МО и АО в исследуемой выборке не зарегистрировано.

Уровни серотонина у детей с МО при генотипе SS гена транспортера серотонина SLC6A4 (Me [LQ; UQ] 654 [425; 654] нг/мл) были достоверно выше в сравнении с генотипом SL (315,6 [257,7; 403,7] нг/мл), U = 2,0, p = 0,04.

Таким образом, у детей с морбидным ожирением наблюдались увеличение показателей ИМТ и достоверно более высокие уровни дофамина и серотонина при генотипе АА гена СОМТ и генотипе 3/3 гена МАОА, ответственных за сниженную активность данных гормонов. Это может свидетельствовать о наличии периферической дофамин- и серотонинрезистентности у пациентов с экстремальным ожирением.

#### ГЛАВА 5

### ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

#### 5.1. Особенности семейного воспитания детей с ожирением

Важной функцией семьи является воспитательная. Семья — среда развития личности ребенка, влияющая на формирование гигиены питания и пищевого поведения. Семейные стереотипы питания и пищевые привычки, отсутствие культуры совместного приема пищи, употребление продуктов с высоким содержанием жира и углеводов, прием пищи в вечернее время, невысокий социальный и экономический статус семьи на сегодняшний день рассматриваются в качестве ведущих причин формирования детского ожирения. Значимым моментом является и фактор семейного ожирения. Так, в исследовании Р. Malindretos (2009) показано, что у 40 % родителей с ожирением дети имели избыточную массу тела. [185]. В работах М. Fogelholm (1999), Е. М. Регеz-Раstor (2009) установлены половые различия развития ожирения в детском возрасте [186, 187]. Тип телосложения (нормо-, гиперстения) 5—8-летних детей соответствовал параметрам родителей того же пола.

Заслуживают внимания результаты исследования M. Wake (2007) 5000 дошкольников и их родителей [188]. У 15 % детей было выявлено ожирение, при этом у 40 % пациентов матери и у 60 % отцы страдали ожирением. Поскольку в этом возрасте на процессы формирования личности ребенка существенное влияние оказывает фактор семейного воспитания, вопрос о значении стилей воспитания в развитии детского ожирения представляет несомненный интерес. Выделяют 4 стиля воспитания, каждый из которых связан с различными исходами развития личности ребенка [189]. Лучшие результаты развития личности (высокий уровень самоуважения, социальных и познавательных навыков, низкий — эмоциональных и поведенческих проблем) отмечаются при «авторитетном» стиле; ребенок получает много внимания и одновременно находится под постоянным контролем. «Авторитетный» родитель характеризуется повышенным контролем и низкой заботой. Такой тип воспитания приводит к отсутствию у ребенка социальной компетентности и самоуважения, агрессивности и плохой успеваемости. «Разрешающий» родитель характеризуется повышенной заботой и низким контролем. Этот стиль воспитания приводит к импульсивному, агрессивному поведению ребенка. «Независимый» стиль родительских обязанностей, в котором равно снижены забота и контроль, связан с развитием импульсивности, поведенческими и эмоциональными проблемами, низкой успеваемостью в школе. В работе М. Wake (2007) у матерей выявлено отсутствие зависимости влияния типов воспитания на ИМТ ребенка. У отцов, которые придерживались «разрешающего» или «независимого» стиля воспитания, дети имели повышенные показатели ИМТ по сравнению со сверстниками, чьи отцы придерживались «авторитетного» типа воспитания [188].

В небольшом количестве исследований рассматриваются особенности семейного воспитания и психологических взаимоотношений ребенка с родителями, наличие эмоциональных нарушений в качестве факторов риска формирования ожирения в детском возрасте [190–193]. Низкий уровень взаимоотношений с ровесниками при отсутствии понимания и поддержки со стороны семьи усиливает депрессивные симптомы у подростков с ожирением [195]. Таким образом, указанные психосоциальные влияния можно рассматривать в качестве маркеров кратко- и долгосрочных рисков эмоциональных нарушений, включающих низкую самооценку, неприятие собственного тела, низкое качество жизни, высокий уровень депрессий и суицидальных попыток у детей с ожирением.

Нами выполнена оценка типов семейного воспитания с использованием опросника «Анализ семейных взаимоотношений» Э. Г. Эйдемиллера (методика АСВ) («обязательный» родитель) и анализ показателей, потенциально влияющих на тип семейного воспитания (социальный статус семей, уровень образования родителей, возраст матери при рождении ребенка, ИМТ родителей) у 109 детей в возрасте от 9,0 до 17,9 года (AO, n=88 и HMT, n=21) [194,195].

В нашем исследовании установлено наличие достоверно большей доли неполных семей в группе детей с АО в сравнении с НМТ (таблица 5.1) [195].

Таблица 5.1. — Распределение детей обследуемой выборки по составу семьи, абс. (%)

Группа	Соста	D		
Группа	неполная	полная	Всего	
Дети с ожирением	22 (25)	66 (75)	88 (100)	
Дети с нормальной массой тела	0 (0)	21 (100)	21 (100)	
Достоверность различий	$\chi^2 = 6,58; p = 0,01$			

Выявлено отсутствие различий по уровню образования родителей в группах детей с АО и НМ (таблица 5.2).

Таблица 5.2. — Распределение родителей детей обследуемой выборки по уровню образования, абс. (%)

	Ž	Уровень образования			
Группа родителей	среднее	среднее специальное	высшее/ незакончен- ное высшее	Всего	
Матери детей с ожирением	16 (18,2)	26 (29,5)	46 (52,3)	88 (100)	
Матери детей с нормальной массой тела	0 (0)	7 (33,3)	14 (66,7)	21 (100)	
Достоверность различий	$\chi^2 = 4,54; p = 0,1$				
Отцы детей с ожирением	23 (26,1)	30 (34,1)	35 (39,8)	88 (100)	
Отцы детей с нормальной массой тела	1 (4,8)	7 (33,3)	13 (61,9)	21 (100)	
Достоверность различий	$\chi^2 = 5,41; p = 0,07$				

В анализируемой выборке отсутствовала разница по ИМТ у отцов детей с АО и НМТ (28,34±3,99 (3,44–4,56) vs 26,59±4,37 (3,78–5,02) кг/м²; p=0,08) в отличие от достоверных различий значений индекса у матерей (28,04±4,99 (4,30–5,70) vs 23,69±3,80 (3,27–4,33) кг/м²; p=0,0001).

Групповых различий по показателям возраста матери при рождении ребенка не обнаружено (p = 0.4).

Результаты анкетирования матерей в группе детей с ожирением свидетельствовали о патологизирующем типе семейного воспитания в виде «потворствующей гиперпротекции» с элементами воспитательной неуверенности, для которой характерны следующие черты: гиперпротекция, потворствование, недостаточные требования, недостаточные запреты, недостаточные санкции (таблицы 5.3, 5.4).

Таблица 5.3. — Результаты анкетирования матерей детей с ожирением и нормальной массой тела по показателям шкал стилей семейного воспитания, абс. (%)

Шкала	Группа АО	Группа НМТ	Достоверность
Гиперпротекция	30 (31,9)	5 (23,8)	$\chi^2 = 0.53$ ; p = 0.46
Гипопротекция	1 (1,1)	0 (0)	$\chi^2 = 0.23$ ; p = 0.63
Потворствование	8 (8,5)	0 (0)	$\chi^2 = 1.9$ ; p = 0.16

### Окончание таблицы 5.3

Шкала	Группа АО	Группа НМТ	Достоверность
Игнорирование потребностей	4 (4,3)	0 (0)	$\chi^2 = 0.92$ ; p = 0.33
Чрезмерность требований	0 (0)	1 (4,8)	$\chi^2 = 4.5$ ; p = 0.034
Недостаточность обязанностей	14 (14,9)	4 (19,0)	$\chi^2 = 0.22; p = 0.63$
Чрезмерность требований-запретов (доминирование)	9 (9,6)	0 (0)	$\chi^2 = 2.2; p = 0.66$
Недостаточность требований-запретов к ребенку	22 (23,4)	4 (19,0)	$\chi^2 = 0.18; p = 0.33$
Чрезмерность санкций (жесткий стиль воспитания)	6 (6,4)	2 (9,5)	$\chi^2 = 0.15; p = 0.69$
Минимальность санкций	31 (33,0)	6 (28,6)	$\chi^2 = 0.15; p = 0.69$
Неустойчивость стиля воспитания	11 (11,7)	0 (0)	$\chi^2 = 2.7; p = 0.09$

Таблица 5.4. — Результаты анкетирования матерей детей с ожирением и нормальной массой тела по показателям шкал структурно-ролевого аспекта и семейной интеграции, абс. (%)

Шкала	Группа АО	Группа НМТ	Достоверность
Расширение сферы родительских чувств	3 (3,2)	1 (4,8)	$\chi^2 = 1.3; p = 0.7$
Предпочтение детских качеств	5 (5,3)	1 (4,8)	$\chi^2 = 0.01; p = 0.9$
Воспитательная неуверенность	7 (7,4)	0 (0)	$\chi^2 = 1.7; p = 0.2$
Фобия потери ребенка	11 (11,7)	0 (0)	$\chi^2 = 2.7; p = 0.09$
Неразвитость родительских чувств	4 (4,3)	0 (0)	$\chi^2 = 0.9$ ; p = 0.3
Проекция нежелательных качеств	6 (6,4)	1 (4,8)	$\chi^2 = 0.08; p = 0.7$

#### Окончание таблицы 5.4

Шкала	Группа АО	Группа НМТ	Достоверность
Вынесение конфликта на ребенка	0 (0)	0 (0)	_
Проекция мужских качеств	20 (21,3)	3 (14,3)	$\chi^2 = 0.52$ ; p = 0.47
Проекция женских качеств	1 (1,1)	2 (9,5)	$\chi^2 = 4.8$ ; p = 0.028

По нашему мнению, неустойчивость стилей воспитания у матерей детей с ожирением проявляется в предъявлении чрезмерных требований к ребенку, проекции на него нежелательных качеств, приводя к нарушению пищевого поведения и формированию избыточной массы тела.

При количественной оценке степени связанности переменных (характеристик социального статуса, показателей ИМТ родителей и возраста матери при рождении ребенка) с результатами анкетирования по методике АСВ нами выявлена достоверная степень связанности переменных ИМТ матери и критериев опросника: потворствования ( $V=0,24;\ p=0,02$ ); недостаточности обязанностей ребенка, наиболее выраженной в отношении девочек ( $V=0,33;\ p=0,03$ ); минимальности санкций к девочкам ( $V=0,30;\ p=0,05$ ); воспитательной неуверенности ( $V=0,233;\ p=0,03$ ); фобии потери ребенка, более сильной по отношению к мальчикам ( $V=0,35;\ p=0,01$ ).

Нами зарегистрирована значимая степень связанности показателей ИМТ отца и следующих критериев опросника: гиперпротекции (V = 0,196; p = 0,057); недостаточности обязанностей ребенка (V = 0,207; p = 0,05); недостаточности требований-запретов к девочкам (V = 0,325; p = 0,04); неустойчивости стиля воспитания (V = 0,237; p = 0,02).

У детей с ожирением установлена достоверная зависимость уровня образования родителей и показателей гиперпротекции в воспитании (p=0,01). Обнаружены достоверные степени связанности между переменной «образование матери» и пунктами опросника: недостаточность обязанностей ребенка, наиболее сильно выраженная в отношении девочек с ожирением (V=0,437; p=0,02); чрезмерность требований-запретов к мальчикам (V=0,385; p=0,02) при одновременной недостаточности требований-запретов к девочкам (V=0,398; p=0,04); неустойчивость стиля воспитания (V=0,266; p=0,03) и воспитательная неуверенность (V=0,264; p=0,04); неразвитость родительских чувств, более выраженная к девочкам (V=0,548; p=0,002), проекция на ребенка собственных нежелательных качеств (V=0,289; p=0,02) и предпочтение женских качеств у девочек (V=0,403; p=0,03). Выявлена значимая степень свячеств у девочек (V=0,403; p=0,03).

занности между уровнем образования отца и критериями чрезмерности требований-запретов и жесткого стиля воспитания, наиболее значимого в отношении мальчиков (V = 0,404; p = 0,01 и V = 0,408; p = 0,02 соответственно); проекции на мальчиков собственных нежелательных качеств (V = 0,351; p = 0,04); расширения сферы родительских чувств к девочкам (V = 0,4; p = 0,04).

По результатам анкетирования отмечена достоверная степень связанности между составом семьи у детей с ожирением и критериями неустойчивости стиля воспитания у мальчиков (V = 0,3; p = 0,03) и расширения сферы родительских чувств к девочкам (V = 0,481; p = 0,003). Выявлена достаточная надежность использованной методики ACB ( $\alpha_{\rm cl}=0,65$ ) в данной выборке.

Установлены достоверные (p<0,05) положительные корреляции средней степени между шкалами опросника АВС: гипопротекция - потворствование; недостаточность обязанностей подростка – игнорирование его потребностей; доминирование требований-запретов к подростку – игнорирование его потребностей; санкции чрезмерны – игнорирование потребностей подростка; санкции чрезмерны – недостаточность обязанностей подростка; санкции чрезмерны – доминирование требований-запретов к подростку; неустойчивость стиля воспитания – потворствование; неустойчивость стиля воспитания – доминирование требований-запретов к подростку; предпочтение в подростке детских качеств – требования минимальны; неразвитость родительских чувств - потворствование; неразвитость родительских чувств – расширение сферы родительских чувств; проекция нежелательных качеств на ребенка – игнорирование потребностей подростка; проекция нежелательных качеств - требования чрезмерны; проекция нежелательных качеств – доминирование требований-запретов к подростку; проекция нежелательных качеств – санкции чрезмерны.

Таким образом, выявленный по результатам исследования патологизирующий тип семейного воспитания в виде «потворствующей гиперпротекции» можно рассматривать в качестве компенсации определенной несостоятельности детей с ожирением в ситуациях повышенной фрустрации, приводящий к нарушению пищевого поведения и прогрессирующему увеличению массы тела ребенка [195].

# **5.2.** Оценка психологических факторов пищевого поведения у детей с ожирением

Для оценки влияния на массу тела ребенка его личностного отношения к еде, возрастных и половых представлений об избыточной весе

и здоровом питании, пищевых предпочтений и привычек, взаимоотношения родитель — ребенок нами было проанкетировано с использованием опросника Eating Behaviour and Weight Problems Inventory for Children (EWI-C) 189 детей от 9,5 до 17,1 года (AO, n=96 и HMT, n=93) [196]. По результатам количественного анализа степени связанности переменных пола и возраста (стадии полового созревания) и ответов по шкалам опросника EWI-C у детей с ожирением выявлены достоверные показатели степени связанности переменной «стадия пубертата» ребенка с критериями опросника: страх перед увеличением массы тела (V=0,247; p=0,05); недовольство своей фигурой (V=0,258; p=0,04).

Отмечена связанность между половой принадлежностью ребенка и пунктами опросника: ограничение еды (p = 0,015–0,02); еда и масса тела как проблема и страх перед увеличением массы тела (V = 0,333; p = 0,001 и V = 0,395; p = 0,001 соответственно). По результатам анкетирования у детей с НМТ установлена достоверная степень связанности переменных «пол» и критериев: недовольство своей фигурой (V = 0,36; p = 0,001) и представление об избыточной массе тела (V = 0,224; p = 0,034).

С помощью корреляционного анализа у детей с ожирением выявлена взаимосвязь показателей ИМТ с критериями шкал «еда как средство против эмоциональной нагрузки» ( $r_s = 0.32$ ; p = 0.002) и «недовольство своей фигурой» ( $r_s = 0.28$ ; p = 0.006). В группе лиц с НМТ достоверной корреляции значений данного индекса с пунктами теста EWI-C не установлено.

В настоящее время подтверждены отличия стилей пищевого поведения мальчиков и девочек [197], но возраст начала половых различий не уточнен. В нашем исследовании у девочек с АО выявлены достоверные корреляции ИМТ с утверждениями по шкалам опросника: прямая — с недовольством своей фигурой ( $r_s = 0.43$ ; p = 0.002) и обратная — с принуждением со стороны родителей ( $r_s = -0.30$ ; p = 0.04), более выраженные в возрасте позднего пубертата ( $r_s = 0.65$ ; p = 0.01 и  $r_s = -0.83$ ; p = 0.0001).

У мальчиков с ожирением допубертатного возраста отмечена средняя корреляция показателей ИМТ и представления об избыточной массе тела ( $r_s = 0.44$ ; p = 0.05); в раннем пубертате установлены положительные связи между данным индексом и пунктами опросника «сила и зависимость от потребности в еде» ( $r_s = 0.62$ ; p = 0.01) и «еда как средство против эмоциональной нагрузки» ( $r_s = 0.54$ ; p = 0.03). В группе мальчиков с ожирением возраста позднего пубертата достоверных корреляций значений ИМТ с пунктами теста EWI-C не зарегистрировано.

Нами выявлены пубертатные особенности проявления взаимосвязи ИМТ с критериями шкал теста EWI-C у детей с ожирением. У детей с АО до начала полового созревания отмечена корреляция данного ин-

декса с показателями «еда как средство против эмоциональной нагрузки»  $(r_s=0,37;\ p=0,03)$  и «недовольство своей фигурой»  $(r_s=0,39;\ p=0,02);$  в возрасте раннего пубертата достоверная связь выявлена только со шкалой «страх перед увеличением массы тела»  $(r_s=0,34;\ p=0,05);$  в позднем пубертате — с утверждением «принуждение со стороны родителей»  $(r_s=-0,48;\ p=0,01).$ 

Установлены достоверные положительные корреляции средней степени между шкалами «значение и влияние еды — сила и зависимость потребности в еде»; «еда как средство против эмоциональной нагрузки — сила и зависимость потребности в еде»; «страх перед увеличением массы тела — представление об избыточной массе тела». Выявлены сильные положительные корреляции между пунктами опросника: ограничение еды — еда и масса тела как проблема; страх перед увеличением массы тела — еда и масса тела как проблема; страх перед увеличением массы тела — ограничение еды; недовольство своей фигурой — еда и масса тела как проблема; недовольство своей фигурой — ограничение еды; недовольство фигурой — страх перед увеличением массы тела. Установлена достаточная надежность данного теста ( $\alpha_{cl} = 0.72$ ) в обследованной выборке детей.

Таким образом, результаты анкетирования по оценке психологического влияния на развитие ожирения свидетельствовали о достоверной связи пубертатного возраста со шкалами «страх перед увеличением массы тела» и «недовольство своей фигурой». У детей с ожирением отмечено достоверное влияние половой принадлежности на факторы, связанные с пищевым поведением: ограничение еды; еда и масса тела как проблема; страхом перед увеличением массы тела, а также установлены средние уровни корреляционной связи между выраженностью проявлений по шкалам «еда как средство против эмоциональной нагрузки», «недовольство своей фигурой» и показателями ИМТ.

## **5.3.** Синдром дефицита внимания/гиперактивности у детей с ожирением

В ряде исследований у детей с ожирением отмечаются эмоциональные и поведенческие проблемы по шкале общих психических и поведенческих нарушений (Child Behavior Checklist) [198, 199]. Чаще всего регистрируются эмоциональные расстройства (тревога и депрессия, социальная изоляция) [200–202]. В реальной практике при сравнении с результатами популяционных исследований у детей с ожирением были зарегистрированы более выраженные эмоциональные и поведенческие нарушения, свидетельствующие о большей психологической уязвимости [201]. Авторы предположили, что наиболее значимым для пациентов явился сам факт обращения за медицинской помощью, чем наличие избыточной массы тела. В работах последних лет среди психологических факторов детского ожирения чаще стали указываться импульсивность в структуре СДВГ, неконтролируемое пищевое поведение [193, 203].

В настоящее время появляется все больше научных доказательств существования тесной связи между предрасположенностью к развитию ожирения и СДВГ как в детской, так и взрослой популяции. В крупном немецком исследовании (2863 ребенка в возрасте от 11 до 17 лет) критерии СДВГ выявлены у 4,2 % респондентов. Распространенность СДВГ была значительно выше у детей с избыточной массой тела и ожирением (7%), чем у сверстников с нормальной (3,5%) и пониженной (4,9%) массой тела. По результатам логистического регрессионного анализа с учетом возраста, пола и социально-экономического статуса СДВГ у обследованных выявлен в два раза чаще при избыточной массе тела/ожирении (OR = 2,0). И наоборот, дети с СДВГ имели в 1,9 раза чаще избыточную массу тела/ожирение [204]. По данным другого клинического исследования у 97 немецких мальчиков (средний возраст 10±2 года) с установленным диагнозом СДВГ повышенный индекс массы тела (ИМТ ≥90 перцентилей) отмечен в 19,6 % случаев (р<0,001). У 7,2 % обследованных было диагностировано ожирение (ИМТ  $\geq$ 97 перцентилей) (р = 0,007) [205]. Однако наличие «гиперреактивности» или «двигательного беспокойства» в контексте диагноза СДВГ (в соответствии с критериями DSM-IV/ DSM-V) не препятствует развитию или сохранению избыточной массы тела/ожирения у детей [205].

Заслуживают внимания результаты обследования Ј. R. Altfas (2002) взрослых с ожирением, согласно которым частота СДВГ увеличивалась с повышением ИМТ обследованных (42,6 % случаев СДВГ при ИМТ >40 кг/м²) [206]. Кроме того, было установлено, что пациенты с СДВГ были менее успешными в программе снижения массы тела по сравнению с обследованными без СДВГ. Ј. P. Fleming et al. (2005) выявили распространенность симптомов СДВГ у 26,6 % женщин, участвовавших в традиционных вмешательствах (диетотерапия, физическая нагрузка) по снижению массы тела [207]. Показано, что взрослые с экстремальным ожирением более значимо снижали массу тела при дополнительном применении стандартной фармакотерапии СДВГ (-12,4 % в сравнении с группой контроля, где отмечалось уменьшение массы на 2,8 % от исходного показателя) [208]. По мнению автора, подавление аппетита вызывал эффект лекарственного средства психостимулирующего действия, традиционно используемого в лечении СДВГ (метамфетамин, метилфенидат). Следует отметить, что

эффект был преходящим и не имел долгосрочного благоприятного прогноза по снижению потребления калорий. Автор предположил, что применение лекарственного средства улучшало поведенческое регулирование и саморегуляцию, и тем самым способствовало большему уменьшению массы тела. Также было установлено достоверное снижение выраженности феномена КП у обследованных. В качестве возможной причины неудач при коррекции массы тела у пациентов с МО рассматривается наличие у них СДВГ.

В исследовании S. L Pagoto (2009) выявлена положительная корреляция между СДВГ и избыточной массой тела/ожирением в выборке американцев в возрасте 18–44 лет (n = 6735) [209]. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослых с СДВГ составила 29,4 и 33,9 % случаев соответственно и превышала аналогичные параметры среди лиц, не имеющих СДВГ (21,6 и 28,8 % соответственно). Было показано, что нарушения пищевого поведения частично опосредуются путем взаимосвязи между СДВГ и избыточной массой тела/ожирением.

Связь между ожирением и СДВГ ярко продемонстрирована в клинических исследованиях в контексте ассоциации между СДВГ и нарушениями пищевого поведения. По мнению В. Palazzo Nazzar (2008), женщины с СДВГ имели более высокий риск развития расстройств пищевого поведения, особенно булимии [210]. По данным проведенного метаанализа показатели распространенности нервной булимии у взрослых с СДВГ колебались от 1 до 12 %.

Продольные исследования показали, что у пациентов с СДВГ отмечался более высокий уровень неудовлетворенности тела и КП в молодом возрасте по сравнению с лицами без СДВГ [211]. Импульсивность рассматривалась в качестве основного патогенетического момента взаимосвязи переедания и внутреннего контроля поведения при СДВГ [209].

В крупном европейском исследовании (n = 1633) М. de Zwaan et al. (2011), изучая ассоциации между СДВГ и избыточной массой тела/ожирением у взрослых, проанализировали возможные ассоциации с эмоцио-нальными нарушениями (депрессией, тревогой) [212]. Отмечено достоверно более высокое распространение симптомов депрессии и тревоги у лиц с СДВГ — 27,3 % в сравнении с пациентами без СДВГ — 4,6 % ( $\chi^2 = 71,17$ , p<0,001). Выявлена взаимосвязь ожирения и СДВГ среди обследованных. По данным работы среди лиц с текущими симптомами СДВГ ожирение установлено в 22,1 %, без СДВГ — 10,2 % случаев ( $\chi^2 = 11,17$ , p<0,01). Результаты проведенной логистической регрессии показали значимый риск ожирения у взрослых с СДВГ (OR = 2,37; 95 % ДИ = 1,31—4,29; p<0.01). Не выявлено достоверных различий между группами

обследованных с поправкой на демографические показатели (возраст, пол, уровень образования, статус занятости, семейное положение, проживание в городе) (OR = 2,42; 95 % ДИ = 1,26-4,65; p<0,01).

По мнению J. J. Puder, нарушение внутреннего контроля поведения и им-пульсивность могут способствовать дезорганизованному питанию, включая переедание [213]. Еда может рассматриваться как метод самолечения у лиц с СДВГ, имеющих повышенную чувствительность к вознаграждению в ситуациях напряжения, усталости, тревоги и депрессии. Не менее важным механизмом развития ожирения у лиц с СДВГ является нарушение способности к саморегуляции, преодолению импульсивных желаний, следованию установленным правилам, а также отсутствие желания сдерживать поведение.

СДВГ и переедание могут быть связаны общим нейробиологическим механизмом – нарушением обмена дофамина в головном мозге. ДС играет существенную роль в опосредовании получения удовольствия от еды. Низкий уровень дофамина может приводить к увеличению потребления высококалорийных продуктов питания для активации пути получения удовольствия. Уменьшение у пациентов с ожирением количества DRD2 предрасполагает к развитию компенсаторной реакции подкрепления и перееданию [214]. Дисфункция DRD2 сопровождается изменением метаболизма в участках префронтальной коры, отвечающих за процессы торможения. Это ухудшает способность контролировать объем потребляемой пищи у пациентов с ожирением. При нарушениях функционирования ДС блокируется обратная связь реакций, связанных с приемом пищи. Измененный метаболизм в соматосенсорной коре приводит к повышению чувствительности вкусовых рецепторов. Дисфункция DRD2 под влиянием вкусовой гиперчувствительности делает пищу более предпочтительным положительным стимулом и формирует навязчивое стремление к еде [215]. Результаты исследований установили нарушения работы дофаминовых нейронных связей головного мозга у пациентов с ожирением. Было показано, что дети, склонные к КП, имели более высокие уровни импульсивности [216, 217].

По данным американского национального исследования (National Survey of Children's Health) в репрезентативной выборке 62887 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет, пациенты с СДВГ, которые не принимали психостимуляторы, имели меньший риск (OR =1,5) развития избыточной массы тела и ожирения в отличие от сверстников, получавших стимуляторы [218]. Эти результаты могут быть объяснены известным эффектом лекарственных средств психостимулирующего действия (ме-

тамфетамин, метилфенидат), которые широко используются для лечения СДВГ, влияют на импульсивность и аппетит.

Данные работ по изучению взаимосвязей между СДВГ и ожирением были обобщены в метаанализе S. Cortese в 2016 г. [219]. Из представленных 60 исследований в 44 из них были установлены значимые взаимосвязи между СДВГ и ожирением (рисунок 5.1).

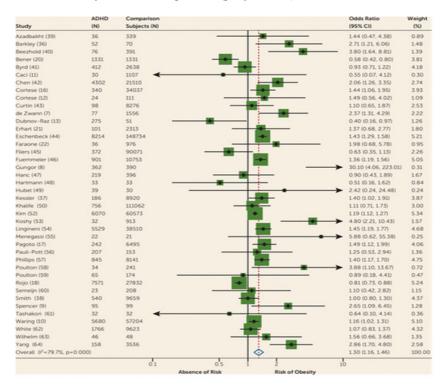


Рисунок 5.1. — Взаимосвязь между СДВГ и ожирением по результатам метаанализа

Результаты психологического обследования 256 подростков с помощью опросника психических и поведенческих нарушений СВСL свидетельствовали о достоверных различиях по 5 шкалам: наличие соматических жалоб (p = 0.04), отчужденность (изоляция) (p = 0.0001), проблемы с вниманием (p = 0.001), гиперактивность (p = 0.01), синдром дефицита внимания и гиперактивности (p = 0.006) у детей с ожирением (основная группа) в сравнении со сверстниками

с НМТ. Из представленных 5 шкал непосредственное отношение к эмоциональным нарушениям имеет шкала отчужденности.

Нами выявлены различиях между детьми с ожирением и НМТ по критериям: больше плачут (p = 0,018,  $\chi^2$  = 8,0); плохо работают на уроках в школе (p = 0,01,  $\chi^2$  = 13,9); отказываются говорить (p = 0,02,  $\chi^2$  = 7,8); чаще других употребляют непристойные слова (p = 0,016,  $\chi^2$  = 8,3); выглядят без причины уставшими (p = 0,018,  $\chi^2$  = 8,0); имеют самоповреждающее поведение (p = 0,009,  $\chi^2$  = 6,9); не имеют хороших отношений с другими детьми (p = 0,035,  $\chi^2$  = 6,7); боятся ходить в школу (p = 0,01,  $\chi^2$  = 8,5); думают, что другие хотят ей/ему навредить (p = 0,0035,  $\chi^2$  = 6,7); его (ее) много дразнят (p = 0,001,  $\chi^2$  = 14,9); больше других жалуются на усталость (p = 0,03,  $\chi^2$  = 6,9). В группе ожирения родители достоверно чаще отмечали у своих детей следующие черты: жестокость и лживость (p = 0,043,  $\chi^2$  = 6,3); замкнутость (p = 0,008,  $\chi^2$  = 9,5); нерешительность (p = 0,04,  $\chi^2$  = 6,0); невнимательность (p = 0,0001,  $\chi^2$  = 28,0).

Нами установлены различия по критериям опросника СВСL у девочек с МО и АО по сравнению со сверстницами с НМТ: жестокая к животным ( $\chi^2=9,6$ ; p=0,05); ее много дразнят ( $\chi^2=14,2$ ; p=0,007); неуклюжая, имеет нарушения координации ( $\chi^2=12,8$ ; p=0,01); предпочитает быть с младшими по возрасту ( $\chi^2=11,1$ ; p=0,03); отказывается говорить ( $\chi^2=13,1$ ; p=0,03); многократно повторяет мелодию или ритуалы ( $\chi^2=9,7$ ;  $\chi^2=10,05$ ); имеет проблемы с сексуальностью ( $\chi^2=10,05$ ); употребляет непристойные слова ( $\chi^2=15,05$ ;  $\chi^2=10,05$ ); употребляет непристойные слова ( $\chi^2=15,05$ ;  $\chi^2=10,05$ ); отказывается горийство ( $\chi^2=10,05$ ); имеет проблемы с сексуальностью ( $\chi^2=10,05$ ); употребляет непристойные слова ( $\chi^2=15,05$ ;  $\chi^2=10,05$ ); отказывается горийство ( $\chi^2=10,05$ ); имеет проблемы с сексуальностью ( $\chi^2=10,05$ ); рео,004); малоактивная, «лишенная энергии» ( $\chi^2=16,05$ ); рео,002). По результатам исследования у мальчиков критерии шкал: много ест ( $\chi^2=29,05$ ); рео,0001); нерешительный, неуверенный, сомневается ( $\chi^2=10,05$ ); рео,004); малоактивный, «лишенный энергии» ( $\chi^2=16,05$ ); рео,002) более часто отмечены при МО в сравнении с АО и НМТ.

Представляют интерес выявленные различия по критериям эмоциональных нарушений у детей в зависимости от пола и степени выраженности избытка массы тела. С помощью корреляционного анализа в исследуемой выборке детей мы проанализировали взаимосвязь ИМТ и критериев шкал опросника CBCL. Установлена достоверная прямая корреляция этого индекса с показателями «агрессивное поведение» ( $\mathbf{r_s}=0.59$ ,  $\mathbf{p}=0.02$ ), «компульсивные симптомы» ( $\mathbf{r_s}=0.62$ ,  $\mathbf{p}=0.01$ ) у мальчиков с МО в отличие от сверстников с АО ( $\mathbf{r_s}=0.14$ ,  $\mathbf{p}=0.3$  и  $\mathbf{r_s}=-0.02$ ,  $\mathbf{p}=0.9$ ) и НМТ ( $\mathbf{r_s}=-0.46$ ,  $\mathbf{p}=0.01$  и  $\mathbf{r_s}=-0.28$ ,  $\mathbf{p}=0.1$ ). Значимой взаимосвязи ИМТ со шкалами опросника CBCL у девочек с МО («агрессивное пове-

дение;  $r_s=0.10$ , p=0.6 и «компульсивные симптомы»;  $r_s=0.20$ , p=0.5) и АО ( $r_s=0.26$ , p=0.1 и  $r_s=0.20$ , p=0.3), HMT ( $r_s=0.10$ , p=0.4 и  $r_s=0.09$ , p=0.6) не выявлено.

Патологическое переедание и эмоциональные нарушения у пациентов с ожирением рассматриваются как компенсация ниженной активности дофамина [53]. В нашем исследовании у мальчиков с МО зарегистрирована прямая сильная корреляция уровней дофамина с показателями CBCL по шкалам: тревожно-депрессивной симптоматики ( $\mathbf{r}_s=0,84,\ p=0,004$ ); отчужденности ( $\mathbf{r}_s=0,94,\ p=0,0001$ ); нарушения сна ( $\mathbf{r}_s=0,93,\ p=0,0001$ ); дефицита внимания и импульсивности ( $\mathbf{r}_s=0,76,\ p=0,02$ ); СДВГ ( $\mathbf{r}_s=0,74,\ p=0,02$ ) в отличие от сверстников с АО и HMT (таблица 5.5).

Таблица 5.5. — Показатели корреляции Спирмена  $(r_s)$  между уровнями дофамина и показателями шкал по опроснику CBCL у мальчиков с ожирением и нормальной массой тела, n=35

Поморожать мумето		Группа	
Показатель, шкала	AO	MO	HMT
Тревожно- депрессивная симптоматика	$r_s = 0.032;$ p = 0.9	$r_s = 0.84;$ p = 0.004	$r_s = -0.10;$ p = 0.8
Отчужденность	$r_s = 0.10;$	$r_s = 0.94;$	$r_s = -0.30;$
	p = 0.7	p = 0.0001	p = 0.5
Нарушение сна	$r_s = 0.09;$	$r_s = 0.93;$	$r_s = 0.02;$
	p = 0.7	p = 0.0001	p = 0.9
Дефицит внимания	$r_s = 0.09;$	$r_s = 0.79;$	$r_s = -0.20;$
	p = 0.8	p = 0.01	p = 0.5
Дефицит внимания и импульсивности	$r_s = 0.10;$	$r_s = 0.76;$	$r_s = -0.07;$
	p = 0.7	p = 0.02	p = 0.9
СДВГ	$r_s = 0.80;$	$r_s = 0.74;$	$r_s = -0.10;$
	p = 0.8	p = 0.02	p = 0.8

Достоверной корреляции показателей дофамина и данных психологического опросника CBCL у девочек с AO и MO не установлено (таблица 5.6).

Таблица 5.6. — Показатели корреляции Спирмена  $(r_s)$  между уровнями дофамина и показателями шкал по опроснику CBCL у девочек с ожирением и нормальной массой тела, n=48

Панадана		Группа	
Показатель, шкала	AO	MO	HMT
Тревожно- депрессивная симптоматика	$r_s = 0.39;$ p = 0.08	$r_s = -0.30;$ p = 0.3	$r_s = -0.20;$ p = 0.5
Отчужденность	$r_s = -0.40;$	$r_s = -0.20;$	$r_s = -0.70;$
	p = 0.06	p = 0.5	p = 0.001
Нарушение сна	$r_s = -0.05;$	$r_s = 0.10;$	$r_s = -0.07;$
	p = 0.8	p = 0.7	p = 0.8
Дефицит внимания	$r_s = -0.40;$	$r_s = -0.30;$	$r_s = -0.40;$
	p = 0.06	p = 0.3	p = 0.06
Дефицит внимания и импульсивности	$r_s = -0.30;$	$r_s = -0.40;$	$r_s = -0.50;$
	p = 0.2	p = 0.2	p = 0.06
СДВГ	$r_s = -0.30;$	$r_s = -0.40;$	$r_s = -0.40;$
	p = 0.1	p = 0.2	p = 0.07

Нами проанализированы результаты анкетирования по скрининговой шкале депрессии у подростков DSRS; 146 детей с ожирением (ИМТ 33,4±4,7 кг/м²; возраст 14,6±1,9 года) и 247 — с НМТ (ИМТ 18,7±2,4 кг/м²; р = 0,0001; возраст 14,96±1,6 года, р = 0,6). Установлено отсутствие признаков депрессии у большинства обследованных: в группе ожирения (мальчики 77,3 %, n = 57; девочки 59,2 %, n = 43) и НМТ (мальчики 88,5 %, n = 81, девочки 75,9 %, n = 118).

Оценка выраженности депрессивной симптоматики с использованием шкалы для самозаполнения DSRS показала, что признаки депрессии по градации «есть» или «сомнительная» чаще зарегистрированы в группе ожирения (мальчики 22,7 %, n = 17;  $\chi^2$  = 116,65, p = 0,0001; девочки 40,8 %, n = 29) в сравнении с детьми с HMT (мальчики 11,5 %, n = 10; девочки 24,1 %, n = 38;  $\chi^2$  = 79,24, p = 0,0001).

Нами не установлено зависимости наличия депрессии от ИМТ у под-ростков с ожирением (F = 1,997; p = 0,67) (рисунок 5.2).

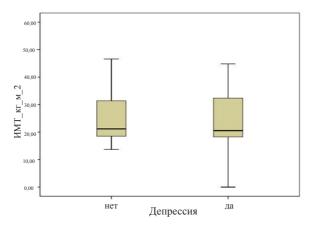


Рисунок 5.2. — Зависимость депрессии от показателей ИМТ в группе детей с ожирением

В нашем исследовании выявлены половые различия в выраженности психоэмоциональных нарушений. У девочек с ожирением (p<0,05) зарегистрировано достоверное увеличение частоты признаков депрессии (рисунок 5.3).

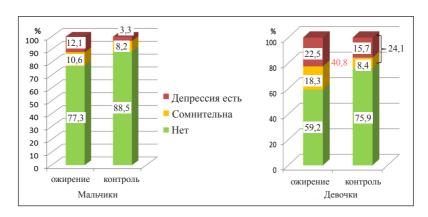


Рисунок 5.3. — Показатели депрессии по градации «нет», «есть» или «сомнительная» опросника DSRS у мальчиков и девочек

Полученные данные совпадают с результатами работы S. Cortese (2009), в которой у девочек с избытком массы тела отмечен

более высокий уровень признаков депрессивной симптоматики по сравнению со сверстницами [160]. По данным ряда исследований, половые различия распространенности депрессивных симптомов становятся более выраженными в пубертате. Так, при обследовании когорты 1655 подростков в возрасте 11–15 лет подтверждено более значимое влияние ИМТ на развитие депрессии у девочек (общий эффект = 0,27, p<0,05) относительно мальчиков (общий эффект = 0,15, p<0,05) [220]. В исследовании А. Keddie (2011) было зарегистрировано 4-кратное превышение депрессивных симптомов среди молодых женщин с ИМТ более 40 кг/м² по сравнению с пациентками, имеющими ИМТ 18,5 и 24,9 кг/м². У мужчин не установлено аналогичной взаимосвязи между показателями ИМТ или окружности талии и эмоциональными нарушениями [49].

В исследовании De Wit et al. (2009) подтверждена связь ожирения и депрессии (в виде U-образной кривой) на большой выборке пациентов. Автор выявил и наличие половых различий в распространенности эмоциональных нарушений при детском ожирении [158]. В других работах зависимость графически выглядит как линейная (положительная или отрицательная). А. Dragan et al. (2007) и McElroy et al. (2004) определили, что чем больше ИМТ, тем выше уровень депрессии у детей [157, 221]. Выраженность психоэмоциональных расстройств зависит от пола. У мальчиков более высокий ИМТ способствует развитию тяжелых форм, в то время как у девочек эта зависимость не всегда очевидна. С другой стороны, тяжелые формы депрессии могут явиться причиной дальнейшего нарастания массы тела ребенка с развитием морбидных форм ожирения.

## 5.4. Феномен компульсивного передания у детей с ожирением

Оценка феномена КП проведена нами по результатам диагностического опросника компульсивного переедания ChEDE-Q (Children Eating Disorder Examination — Questionnaire), заполненного родителями 128 детей с ожирением и 31 — с HMT [149]. У детей с ожирением установлено наличие феномена КП в сравнении с HMT (сумма баллов Ме (LQ; UQ) 4,0 (1,0; 6,0) vs 1,0 (0; 1,0)) по критериям: употребляет пищу в отсутствии чувства голода (U = 1057,5; p = 0,0001), отсутствует контроль над едой (U = 1204,0; p = 0,0001), еда во время отрицательных переживаний (U = 1237,5; p = 0,0001), еда как вознаграждение (U = 1437,5; p = 0,007), еда тайком и/или сокрытие пищи (U = 1455,0; p = 0,009).

Результаты дисперсионного анализа зависимости (ANOVA) феномена КП от других эмоциональных нарушений свидетельствовали о достоверной связи компульсивных симптомов по шкалам общих психи-

ческих и поведенческих расстройств опросника CBCL (F = 4,15; p = 0,0001) с наличием депрессии у детей с ожирением в сравнении с HMT (F = 2,63; p = 0,058).

По нашим данным, выраженность КП у детей с ожирением не была связана с возрастом обследованных (F = 0.874; p = 0.58).

У детей с ожирением выявлена положительная корреляционная связь между выраженностью КП и клиническими симптомами СДВГ (общий балл) ( $r_s=0,56$ ; p=0,01); дефицитом внимания ( $r_s=0,60$ ; p=0,001); гиперактивностью/импульсивностью ( $r_s=0,55$ ; p=0,001); тревожно-депрессивной симптоматикой ( $r_s=0,57$ ; p=0,001); симптомами отчужденности ( $r_s=0,57$ ; p=0,001). Установлено отсутствие взаимосвязи КП с агрессивным поведением ( $r_s=0,18$ ; p=0,23), неврозами ( $r_s=0,08$ ; p=0,61).

Нами отмечены различия по полу и ИМТ по критериям КП. Так, у детей с МО установлено наличие феномена компульсивного переедания в сравнении с НМТ (сумма баллов (Me (LQ; UQ) 3,0 (1,0; 5,0) против 1,0 (0; 2,0) (U = 217,5; p = 0,002) по критериям: «употребляет пищу в отсутствии чувства голода» (U = 310,5; p = 0,001), «отсутствует контроль над едой» (U = 404,5; p = 0,03), «еда во время отрицательных переживаний» (U = 334,0; p = 0,001).

При разделении детей по полу установлены значимые различия по критерию КП «использует очистительные приемы: рвота, очистительные клизмы» у девочек с MO по сравнению с AO (U = 293.5; p = 0.02).

Основой феномена КП является нарушенная дофаминергическая актив-ность [53]. В нашей работе только у мальчиков с МО зарегистрированы прямые сильные корреляции между уровнями дофамина, суммой баллов ( $\mathbf{r}_s=0.96$ ,  $\mathbf{p}=0.0001$ ) и критерием феномена КП «еда во время отрицательных переживаний» ( $\mathbf{r}_s=0.87$ ,  $\mathbf{p}=0.005$ ) в отличие от сверстников с АО и НМ (таблица 5.7) и девочек с ожирением (АО, МО) и НМТ (таблица 5.8) [222].

Таблица 5.7. — Показатели корреляции Спирмена  $(r_s)$  между уровнями дофамина и критериями компульсивного переедания у мальчиков с ожирением и нормальной массой тела, n=37

Поположн		Группа	
Параметр	AO	MO	HMT
Сумма баллов КП	$r_s = -0.34;$ p = 0.2	$r_s = 0.96;$ p = 0.0001	$r_s = 0.80;$ p = 0.3
Еда во время отрицательных переживаний	$r_s = -0.03;$ p = 0.9	$r_s = 0.87;$ p = 0.005	$r_s = 0.80;$ p = 0.3

Таблица 5.8. — Показатели корреляции Спирмена  $(r_s)$  между уровнями дофамина с критериями компульсивного переедания у девочек с ожирением и нормальной массой тела, n=36

Попомотр		Группа	
Параметр	AO	MO	HMT
Сумма баллов КП	$r_s = 0.18;$ p = 0.9	$r_s = -0.28;$ p = 0.4	$r_s = 0.30;$ p = 0.7
Еда во время отрицательных переживаний	$r_s = 0.09;$ p = 0.7	$r_s = -0.09;$ p = 0.8	$r_s = 0.45;$ p = 0.6

У детей с МО выявлена достоверная взаимосвязь опросника СВСL и КП по критериям: отсутствует контроль над едой и эмоциональная реактивность ( $\mathbf{r}_s=0,44;\ \mathbf{p}=0,01$ ), тревожность-депрессия ( $\mathbf{r}_s=0,52;\ \mathbf{p}=0,002$ ), отчужденность ( $\mathbf{r}_s=0,42;\ \mathbf{p}=0,02$ ), проблемы с вниманием ( $\mathbf{r}_s=0,43;\ \mathbf{p}=0,01$ ), гиперактивность/импульсивность ( $\mathbf{r}_s=0,43;\ \mathbf{p}=0,02$ ), синдром дефицита внимания и гиперактивности ( $\mathbf{r}_s=0,43;\ \mathbf{p}=0,01$ ); еда как вознаграждение и гиперактивность/импульсивность ( $\mathbf{r}_s=0,40;\ \mathbf{p}=0,02$ ), синдром дефицита внимания и гиперактивности ( $\mathbf{r}_s=0,40;\ \mathbf{p}=0,02$ ); еда тайком (сокрытие пищи) и тревожность-депрессия ( $\mathbf{r}_s=0,40;\ \mathbf{p}=0,02$ ).

У пациентов с АО установлены значимые корреляции шкал опросника CBCL и критериев КП: отсутствует контроль над едой и проблемы с вниманием ( $\mathbf{r}_s=0,44;\ p=0,0001$ ), гиперактивность/импульсивность ( $\mathbf{r}_s=0,42;\ p=0,0001$ ). При этом достоверных связей показателей шкал опросника CBCL и критериев КП у детей с НМ в нашем исследовании не отмечено.

В литературе описаны влияния полиморфных генотипов генов СОМТ, МАОА, SLC6A4 на биодеградацию нейротрансмиттеров, их действие на клетки-мишени, что может приводить к эмоциональным нарушениям и развитию морбидного ожирения [106, 107, 116]. Мы проанализировали связи между данными полиморфизмами и выраженностью патологического передания. В исследуемой выборке сумма баллов по опроснику КП ChBED была достоверно выше у мальчиков с МО при генотипе 3-3 гена МАОА (сумма баллов Ме [LQ; UQ] 4,0 [2,5; 4,0]) в сравнении с генотипом 4-4 (2,0 [1,0; 2,3] (U = 2,5; p = 0,04). Критерий «соматические жалобы» по шкалам СВСL был более выражен у мальчиков с морбидным ожирением, имеющих генотип МАОА 3-3 (сумма баллов Ме [LQ; UQ] 2,5 [1,3; 3,0]) по сравнению со сверстниками с генотипами 3-4 и 4-4 (U = 3,5; p = 0,03). При оценке связи полиморфизма гена МАОА

и данных CBCL у девочек с морбидным ожирением установлены различия по критерию «нарушение сна» при наличии 3-3 генотипа (сумма баллов Me [LQ; UQ] 3,5 [3,0; 3,4]) по сравнению с генотипами 3-4 и 4-4 (1,0 [0,0;2,0] (U = 0,5; p = 0,04) [222].

При АО патологическое передание было установлено у детей при наличии генотипа АА гена СОМТ (сумма баллов Me [LQ; UQ] 5,0 [3,0; 7,0] в отличие от пациентов с генотипом GA (2,0 [1,0; 5,0] (U = 22,0, p = 0,04). Достоверных различий суммы баллов опросника КП между АА и GG генотипами гена СОМТ выявлено не было (U = 85,5, p = 0,3). У детей с МО мы не зарегистрировали различия выраженности феномена компульсивного переедания в зависимости от генотипа гена СОМТ.

Критерий КП «еда как вознаграждение» выявлен у пациентов с АО только при наличии генотипа АА гена СОМТ (p=0.03). В группе АО отмечено достоверное различие по критерию КП «еда во время отрицательных переживаний» у мальчиков с генотипами GG (1,0 [0,25; 1,0] и АА (1,0 [0,25; 2,0] (U = 1,5; p=0.02) гена СОМТ.

Таким образом, эмоциональные изменения у пациентов с ожирением выражаются комплексом психических и поведенческих нарушений: наличием соматических жалоб, отчужденности, проблем с вниманием, гиперактивности, СДВГ; отклонением в пищевом поведении. В исследуемой выборке пациентов при экстремальной форме ожирения были наиболее выражены такие критерии КП, как «употребляет пищу в отсутствии чувства голода», «отсутствует контроль над едой», «еда во время отрицательных переживаний». Нами установлена взаимосвязь выраженности КП с симптомами СДВ у детей с ожирением.

#### ГЛАВА 6

#### ДЕТСКОЕ ОЖИРЕНИЕ И НАРУШЕНИЕ СНА

# 6.1. Общность нейроэндокринных механизмов развития ожирения и нарушения сна

Полноценный сон играет важную роль в регуляции энергетического баланса и гормонального статуса, лежащих в основе соматического и интеллектуального развития детей. Все большее внимание уделяется продолжительности сна как потенциально модифицируемому фактору риска, связанному с детским ожирением.

Сон — это сложный циклический процесс, который находится под влиянием нейроэндокринной системы и ЦНС. От качества сна зависит не только жизнедеятельность организма, но и продолжительность жизни. Адекватный сон обеспечивает процессы обучения, памяти, восстановления и развития мозга. За последнее столетие отмечено ежегодное сокращение продолжительности сна на 0,75 мин в следствие изменения образа жизни [223, 224]. Согласно результатам сследований американских авторов 35 % взрослых спят менее 7 ч/сут [225]. По данным Национальной организации изучения сна (National sleep foundation), недостаточная длительность сна (менее 8 ч для детей и 7 ч для подростков) зарегистрирована у 45 % детского населения США [225]. Хроническое недосыпание вызывает снижение иммунологической реактивности, повышение концентрации провоспалительных цитокинов крови. Нарушение сна часто является сопутствующей патологией при депрессии, кардиоваскулярной патологии, ожирении, сахарном диабете 1 и 2-го типа [223, 226]. По данным метаанализа, включавшего 45 работ, установлена достоверная взаимосвязь недостаточной продолжительности сна и повышения риска развития избыточной массы тела у взрослых и детей [226]. Отмечена ассоциация уменьшения продолжительности сна на 1 ч/сут с увеличением индекса массы тела на 0,35 кг/м<sup>2</sup>.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению роли сна в генезе детского ожирения, где ключевые позиции отводятся изменению секреции гормонов, регулирующих аппетит и энергетический баланс. Роль «биологических часов», ответственных за чередование состояний сна и бодрствования, выполняют супрахиазмальные ядра в гипоталамусе. Кроме них за хронобиологическую регуляцию отвечает эпифиз, секретирующий мелатонин. Импульсная секреция многих гормонов и нейромедиаторов имеет отчетливую суточную активность и тесно связана с определенными стадиями сна [227]. В норме циркадные ритмы

синхронизированы с 24-часовым циклом «сон-бодрствование», который является неотъемлемым регулятором клеточного метаболизма и аппетита, пищевого поведения, физической активности.

Нарушения физиологических механизмов, сопряженных с циклом «сон – бодрствование», приводят к увеличению потребления пищи [228]. В обзоре Chen (2008) предложена гипотеза о механизмах взаимосвязи сна и ожирения. Недостаточная продолжительность сна является причиной повышения ИМТ вследствие:

- развития усталости и снижения физической активности;
- увеличения потребления пищи в вечернее и ночное время;
- уменьшения ночной секреции соматотропного гормона и ингибирования процессов липолиза;
- снижения уровня лептина и повышения содержания грелина, что приводит к усилению аппетита [229].

Лептин и грелин оказывают противоположное влияние на гипоталамиче-ские центры голода и насыщения посредством взаимодействия с нейропептидами, контролирующими потребление пищи (нейропептид Ү, агути-подобный протеин, меланокортины и др.), тем самым регулируя массу тела. Уровень лептина в крови прямо коррелирует с массой жировой ткани. Его значения существенно повышены при ожирении, при этом формируется феномен лептинорезистентности. Концентрации лептина увеличиваются после еды и в ночное время, вызывая снижение аппетита. Одним из гормонов желудочно-кишечного тракта, стимулирующих аппетит, является грелин. Пиковая концентрация грелина определяется в плазме непосредственно перед едой и быстро падает после приема пищи. Грелин действует на уровне гипоталамуса, способствуя экспрессии нейропептида Y и орексигенных пептидов, препятствует продукции проопиомеланокортина/меланоцитостимулирующего гормона путем активации рецепторов гормона роста. Во время сна по сравнению с бодрствованием происходит повышение общего грелина с уменьшением соотношения общей и активной (ацилированной) форм. При смещении цикла «сон – бодрствование» у взрослых с нормальной массой тела отмечено снижение показателей лептинемии, повышение постпрандиальной гликемии и уровня инсулина, изменение суточного ритма секреции кортизола с более высокими пиками перед сном и после пробуждения [230]. Представляют интерес результаты работы К. Spiegel (2004), установившего достоверное снижение уровней ночной и повышение дневной концентрации грелина в исследованиях с депривацией сна на добровольцах с нормальной массой тела [231]. Автор предполагает, что выявленные изменения уровней гормона в течение суток способствуют повышению аппетита,

нарушению пищевого поведения и развитию ИзМТ и ожирения. В исследовании S. Taheri (2004) были получены аналогичные данные, подтвердившие повышение показателей грелина и снижение уровня лептина у пациентов с недостатком сна [232].

По мнению L. Aldabal (2011), существует прямая связь между уменьшением продолжительности сна и нейроэндокринно-иммунными взаимодействиями с активацией каскада цитокиновых реакций. Последствия острой и хронической недостаточности сна заключаются в усилении активности лимфоцитов с повышением продукции интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и мононуклеаров — фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) [233]. Инверсия секреции ИЛ-6 и ФНО-α (увеличение концентрации цитокинов днем, уменьшение — ночью) усугубляет нарушения продолжительности сна. Цитокины опосредуют эффекты ЦНС, активируя ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Возникающая секреция глюкокортикоидов действует как классическая отрицательная обратная связь по отношению к иммунной системе для подавления иммунного ответа. Усиление продукции цитокинов в комбинации с 24-часовой гиперкортизо-лемией способствует формированию дневной усталости и ночной бессонницы [234]. Уровни ИЛ-6, ФНО-а в крови непосредственно влияют на жировую ткань [233]. ФНО-а может инициировать развитие инсулинорезистентности, ингибируя фосфорилирование тирозина, рецептора инсулина и субстрата-1 рецептора инсулина. ФНО-α также снижает экспрессию гена ГЛЮТ-4 (транспортер глюкозы) в адипоцитах и миоцитах. ИЛ-6 увеличивает синтез триглицеридов в печени и снижает активность липопротеинлипазы в жировой ткани. Необходимо отметить, что многие клетки, кроме лимфоцитов, включая эндокринные, жировые и нейроны, также синтезируют цитокины, которые проявляют эффекты, независимые от иммуномодуляции. Примерами секретируемых адипоцитами цитокинов являются лептин и ΦΗΟ-α, оказывающие значимое влияние на метаболизм.

На сегодняшний день нуждается в изучении возможная связь нарушения сна и изменения уровней тиреоидных гормонов, участвующих в процессах липолиза и липогенеза. В исследовании L. Kessler (2010) показано, что у здоровых женщин частичная депривация сна до 5,5 ч в течение 2-х недель вызывала достоверное умеренное снижение показателей тиреотропного гормона и свободного тироксина [235]. Установлено нарушение импульсной секреции соматотропного гормона, оказывающего влияние на процесс липолиза при патологии сна [236].

В последнее десятилетие активно обсуждается роль гипоталамических пептидов — гипокретинов (орексины А и Б) в изменении взаимодействия «сон – энергетический баланс» [237, 238]. Основной функцией

гипокретинов является поддержание состояния бодрствования. Их эндогенный дефицит ведет к нарколепсии — диссомнии, проявляющейся нарушением цикла «сон – бодрствование» и неконтролируемым засыпанием. Депривация сна у животных сопровождается повышением концентраций гипокретинов в спинно-мозговой жидкости [239]. В гипоталамусе орексины активируют моноаминергические и холинергические нейроны, ответственные за бодрствование, оказывают реципрокное влияние на аркуатные ядра, регулирующие потребление пищи [240]. Аркуатные ядра находятся в тесной взаимосвязи с супрахиазмальными ядрами, контролирующими циркадный ритм потребления пищи. Кроме того, орексинсодержащие нейроны гипоталамуса связаны с дофаминергической системой и обладают восприимчивостью к периферическим сигналам насыщения (лептин и глюкоза). У животных эти взаимодействия обеспечивают режим бодрствования для поиска пищи. В исследовании на мышах показано, что орексинсодержащие нейроны влияют на энергетический баланс, являясь посредником адаптационного повышения возбуждения в ответ на голодание. Отмечена отрицательная взаимосвязь плазменных уровней орексина А и лептина и положительная — с показателями грелина [240, 241]. Установлено влияние орексинергической системы на симпатическую активность и нейроэндокринную систему. Так, в эксперименте внутрижелудочковое введение орексина стимулировало секрецию адренокортикотропного гормона и повышало в плазме концентрации кортизола [242]. Предполагается, что описанные изменения могут лежать в основе формирования ожирения при нарушении сна [243]. Выявлено, что у пациентов с нарколепсией наличие экстремально низких уровней орексинов было ассоциировано как с массой тела, так и с патологией сна [243]. По данным H. S. Ibrahim (2006), было отмечено достоверное уменьшение плазменных показателей орексина А у лиц с ожирением по сравнению с пациентами с НМТ [244]. Возможным механизмом, лежащим в основе данного феномена, является замедление основного обмена, снижение расхода энергии и уменьшение активности в дневное время, стимуляция аппетита на фоне гиперлептинемии и лептинорезистентности [245].

## 6.2. Детское ожирение и недостаток сна

Учитывая рост заболеваемости ожирением в детской популяции, все более актуальной становится проблема нарушений сна, часто сопутствующая этой эндокринопатии. В таблице представлены результаты исследований, посвященных взаимосвязи недостаточной продолжительности сна и детского ожирения (таблица 6.1) [246].

Таблица 6.1. — Результаты исследований, посвященные изучению связи «недостаток сна – масса тела» в детском возрасте

Total Control of the					
Автор, страна (год)	Выборка	Критерии ИзМТ/ ожирения	Критерии оценки сна, метод	Выводы	Другие факторы
Agras W. S., CIIIA (2004)	n = 150, дети с рождения до 9,5 лет	ИМТ >85-й центили	Длитель- ность, О	Отрицательная линейная связь (β -0,21) меньше на 30 мин	ИзМТ у родителей, темперамент ребенка, переедание, наличие дневного сна в возрасте 3-5 лет
Reilly J. J., Великобритания (2005)	n = 7758, дети 3-х лет	ИМТ ≥95-й центили	<12 ч, О	Просмотр телепередач >8 ч в неделю в 3 года, короткий сон (≤10,5 ч) в возрасте 3 года (ОR 1,45)	Пол, образование матери, чрезмерное потребление пици в возрасте 3 лет
Snell E. K., CIIIA (2007)	n = 2281, дети 3–12 лет	ИзМТ/ ожирение (ВОЗ, 1997)	9–10 ч, Д	<8 ч (OR -0,009), 8-9 ч (OR -0,014), 10-11 ч (OR -0,07), ≥11 ч (OR -0,171)	Пол, национальность, доход семьи, образование родителей
Von Kries R., Германия (2002)	n = 6862, дети 5–6 лет	ИзМТ ≥90, ожирение ≥95 центили	≤10 ч, O	≤10 ч (распространен- ность 14,5 %), 10,5−11,5 ч (10 %), >11,5 ч (7,4 %) отрицательная линей- ная связь ИМТ и коли- чества жировой ткани (биоэлектрический мипеданс)	Образование родителей, ИМТ родителей, масса тела при рождении, ИЗМТ в раннем детском возрасте, перекусы, длительность просмотра телепередач

Продолжение таблицы 6.1

-					
Автор, страна (год)	Выборка	Критерии ИзМТ/ ожирения	Критерии оценки сна, метод	Выводы	Другие факторы
Sekine M., Япония (2002)	n = 8941, дети 3-5 лет	Ожирение, ИзМТ (ВОЗ, 1997)	≥11 ч, O	<9 ч (OR 1,57) 9–10 ч (OR 1,34) 10–11 ч (OR 1,20)	Пол, возраст, ожирение родителей, физическая активность
Sekine M., Япония (2002)	n = 8274, деги 6–7 лет	Ожирение, ИзМТ (ВОЗ, 1997)	≥10 ч, O	<8 ч (ОК 2,87) 8—9 ч (ОК 1,89) 9—11 ч (ОК 1,49)	Пол, возраст, ожирение родителей, физическая активность, просмотр телепередач, наличие перекусов
Padez С., Португалия (2005)	n = 4511, деги 7–9 лет	Ожирение, ИзМТ (ВОЗ, 1997)	<9 ч, О	ИЗМТ 9–10 ч (ОR 0,46), ≥11 ч (ОR 0,44) Ожирение 9–10 ч (ОR 0,44), ≥11 ч (ОR 0,43)	Пол, возраст
Chaput J. Р., Канада (2006)	n = 422, дети 5–10 лет	Ожирение, ИзМТ (ВОЗ, 1997)	≥12 ч, O	8–10 ч (OR 3,45) 10,5–11,5 ч (OR 1,42)	Пол, возраст, ожирение родителей, образование родителей, доход семьи, отсутствие одного из родителей в семье, время просмотра телепередач, физические упражнения, продолжительность грудного вскармливания

Окончание таблицы 6.1

Авгор, страна (год)	Выборка	Критерии ИзМТ/ ожирения	Критерии оценки сна, метод	Выводы	Другие факторы
Locard E., Франция (1992)	n = 1031, деги 5–10 лет	Референтные значения z-score для ожирения (Франция)	≥12 ч, O	<10 4 (OR 4,9) 10–11 4 (OR 2,8) 11–12 4 (OR 2,0)	Ожирение у родителей
Hui L. L., Китай (2003)	n = 1031, дети 5 $-10$ лет	Ожирение ≥92 центили	<9 ч, О	9–11 ч (ОR 0,54) ≥11 ч (ОR 0,31)	Ожирение у родителей
Sung V., CIIIA (2011)	n = 133, дети 10–16,9 лет	z-критерии ИМТ Центра по контролю за заболеваниями (CDC)	Длитель- ность, О, А	Нет разницы между ответами на опросники родите-лей, детей, использовании акселерометра и ИМТ (β-0,03 до -0,01)	Возраст, пол, социально- экономический статус родителей
Hense S., Северная и Южная Ев- ропа (2011)	n = 7867, дети 2–9 лет	Критерии ожирения и ИзМТ Международной группы по изучению ожирения	<11 ч, О	Временно зависимая обратная взаимосвязь <9 ч (ОR 3,81), 10–11 ч (ОR 1,73). По регионам: <9 ч — достоверно Север Европы (ОR 1,7) НОг Европы (ОR 2,84)	Личностные, социальные, поведенческие, факторы окружающей среды; время просмотра телевидения, образование родителей, пищевые предпочтения, физическая активность, продолжительность физической активности

Примечание — О — опросник; I — дневник; I — интервью прование; A — акселерометр; OR — отношение шансов (odds ratio).

Ряд научных работ подтвердил ассоциацию между недостаточной длительностью сна и ИзМТ у детей [234, 247–249]. Выявлено, что телевизор или компьютер в комнате ребенка оказывают не только прямое (уменьшение физической активности, увеличение потребления пищи), но и опосредованное воздействие на продолжительность сна (сокращение его времени) [234].

На длительность сна также влияли время года, будние/выходные дни, присутствие в комнате братьев или сестер [248, 249]. Связь между длительностью сна и развитием детского ожирения можно представить в виде U-образной кривой, согласно которой минимальный риск формирования ИзМТ отмечается у подростков при 7-8-часовом ночном сне. У 5877 пациентов 10–19 лет выявлен более высокий риск формирования избыточной массы тела при продолжительности сна менее 7 ч/сут [233]. Сокращение или избыточное увеличение продолжительности сна достоверно повышает вероятность развития ожирения [250]. По результатам ряда работ выявлено увеличение на 40 % вероятности манифестации ожирения у детей, которые спали менее 11 ч/сут [226, 251]. В 3 раза возрастает риск развития ожирения у семилетних детей при длительности ночного сна менее 9 ч по сравнению со сверстниками, спавшими более 9 ч [248]. Аналогичные результаты получены в исследовании К. Spruyt (2011), показавшем увеличение в 3,45-4,9 раза вероятности формирования ИзМТ и ожирения у пациентов при продолжительности сна менее 8 ч по сравнению со сверстниками без нарушения сна [252].

Установлено отсутствие зависимости социально-экономических характеристик семьи, ИМТ матери, половой принадлежности ребенка и вероятности формирования ИзМТ у четырехлетних детей при продолжительности сна менее 10,5 ч [251].

У школьников отмечена линейная корреляция между продолжительностью сна и риском формирования ИзМТ: каждый дополнительный час сна снижал риск возникновения патологии на 9 % (отношение шансов (OR) = 0,91). При этом более высокий риск при недостатке сна был установлен у мальчиков (OR (мальчики) = 2,5; OR (девочки) = 1,24). По мнению X. Chen (2008), распространенность детского ожирения можно существенно уменьшить лагодаря увеличению длительности сна ребенка [229]. Так, по данным К. L. Knutson (2005), каждый дополнительный час сна уменьшал риск возникновения ожирения у 7–10-летних мальчиков [253]. Согласно результатам японских ученых более высокий риск развития ожирения зарегистрирован у детей, которые спали менее 8 ч/сут (OR (продолжительность сна 9–10 ч) = 1,49; OR (8–9 ч) = 1,89; OR (менее 8 ч) = 2,87) [254]. В крупном немецком исследовании (6862 дошкольника)

выявлена обратно пропорциональная зависимость продолжительности сна и вероятности развития ожирения. При 10-часовом сне риск формирования ожирения составил 5,4 %; при 10,5-11 ч сна — 2,8 %; 11,5 ч — 2,1 % [255]. Связь длительности сна с детским ожирением, показателями процентного содержания жира, толщиной кожной складки подтверждена в работе С. Padez (2009). Факторами риска хронической недостаточности сна у детей являлись низкий образовательный уровень родителей, просмотр телепередач, неадекватная физическая активность и малоподвижный образ жизни [256]. Выявлена обратно пропорциональная связь продолжительности сна и ИМТ, окружности талии (р = 0,003 и р = 0,006 соответственно) у детей младшего школьного возраста. Пациенты с продолжительностью ночного сна менее 9 ч/сут имели достоверно более высокий риск развития ИзМТ и ожирения в сравнении со сверстниками, спящими 10-10,9 ч (OR 1,29, 95 % ДИ 1,01-1,64, р = 0,045). Результаты проспективного наблюдения с рождения до 3 лет показали увеличение числа случаев ожирения и ИзМТ среди пациентов с длительностью сна менее 12 ч [233]. В работе Е. Touchette (2008) приведены данные обследования в декретивные сроки с 2,5 до 6 лет 1138 детей с анкетированием по продолжительности ночного сна [257]. Пациенты были разделены на группы с «персистирующей недостаточной продолжительностью сна» (сон менее 10 ч — 5,2 % детей), «увеличивающимся сном» (менее 10 ч в возрасте 29 мес. жизни, более 10 ч — после 41 мес. жизни — 4,7 %), «10-часовым персистирующим сном» (10 ч каждую ночь — 50,7%), «11-часовым персистирующим сном» (сон 11 ч — 39,4 %). В группе детей с «персистирующей недостаточной продолжительностью сна» отмечено увеличение в 4 раза риска формирования ожирения по сравнению с пациентами других групп [257]. В крупном австралийском исследовании, в котором приняли участие 3495 детей в возрасте 5-15 лет, средняя продолжительность ночного сна составила 9,5 ч (23,9 % обследованных спали менее 9 ч, 51,8 % — более 10 ч, 24,3 % — 9–10 ч). У пациентов дошкольного и младшего школьного возраста выявлена достоверная ассоциация между продолжительностью сна менее 9 часов и развитием ожирения. По результатам множественного регрессионного анализа связь между ИзМТ и недостатком сна была выявлена только у мальчиков (р = 0,001) [258]. Однако существенным недостатком такого методического подхода с применением опросников родителей являлись ошибки, связанные с восприятием слова «сон», которое нередко ассоциировали как «время, проведенное в постели». Данные анкетирования обязательно должны быть подкреплены документированными записями по времени отхода ко сну и подъем с постели, пробуждения, длительности сна. Для более точной диагностики продолжительности сна необходимо использовать акселерометр, фиксирующий время сна и бодрствования [237]. Так, по результатам опроса родителей, дети находились в постели в среднем 10,9 ч, в то время как длительность сна, зафиксированная с помощью акселерометра, составляла 10,1 ч [248]. В отдельных работах указывается на отсутствие связи недостаточной длительности сна и детского ожирения [259, 260]. Так, при обследовании 81000 детей в возрасте 6–17 лет, разделенных по полу, возрасту, расовой принадлежности, социально-экономическому и образовательному уровню родителей, не установлено ассоциации между продолжительностью сна и ИзМТ [259].

До настоящего времени научный поиск был направлен преимущественно на изучение продолжительности сна как фактора риска развития детского ожирения [261–263]. Но циркадность сна играет не менее важную роль в генезе ИзМТ [251, 262–264]. Результаты когортного исследования выявили, что при отсутствии значимой разницы в продолжительности сна в будние дни между группами детей в возрасте 4–10 лет с ожирением и нормальной массой тела пациенты с ожирением в выходные дни не только меньше спали, но и вариабельность их сна была выше, чем в будни, по сравнению со сверстниками без ожирения [252].

В ряде работ показана достоверная связь между продолжительностью сна и потреблением здоровой пищи (p=0,02): фруктов, овощей, супов, молочных и злаковых продуктов; отрицательная (p=0,001) — еды быстрого приготовления, сладких напитков и кондитерских изделий [265]. Одной из причин желания увеличить калорийность принимаемой пищи у пациента с выраженным нарушением сна являются нейрогормональные изменения, для которых характерно повышение уровня грелина и лептинорезистентности. По мнению А. V. Nedeltcheva (2010), недостаточная длительность сна снижает эффективность лечения ожирения при соблюдении всех диетических рекомендаций и увеличении физической активности [266].

Полноценный сон играет важную роль в регуляции энергетического обмена и процессов метаболизма. Импульсная секреция многих гормонов и нейромодуляторов имеет определенную суточную динамику и тесно связана со стадиями сна. Большинство эпидемиологических работ подтвердило ассоциацию между нарушениями сна и избыточной массой тела у детей. Все больше внимания уделяется продолжительности сна как потенциально модифицируемому фактору риска развития детского ожирения. Сегодня необходимо продолжение научных исследований для лучшего понимания факторов, связанных с лительностью сна и ожирением, до начала практических рекомендаций по изменению качества сна как средства борьбы с эпидемией ожирения среди детей.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детское ожирение — это динамический процесс, в котором эмоциональные, поведенческие и когнитивные функции организма ребенка взаимосвязаны. Монография посвящена рассмотрению темы ожирения с точки зрения общности нарушения регуляции аппетита и пищевого поведения, которое приводит к формированию избыточной массы тела в детском возрасте.

У детей с ожирением важно выделение психологических факторов-предикторов кратко- и долгосрочных рисков эмоциональных проблем, ассоциированных с низкой самооценкой и качеством жизни, неприятием собственного тела, высоким уровнем депрессии и суицидальных попыток. В настоящее время представляются перспективными комплексные клинические исследования посвященные изучению взаимосвязи эмоциональных нарушений и детского ожирения.

Синдром дефицита внимания/гиперактивности и феномен компульсивного переедания в детском возрасте часто являются сопутствующими расстройствами, которые ухудшают прогноз основного заболевания, запуская механизмы развития морбидного варианта ожирения и вызывая трудности в контроле массы тела, снижение эффективности программ по меньшению веса.

При написании работы авторы стремились выделить совокупность факторов риска (генетических, поведенческих, семейных и нейрогормональных) формирования избыточной массы тела и ожирения у детей; оценить роль генетического полиморфизма, определить группы высокого риска развития морбидной формы заболевания. При создании технологии лечения ожирения в будущем можно использовать опыт фармакологических и психотерапевтических вмешательств у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1. Беюл, Е. А. Ожирение / Е. А. Беюл, В. А. Оленева, В. А. Шатерников. М. : Медицина, 1986. 192 с.
- 2. Скугаревский, О. А. Нарушение пищевого поведения : монография / О. А. Скугаревский. Минск : БГМУ, 2007. 340 с.
- 3. Ожирение и нарушения липидного обмена : пер. с англ. / под ред. Г. М. Кроненберг [и др.]. – М. : Рид Элсивер, 2010. - 264 с.
- 4. Appetite control / K. Wynne [et al.] // J. Endocrinol. 2005. Vol. 184, № 2. P. 291-318.
- 5. Relationship of dopamine type 2 receptor binding potential with fasting neuroendocrine hormones and insulin sensitivity in human obesity / J. P. Dunn [et al.] // Diabetes Care. 2012. Vol. 35, № 5. P. 1105-1111.
- 6. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord / C. F. Elias [et al.] // Neuron. 1998. Vol. 21, № 6. P. 1375-1385.
- 7. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis / R. D. Cone [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2001. Vol. 25, suppl. 5. P. S63-S67.
- 8. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice / C. Broberger [et al.] // Procl. Natl. Acad. Sci. 1998. Vol. 95, № 25. P. 15043-15048.
- 9. Endocrinology of fat, metabolism, and appetite / R. L. Batterham [et al.] // Endocrinology: basic and clinical principles / eds. S. Melmed, P. M. Conn. NY.: Humana Press Inc.; Totowa, 2005. P. 375-390.
- 10. Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons / T. M. Hahn [et al.] // Nat. Neurosci. 1998. Vol. 1, № 4. P. 271-272.
- 11. Leptin stimulates neuropeptide Y and cocaine amphetamine-regulated transcript coexpressing neuronal activity in the dorsomedial hypothalamus in diet-induced obese mice / S. J. Lee [et al.] // J. Neurosci. -2013. Vol. 33,  $Nomegar{0}$  38. P. 15306-15317.
- 12. Limbic substrates of the effects of neuropeptide Y on intake of and motivation for palatable food / R. Pandit [et al.] // Obesity (Silver Spring). 2014. Vol. 22, № 5. P. 1216-1219.
- 13. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism / C. J. Billington [et al.] // Am. J. Physiol. 1991. Vol. 260,  $N_2$  2, pt. 2. P. R. 321-R327.

- 14. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats / M. Egawa [et al.] // Am. J. Physiol. -1991. Vol. 260, No. 2, pt. 2. -P. R. 328-R334.
- 15. Agouti gene-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis / C. Fekete [et al.] // Endocrinology. -2002. Vol. 143, N0 10. P. 3846-3853.
- 16. Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist / B. Borowsky [et al.] // Nat. Med. -2002. Vol. 8, N0 8. P. 825-830.
- 17. Alberto, C. O. Dopamine acts as a partial agonist for  $\alpha$ 2A adrenoceptor in melanin-concentrating hormone neurons / C. O. Alberto, R. B. Trask, M. Hirasawa // J. Neurosci. 2011. Vol. 31, N 29. P. 10671-10676.
- 18. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations / C. Lubrano-Berthelier [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003. Vol. 994. P. 49-57.
- 19. Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations / C. Lubrano-Berthelier [et al.] // Hum. Mol. Genetics. -2003. Vol. 12, N $\!\!\!\!$  2. P. 145-153.
- 20. Fan, W. Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system / W. Fan, K. L. Ellacott, I. G. Halatchev // Nat. Neurosci. -2004. -Vol. 7, N = 4. -P. 335-336.
- 21. Morrison, C. D. Neurobiology of nutrition and obesity / C. D. Morrison, H. R. Berthoud // Nutr. Rev. 2007. Vol. 65, № 12, pt. 1. P. 517-534.
- 22. Cummings, D. E. Gastrointestinal regulation of food intake / D. E.Cummings, J. Overduin // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117, № 1. P. 13-23.
- 23. Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects / G. J. Wang [et al.] // Neuroreport. -2002. -Vol. 13, No. 9. -P. 1151-1155.
- 24. Wren, A. M. Gut and hormones and obesity / A. M. Wren // Front. Horm. Res. -2008. Vol. 36. P. 165-181.
- 25. Leptin regulates dopamine responses to sustained stress in humans / P. R. Burghardt [et al.] // J. Neurosci. 2012. Vol. 32, № 44. P. 15369-15376.
- 26. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite / A. Abizaid [et al.] // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116, № 112. P. 3229-3239.
- 27. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior / I. S. Farooqi [et al.] // Science. 2007. Vol. 317, № 5843. P. 1355.

- 28. Ahima, R. S. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance / R. S. Ahima, M. A. Lazar // Mol. Endocrinol. -2008. Vol. 22,  $N_{2}$  5. P. 1023-1031.
- 29. Selective processing of food words during insulin-induced hypoglycemia in healthy humans / S. Brody [et al.] // Psychopharmacology (Berl). 2004. Vol. 173, № 1-2. P. 217-220.
- 30. Insulin affects the neuronal response in the medial temporal lobe in humans / M. Rotte [et al.] // Neuroendocrinology. 2005. Vol. 81, № 1. P. 49-55.
- 31. Processing of food stimuli is selectively enhanced during insulin-induced hypoglycemia in healthy men / B. Schultes [et al.] // Psychoneuroendocrinology. -2005. Vol. 30, N  $\underline{0}$  5. P. 496-504.
- 32. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction / J. C. Bruning [et al.] // Science. 2000. Vol. 289, № 5487. P. 2122-2125.
- 33. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? / K. Anthony [et al.] // Diabetes. -2006. -Vol. 55, Nole 11. -P. 2986-2992.
- 34. Lu, X. Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? / X. Y. Lu // Curr. Opin. Pharmacol. -2007. Vol. 7,  $N \ge 6. P. 648-652$ .
- 35. Olds, J. A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in threat brain / J. Olds // J. Comp. Physiol. Psychol. 1956. Vol. 49, № 3. P. 281-285.
- 36. Blum, K. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors / K. Blum, E. R. Braverman, J. M. Holder // J. Psychoactive Drugs. − 2000. − Vol. 32, № 11. − P. 1-112.
- 37. Емельянцева, Т. А. Гиперкинетические расстройства и компульсивное переедание при морбидном ожирении как проявление синдрома дефицита удовольствия у детей / Т. А. Емельянцева, А. В. Солнцева // Мед. новости. -2013. -№ 4. C. 10-13
- 38. Studies of Dopaminergic Genes in Reward Deficiency Syndrome (RDS) Subjects: Selecting Appropriate Phenotypes for Reward Dependence Behaviors / K. Blum [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. − 2011. − Vol. 8, № 12. − P. 4425-4459.
- 39. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis / J. M. Swanson [et al.] // J. Neuropsychol. Rev. -2007. Vol. 17, N0 1. P. 39-59.

- 40. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder / N. D. Volkow [et al.] // J. Arch. Gen. Psychiatry. − 2007. − Vol. 64, № 8. − P. 932-940.
- 41. Decaluwé, V. Binge eating in obese children and adolescents / V. Decaluwé, C. Braet, C. G. Fairburn // Int. J. Eat. Disord. 2003. Vol. 33, № 1. P. 78-84.
- 42. Binge eating disorder and the night-eating syndrome / A. J. Stunkard [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1996. Vol. 20, № 1. P. 1-6.
- 43. Hsu, L. K. Binge eating disorder in extremevobesity / L. K. Hsu // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2002. Vol. 26, № 10. P. 1298-1403.
- 44. Didie, E. R. Binge eating and psychological distress: is the degree of obesity a factor / E. R Didie, M. Fitzgibon // Eat. Behav. -2005. Vol. 6, N0 1. P. 35-41.
- 45. Raymond, N. C. Energy intake patterns in obese women with binge eating disorder / N. C. Raymond // Obes. Res. 2003. Vol. 11, № 7. P. 869-879.
- 46. Activation instead of blocking mesolimbic dopaminergic reward circuitry is a preferred modality in the long term treatment of reward deficiency syndrome (RDS): a commentary / K. Blum [et al.] // Theor. Biol. Med. Model.  $2008. \text{Vol. } 12, \, \text{N}_{\text{2}} \, 5. \text{P. } 24.$
- 47. Baik, J. H. Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors / J. H. Baik // BMB Rep. 2013. Vol. 46, № 11. P. 519-526.
- 48. Arias-Carrion, O. Dopamine, learning and reward-seeking behavior / O. Arias-Carrion, E. Poppll // Acta Neurobiol. 2007. Vol. 67, № 4. P. 481-488.
- 49. Keddie, A. M. Associations Between Severe Obesity and Depression: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006 / A. M. Keddie // Prev. Chronic Dis. -2011.-Vol.~8,  $N\!\!\!_{2}$  3. -P. A57.
- 50. Relationship of dopamine type 2 receptor binding potential with fasting neuroendocrine hormones and insulin sensitivity in human obesity / J. P. Dunn [et al.] // Diabetes Care. 2012. Vol. 35, № 5. P. 1105-1111.
- 51. Lower striatal dopamine D2/3 receptor availabilityin obese compared with non-obese subjects / B. A. Weijer [et al.] // EJNMMI Res.  $-2011.-Vol.\ 1$ , N1. P. 37.
- 52. Prolonged high fat diet reduces dopamine reuptakewithout altering DAT gene expression / J. J. Cone [et al.] // PLoS. One. 2013. Vol. 8, № 3. P. e58251.
- 53. Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder / G.-W. Wang [et al.] // Obesity (Silver Spring). 2011. Vol. 19, № 8. P. 1601-1608.

- 54. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology / N. D. Volkow [et al.] // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2008. Vol. 363, № 1507. P. 3109-3111.
- 55. Volkow, N. D. How can drug addiction help us understand obesity? / N. D. Volkow, R. A. Wise // Nat. Neurosci. 2005. Vol. 8, № 5. P. 555-560.
- 56. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in human / R. L. Batterham [et al.] // Nature. 2007. Vol. 450, № 7166. P. 106-109.
- 57. Rada, P. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell / P. Rada, N. M. Avena, B. G. Hoebel // Neuroscience. -2005. Vol. 134,  $\cancel{N}$  $_{2}$  3. P. 737-744.
- 58. Liang, N. C. Sham feeding corn oil increases accumbens dopamine in the rat / N. C. Liang, A. Hajnal, R. Norgren // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. -2006. Vol. 291, N 5. P. 1236-1239.
- 59. Avena, N. M. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake / N. M. Avena, P. Rada, B. G. Hoebel // Neurosci. Biobehav. Rev. − 2008. − Vol. 32, № 1. − P. 20-39.
- 60. Dopamine Receptors in Human Adipocytes: Expression and Functions / D. C. Borcherding [et al.] // PLoS One. 2011. Vol. 6, № 9. e25537.
- 61. Immunomodulatory effects mediated by dopamine / R. Arreola [et al.] // J. Immunol. Res. -2016. Vol. 2016. e3160486.
- 62. Fenu, S. A role for dopamine D1 receptors of the nucleus accumbens shell in conditioned taste aversion learning / S. Fenu, V. Bassareo, G. Di Chiara // J. Neurosci. − 2001. − Vol. 21, № 17. − P. 6897-6904.
- 63. Cooper, S. J. Dopaminergic control of food choice: contrasting effects of SKF 38393 and quinpirole on high-palatability food preference in the rat / S. J. Cooper, H. A. Al-Naser // Neuropharmacology. − 2006. − Vol. 50, № 8. − P. 953-963.
- 64. Wise, R. A. Role of brain dopamine in food reward and reinforcement/R. A. Wise // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2006. Vol. 361, № 1471. P. 1149-1158.
- 65. Dopamine receptors: from structure to function / C. Missale [et al.] // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78, № 1. P. 189-225.
- 66. The role of central dopamine D3 receptors in drug addiction: a review of pharmacological evidence / C. A. Heidbreder [et al.] // Brain. Res. Brain. Res. Rev. -2005. Vol. 49, N0 1. P. 77-105.
- 67. Oak, J. N. The dopamine D(4) receptor: one decade of research / J. N. Oak, J. Oldenhof, H. H. Van Tol // Eur. J. Pharmacol. -2000. Vol. 405, N 1-3. P. 303-327.

- 68. Reward deficiency syndrome (RDS): is there a solution? / K. Blum [et al.] // J. Alcohol. Drug. Depend. 2014. Vol. 2, № 1. P. 177-182.
- 69. Functional variation of the dopamine D2 receptor gene is associated with emotional control as well as brain activity and connectivity during emotion processing in humans / G. Blasi [et al.] // J. Neurosci. − 2009. − Vol. 29, № 47. − P. 14812-14819.
- 70. The Taq1a polymorphism of the dopamine D2 receptor gene a key for understanding relapse proneness into alcoholism? / K. J. Berglund [et al.] // J. Subst. Abuse Alcohol. 2016. Vol. 4, N 1. P. 1042-1046.
- 71. Jonkman, S. Differential roles of the dorsolateral and midlateral striatum in punished cocaine seeking / S. Jonkman, Y. Pelloux, B. J. Everitt // J. Neurosci. 2012. Vol. 32, № 13. P. 4645-4650.
- 72. Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse. Vol. 1: Foundations of Understanding, Tobacco, Alcohol, Cannabinoids and Opioids / ed. by V. R. Preedy. London: Elsevier Inc, 2016. 1092 p.
- 73. Heber, D. Addictive Genes and the Relationship to Obesity and Inflammation / D. Heber, C. L. Carpenter // Mol. Neurobiol. -2011. Vol. 44,  $N \ge 2$ . P. 160-165.
- 74. Nutrigenomic targeting of carbohydrate craving behavior: Can we manage obesity and aberrant craving behaviors with neurochemical pathway manipulation by Immunological Compatible Substances (nutrients) using a Genetic Positioning System (GPS) map? / B. W. Downs [et al.] // Med. Hypotheses. 2009. Vol. 73, N 3. P. 427-434.
- 75. Sun, X. Small DRD2: Bridging the Genome and Ingestive Behavior / X. Sun, S. Luquet, M. Dana // Trend Cognit. Sci. 2017. Vol. 21, № 5. P. 372-384.
- 76. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4 / E. Stice [et al.] // Neuroimage. 2010. Vol. 50, № 4. P. 1618-1625.
- 77. Benton, D. A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? / D. Benton, H. A. Young // Int. J. Obes (Lond). -2016. Vol. 40, suppl. 1. P. 12-21.
- 78. Hypothalamic dopaminergic receptor expressions in anorexia of tumor-bearing rats / T. Sato [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001. Vol. 281, № 6. P. 1907-1916.
- 79. Expression of dopaminergic receptors in the hypothalamus of lean and obese Zucker rats and food intake / S. O. Fetissov [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. -2002. Vol. 283, N 4. P. 905-910.

- 80. Blocking dopamine D2 receptors by haloperidol curtails the beneficial impact of calorie restriction on the metabolic phenotype of high-fat diet induced obese mice / J. E. de Leeuw van Weenen [et al.] // J. Neuroendocrinol. − 2011. − Vol. 23, № 2. − P. 158-167.
- 81. McFarland, K. Haloperidol does not affect motivational processes in an operant runway model of food-seeking behavior / K. McFarland, A. Ettenberg // Behav. Neurosci. 1998. Vol. 112, № 3. P. 630-635.
- 82. Bina, K. G. Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice / K. G. Bina, A. H. Cincotta // Neuroendocrinology. − 2000. − Vol. 71, № 1. − P. 68-78.
- 83. Pothos, E. Restricted eating with weight loss selectively decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and alters dopamine response to amphetamine, morphine, and food intake / E. Pothos, I. Creese, B. Hoebel // J. Neurosci. -1995. Vol. 15, N 10. P. 6640-6650.
- 84. Palmiter, R. D. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? / R. D. Palmiter // Trend. Neurosci. 2007. Vol. 30, № 8. P. 375-381.
- 85. Berridge, K. C. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience / K. C. Berridge // Psychopharmacology (Berl). -2007. Vol. 191,  $\cancel{N}$ <sub>2</sub> 3. P. 391-431.
- 86. Rolls, E. T. Sensory processing in the brain related to the control of food intake / E. T. Rolls // Proc. Nutr. Soc. -2007. Vol. 66, N<sub>2</sub> 1. P. 96-112.
- 87. Craig, A. D. Interoception: the sense of the physiological condition of the body / A. D. Craig // Curr. Opin. Neurobiol. -2003. Vol. 13,  $\cancel{N}$  4. P. 500-505.
- 88. Hajnal, A. Taste pathways that mediate accumbens dopamine release by sapid sucrose / A. Hajnal, R. Norgren // Physiol. Behav. -2005. Vol. 84, No 3. P. 363-369.
- 89. Kuo, M. F. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine / M. F. Kuo, W. Paulus, M. A. Nitsche // Cereb. Cortex. 2008. Vol. 18, № 3. P. 648-651.
- 90. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors / N. D. Volkow [et al.] // Neuroimage. -2008. Vol. 42, N2 4. P. 1537-1543.
- 91. Rolls, E. T. Enhanced affective brain representations of chocolate in cravers vs. non-cravers / E. T. Rolls, C. McCabe // Eur. J. Neurosci. 2007. Vol. 26, № 4. P. 1067-1076.

- 92. Grabenhorst, F. How cognition modulates affective responses to taste and flavor: top-down influences on the orbitofrontal and pregenual cingulate cortices / F. Grabenhorst, E. T. Rolls, A. Bilderbeck // Cereb. Cortex. -2008.- Vol. 18, No 7. P. 1549-1559.
- 93. Cox, S. M. Learning to like: a role for human orbitofrontal cortex in conditioned reward / S. M. Cox, A. Andrade, I. S. Johnsrude // J. Neurosci. 2005. Vol. 25, № 10. P. 2733-2740.
- 94. Gallagher, M. Orbitofrontal cortex and representation of incentive value in associative learning / M. Gallagher, R. W. McMahan, G. Schoenbaum // J. Neurosci.  $-1999. Vol.\ 19,\ No.\ 15. P.\ 6610-6614.$
- 95. Machado, C. J. The effects of selective amygdala, orbital frontal cortex or hippocampal formation lesions on reward assessment in nonhuman primates / C. J. Machado, J. Bachevalier // Eur. J. Neurosci. -2007. Vol. 25, No. 9. P. 2885-2904.
- 96. Petrovich, G. D. Amygdala subsystems and control of feeding behavior by learned cues / G. D. Petrovich, M. Gallagher // Ann. N. Y. Acad. Sci. -2003. Vol. 985, N<sub>2</sub> 4. P. 251-262.
- 97. Small, D. M. Odor/taste integration and the perception of flavor / D. M. Small, J. Prescott // Exp. Brain. Res. -2005. Vol. 166, No 3-4. P. 345-357.
- 98. Images of desire: food-craving activation during fMRI / M. L. Pelchat [et al.] // Neuroimage. 2004. Vol. 23, № 4. P. 1486-1493.
- 99. Differences in response to food stimuli in a rat model of obesity: in-vivo assessment of brain glucose metabolism / P. K. Thanos [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). -2008. Vol. 32, Nomega 7. P. 1171-1179.
- 100. Tracy, A. L. The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity / A. L. Tracy, L. E. Jarrard, T. L. Davidson // Behav. Brain. Res. 2001. Vol. 127, № 1-2. P. 13-23.
- 101. Berridge, K. C. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? / K. C. Berridge, T. E. Robinson // Brain. Res. Brain. Res. Rev. 1998. Vol. 28, № 3. P. 309-369.
- 102. Activation of dopaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex by N-methyl-d-aspartate stimulation of the ventral hippocampus in rats / D. Peleg-Raibstein [et al.] // Neuroscience. -2005. Vol. 132, No. 1. P. 219-232.
- 103. Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain / G. J. Wang [et al.] // Neuroimage. 2008. Vol. 39, № 4. P. 1824-1831.
- 104. Persistence of abnormal neural responses to a meal in postobese individuals / A. Del Parigi [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. -2004. Vol. 28, N 3. P. 370-377.

- 105. Association between serotonin 5-HT-2c receptor gene (HTR2C) polymorphisms and obesity-and mental heath-related phenotypes in a large population-based cohort / K. S. Vimaleswaran [et al.] // Int. J. Obes. 2010. Vol. 34, N 6. P. 1028-1033.
- 106. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: a meta-analysis / R. Calati [et al.] // Int. J. Eat. Disord. -2011. Vol. 44, № 3. P. 191-199.
- 107. 5-HT2c (HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of Reward Dependence: Interaction with dopamine 4 receptor (D4RD) and dopamine D3 receptor (D3DR) polymorphisms / R. P. Ebstein [et al.] // Am. J. Med. Genet. 1997. Vol. 74, N = 1. P. 65-72.
- 108. Contribution of the functional 5-HTTLPR variant of the SLC6A4 gene to obesity risk in male adults / S. Sookoian [et al.] // Obesity (Silver Spring). 2008. Vol. 16, № 2. P. 488-491.
- 109. Kim, M. Impact of High Fat Diet-induced Obesity on the Plasma Levels of Monoamine Neurotransmitters in C57BL/6 Mice / M. Kim, S. Bal, K. M. Lim // Biomol. Therap. 2013. Vol. 21, № 6. P. 476-480.
- 110. Namkung, J. Peripheral serotonin: a new player in systemic energy homeostasis / J. Namkung, H. Kim, S. Park // Mol. Cells. -2015. Vol. 38, N 12. P. 1023-1028.
- 111. Association of central seroton in transporter availability and body mass index in healthy Europeans / S. Hesse [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol.  $-2014.-Vol.\ 24,\ N{\tiny 2}\ 8.-P.\ 1240-1247.$
- 112. The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity / E. Suviolahti [et al.] // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112, № 11. P. 1762-1772.
- 113. 5-HT2A receptor genepolymorphism is associated with food and alcohol intake in obesepeople / R. Aubert [et al/] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2000. Vol. 24, N $\!\!\!_{2}$ 7. P. 920-924.
- 114. The expression of platelet serotonin transporter (SERT) in human obesity / G. Giannaccini [et al.] // BMC Neuroscience. -2013. Vol. 18, N 14. P. 128.
- 115. A Western diet increases serotonin availability in rat small intestine / R. L. Bertrand [et al.] // Endocrinology. 2011. Vol. 152, № 1. P. 36-47.
- 116. Obesity is associated with genetic variants that alter dopamine availability / A. C. Need [et al.] // Ann. Hum. Genet. -2006. Vol. 70, N3. P. 293-303.
- 117. Association of polymorphisms in 5-HTT (SLC6A4) and MAOA genes with measures of obesity in young adults of Portuguese origin / H. Dias [et al.] // Arch. Physiol. Biochem. -2016. Vol. 122, N0 1. P. 8-13.

- 118. Human catechol O-methyltransferase genetic variation: gene resequencing and functional characterization of variant allozymes / A. J. Shield [et al.] // Mol. Psychiatry. 2004. Vol. 9, № 2. P. 151-160.
- 119. Association of MAOA and COMT gene polymorphisms with palatable food intake in children / A. C. Galvão [et al.] // J. Nutr. Biochem. 2012. Vol. 23, No. 3. P. 272-277.
- 120. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression / S. Fuke [et al.] // Pharmacogenomics J. -2001. Vol. 1, N 2. P. 152-156.
- 121. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system / J. C. Dreher [et al.] // PNAS USA. 2009. Vol. 106, № 2. P. 617-622.
- 122. Agurs-Collins, T. Dopamine polymorphisms and depressive symptoms predict foods intake. Results from a nationally representative sample / T. Agurs-Collins, B. F. Fuemmeler // Appetite. −2011. − Vol. 57, № 2. − P. 339-348.
- 123. Ritchie, T. Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics / T. Ritchie, E. P. Noble // Neurochem. Res. 2003. Vol. 28, № 1. P. 73-82.
- 124. Dopamine D2 receptors and transporters in type 1 and 2 alcoholics measured with human whole hemisphere autoradiography / E. Tupala [et al.] // Human Brain Mapping.  $-2003. Vol.\ 20$ , No. 2.  $-P.\ 91-102$ .
- 125. The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia / C. Dubertret [et al.] // Schizophr. Res. -2004. Vol. 67, N 1. P. 75-85.
- 126. Dopamine Genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and Executive Function: Their Interaction with Obesity / M. Ariza [et al.] // PLoS ONE. -2012. Vol. 7, N $\!\!\!$  7. e41482.
- 127. The dopamine D2 receptor (DRD2) as a major gene in obesity and height / D. E. Comings [et al.] // Biochem. Med. Metab. Biol. 1993. Vol. 50, N = 2. P. 176-185.
- 128. D2 dopamine receptor gene and obesity / E. P. Noble [et al.] // Int. J. Eat. Disord. -1994. Vol. 15, Note 20.05 217.
- 129. Genetic variants of the human obesity (OB) gene: association with body mass index in young women, psychiatric symptoms, and interaction with the dopamine D2 receptor (DRD2) gene / D. E. Comings [et al.] // Mol. Psychiatry. -1996. Vol. 1, N 4. P. 325-335.
- 130. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report / K. Blum [et al.] // Pharmacogenetics. -1996. -Vol. 6, N = 4. -P. 297-305.

- 131. Variant alleles of the D2 dopamine receptor gene and obesity / M. R. Spitz [et al.] // Nutr. Res. 2000. Vol. 20, № 3. P. 371-380.
- 132. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele / E. Stice [et al.] // Science. -2008. Vol. 17,  $N_{\odot}$  322. P. 449-452.
- 133. LG839: anti-obesity effects and polymorphic gene correlates of reward deficiency syndrome / K. Blum [et al.] // J. Adv. Ther. -2008. Vol. 25,  $N_{\odot}$  9. P. 894-913.
- 134. Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: a case-control study of binge eating disorder / C. Davis [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 32, № 3. P. 620-628.
- 135. Hamdi, A. Decreased striatal D2 dopamine receptors in obese Zucker rats: changes during aging / A. Hamdi, J. Porter, C. Prasad // Brain Res. 1992. Vol. 589, № 2. P. 338-340.
- 136. Солнцева, А. В. Генетические аспекты в понимании феномена компульсивного переедания у детей с ожирением / А. В. Солнцева, Т. А. Емельянцева, Е. А. Аксенова // Мед. новости. 2013. № 10. С. 31-33.
- 137. Leptin: Regulation and Clinical Applications / ed. by S. Dagogo-Jack. Switzerland : Springer Int Pub., 2015. 281 p.
- 138. Friedman, J. M. Leptin Regulates Adipose Tissue Mass / J. M. Friedman // Keio J. Med. 2011. Vol. 60,  $N\!\!\!$  1. P. 1-9.
- 139. Modulation of cue-induced firing of ventral tegmental area dopamine neurons by leptin and ghrelin / G. van der Plasse [et al.] // Int. J. Obes. -2015. Vol. 39, Nole 12. P. 1742-1749.
- 140. Leptin and insulin signaling in dopaminergic neurons: relationship between energy balance and reward system / D. V. Khanh [et al.] // Front Psychol. -2014. Vol. 5. P. 846-852.
- 141. Интенсивность метаболических и гормональных процессов после активации дофаминовых рецепторов при моделировании ожирения / Л. С. Вязова [и др.] // Изв. НАН Беларуси. Сер. мед. наук. − 2015. − № 2. − С. 10-19.
- 142. The crosstalks between adipokines and catecholamines / A. Than [et al.] // Mol. Cell Endocrinol. 2011. Vol. 332, № 1-2. P. 261-270.
- 143. Роль генетического полиморфизма TaqIA гена дофаминового рецептора 2 типа, уровня дофамина и лептина крови в формировании разных форм ожирения у детей / Л. С. Вязова [и др.] // Укр. журн. дітячоі ендкрінологіі. -2018. № 1. С. 13-20.
- 144. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016 / C. M. Hales [et al.] // NCHS Data Brief. 2017. Vol. 288, № 10. P. 1-8.

- 145. Reeves, G. M. Childhood Obesity and Depression: Connection between these Growing Problems in Growing Children / G. M. Reeves, T. T. Postolache, S. Snitker // Int. J. Child Health Hum. Dev: IJCHD. -2008. Vol. 1, No 2. P. 103-114.
- 146. Marmorstein, N. R. Obesity and depression in adolescence and beyond: Reciprocal risks / N. R. Marmorstein, W. G. Iacono, L. Legrand // Int. J. Obes. -2014. Vol. 38, N0 7. P. 906-911.
- 147. Blum, K. Dopamine and glucose, obesity, and reward deficiency syndrome / K. Blum, P. K. Thanos, M. S. Gold // Front. Psychol. 2014. Vol. 17, N 5. P. 919.
- 148. Dunlop, B. W. The role of dopamine in the pathophysiology of depression / B. W. Dunlop, C. B. Nemeroff // Arch. Gen. Psychiatry. 2007. Vol. 64, № 3. P. 327-337.
- 149. Солнцева, А. В. Метод скрининговой диагностики эмоциональных нарушений у детей с ожирением : инструкция по применению / А. В. Солнцева, Т. А. Емельянцева, А. В. Сукало. Минск : РНПЦ ПЗ ; БГМУ, 2014. 9 с.
- 150. Tiggemann, M. Body image across the adult life span: stability and change / M. Tiggemann // Body Image. -2004. Vol 1, N0 1. P. 29-41.
- 151. Flotnes, I. S. Norwegian adolescents, physical activity and mental health: The Young-HUNT study / I. S. Flotnes // Norsk Epidemiol. -2011. Vol. 20, No. 2. P. 153-161.
- 152. Is obesity a risk factor for psychopathology among adolescents? / S. Erermis [et al.] // Ped. Int. 2004. Vol. 46, № 3. P. 296-301.
- 153. Obesity and mental illness in a representative sample of young women / E. S. Becker [et al.] // Int. J. Obes. 2001. Vol. 25, № 1. P. 5-9.
- 154. Baumeister, H. Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands / H. Baumeister, M. Harter // Int. J. Obes. 2007. Vol. 31, N 7. P. 1155-1164.
- 155. Richardson, L. P. Associations between depressive symptoms and obesity during puberty / L. P. Richardson // Gen. Hosp. Psychiatry. 2006. Vol. 28, № 4. P. 313-320.
- 156. Halbrech, U. Atypical depression, somatic depression and anxious depression in women: are they gender-preferred phenotypes? / U. Halbrech, L. S. Kahn / J. Affect. Disord. 2007. Vol. 102, № 1-3. P. 245-258.
- 157. Dragan, A. Relation between body mass index and depression: a structural equation modeling approach / A. Dragan, N. Akhtar-Danesh // Med. Res. Methodol. 2007. Vol. 17, № 7. P. 252-259.\
- 158. Depression and body mass index, a u-shaped association / L. M. de Wit [et al.] // BMC Public Health. 2009. Vol. 13, № 9. P. 14.

- 159. Are mood disorders and obesity relater? A review for the mental health professional / S. L. McElroy [et al.] // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65, № 5. P. 634-651.
- 160. The relationship between body size and depression symptoms in adolescents / S. Cortese [et al.] // J. Pediatr. 2009. Vol. 154, № 1. P. 86-90.
- 161. Goodman, E. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity / E. Goodman, R. C. Whitaker // Pediatrics. -2002. Vol. 110, No 3. P. 497-504.
- 162. Food restriction markedly increases dopamine D2 receptor (D2R) in a rat model of obesity as assessed with in-vivo muPET imaging ([11C] raclopride) and in-vitro ([3H] spiperone) autoradiography / P. K. Thanos [et al.] // Synapse. -2008.-Vol. 62, No 1. -P. 50-61.
- 163. Carr, K. D. Chronic food restriction: enhancing effects on drug reward and striatal cell signaling / K. D. Carr // Physiol. Behav. 2007. Vol. 91, № 5. P. 459-472.
- 164. Martin, B. Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging / B. Martin, M. P. Mattson, S. Maudsley // Ageing. Res. Rev. 2006. Vol. 5, № 3. P. 332-353.
- 165. Endurance training effects on striatal D2 dopamine receptor binding and striatal dopamine metabolite levels / P. G. MacRae [et al.] // Neurosci. Lett. 1987. Vol. 79, № 1-2. P 138-144.
- 166. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats *in vivo* / J. Farmer [et al.] // Neuroscience. 2004. Vol. 124, № 1. P. 71-79.
- 167. Resting energy expenditure in reduced-obese subjects in the National Weight Control Registry / H. R. Wyatt [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. 1999. Vol. 69, № 6. P. 1189-1193.
- 168. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes / H. Pijl [et al.] // Diabetes Care. 2000. Vol. 23, № 8. P. 1154-1161.
- 169. Meier, A. H. Timed bromocriptine administration reduces body fat stores in obese subjects and hyperglycemia in type II diabetics / A. H. Meier, A. H. Cincotta, W. C. Lovell // Experientia. 1992. Vol. 48, № 3. P. 248-253.
- 170. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes / J. M. Gaziano [et al.] // Diabetes Care. 2010. Vol. 33, № 7. P 1503-1508.
- 171. Bray, G. A. Current and potential drugs for treatment of obesity / G. A. Bray, F. L. Greenway // Endocr. Rev. 1999. Vol. 20, № 6. P. 805-875.
- 172. Serotoninergic influence of the developing of obesity in children / O. Zagrebaeva [et al.] // 18th Eur. Congr. of Endocrinology: abstracts, 28-31 May 2016, Munich, Germany. Munich, 2016. Vol. 41. P. E798.

- 173. Obesity, whole blood serotonin and sex differences in healthy volunteers / S. Hodge [et al.] // Obes. Facts. 2012. Vol. 5, № 3. P. 399-407.
- 174. Perry, B. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. Nutrition and Diabetes / B. Perry, Y. Wang // Nutr. Diabetes.  $2012. N_{\odot} 2. P. E26.$
- 175. Sohn, J. W. Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism / J. W. Sohn, J. K. Elmquist, K. W. Williams // Trend. Neurosci. 2013. Vol. 36, N 9. P. 504-512.
- 176. Kirilly, E. Antidepressants, stressors and the serotonin 1A receptor / E. Kirilly, X. Gonda, G. Bagdy // Neuropsychopharmacol. Hung. -2015. Vol. 17, N 2. P. 81-89.
- 177. Polymorphisms of serotonin receptor 2A and 2C genes and COMT in relation to obesity and type 2 diabetes / S. I. Kring [et al.] // PLoS. One. 2009. –Vol. 4,  $N_2$  8. e6696.
- 178. De Neve, J. E. Functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene is associated with subjective well-being: evidence from a US nationally representative sample / J. E. De Neve // J. Hum. Genet. 2011. Vol. 56, N 6. P. 456-459.
- 179. Солнцева, А. В. Роль полиморфизма генов катехол-Ометилтрансферазы, моноаминооксидазы А, транспортера серотонина в развитии морбидного ожирения у детей / А. В. Солнцева, О. Ю. Загребаева, Е. А. Аксенова // Укр. журн. дітячої ендкрінології. 2017. № 1. С. 13-19.
- 180. A novel SNP in COMT is associated with alcohol dependence but not opiate or nicotine dependence: a case control study / J. Voisey [et al.] // Behav. Brain Funct. -2011. Vol. 51, N $_2$  7. doi: 10.1186/1744-9081-7-51.
- 181. Polymorphisms in genes implicated in dopamine, serotonin and noradrenalin metabolism suggest association with cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in psychosis / D. Andreou [et al.] // Behav. Brain Funct. -2014. Vol. 29, N0 10. P. 26.
- 182. Полиморфизм генов СОМТ, МАОА, 5-HTTLPR локуса SLC6A4 при морбидных вариантах детского ожирения / А. В Солнцева [и др.] // Мед. журн. -2016. -№ 2. -C. 112-115.
- 183. Sabol, S. Z. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter / S. Z. Sabol, S. Hu, D. Hamer // Hum. Genet. 1998. Vol. 103, N 3. P. 273-279.
- 184. Gender differences in interactions between MAOA polymorphism and negative familiar stressors on body mass index among Chinese adolescents / B. Xie [et al.] // Pediatr. Obes. -2014. Vol. 9, N2 5. P. E80-E90.

- 185. Childhood and parental obesity in the poorest district of Greece / P. Malindretos [et al.] // Hippokratia. 2009. Vol. 13, № 1. P. 46-49.
- 186. Parent-child relationship of physical activity patterns and obesity / M. Fogelholm [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999. Vol. 23,  $N_2$  12. P. 1262-1268.
- 187. Associative weight gain in mother-daughter and father-son pairs: an emerging source of childhood obesity / E.M. Perez-Pastor [et al.] // Int. J. Obes. -2009. Vol. 33, N 7. P. 727-735.
- 188. Wake, M. Preschooler obesity and parenting styles of mothers and fathers: Australian national population study / M. Wake // Pediatrics. -2007. Vol. 120,  $N_2$  6. P.e1520-e1527.
- 189. Baumrind, D. The influence of parenting style on adolescent competence and substance use / D. Baumrind // J. Early Adolesc. 1991. Vol. 11, N<sub>2</sub> 1. P. 56-95.
- 190. Association between eating behavior scores and obesity in Chilean children / J. L. Santos [et al.] // Nutr. J. 2011. Vol. 11, № 10. P. 108.
- 191. Wardle, J. The impact of obesity on psychological well-being / J. Wardle // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. -2005. Vol. 19, N 3. P. 421-440.
- 192. Wardle, J. Depression in adolescent obesity: cultural moderators of the association between obesity and depressive symptoms / J. Wardle // Int. J. Obes. -2006. Vol. 30, N<sub>2</sub> 4. P. 634-643.
- 193. Motivational Interviewing as an intervention to increase adolescent self-efficacy and promote weight loss: Methodology and design / B. Walpole [et al.] // Public Health. 2011. Vol. 10, № 11. P. 459.
- 194. Эйдемиллер, Э. Г. Анализ семейных взаимоотношений / Э. Г. Эйдемиллер, В. Юстицкис // Детская психиатрия : учебник / под ред. Э. Г. Эйдемиллер. СПб., 2005. С. 1098-1108.
- 195. Солнцева, А. В. Значение факторов семейного воспитания в формировании избыточной массы тела у детей / А. В. Солнцева // Здравоохранение. -2015. -№ 2. -C. 56-61.
- 196. Diehl, J. M. Einstellungen zu Essen und Gewicht bei 11- bis 16 jahrigen Adoleszenten / J. M. Diehl // Schweiz. Med. Wochenschr. 1999. Bd. 129, № 5. S. 162-175.
- 197. Associations Among the Perceived Parent–Child Relationship, Eating Behavior, and Body Weight in Preadolescents: Results from a Community-based Sample / M. Schuetzmann [et al.] // J. Pediatr. Psychol. 2008. Vol. 33, № 7. P. 772-782.

- 198. Achenbachő T. Manual for the Child Behavior Checklist: 4–18 and 1991 Profile / Department of Psychiatry, University of Vermont. Burlington, 1991. P. 131.
- 199. Morgan, C. M. Loss of control over eating, adiposity, and psychopathology in overweight children / C. M. Morgan, S. Z. Yanovski, T. T. Nguyen // Int. J. Eat. Disord. -2002.- Vol. 31, N<sub>2</sub> 4.- P. 430-441.
- 200. Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories / S. Mustillo [et al.] // J. Pediatrics. -2003. Vol. 111, N0 1. P. 851-859.
- 201. Die psychische Befindlichkeit übergewichtiger Kinder / B. Roth [et al.] // J. Kinder Jugendpsychiatr. 2008. Vol. 36,  $\mathbb{N}$  6. P. 163-176.
- 202. Mental disorders in obese children and adolescents / G. Vila [et al.] // J. Psychosom. Med. -2004. Vol. 66, N 3. P. 387-394.
- 203. Puder, J. J. Psychological correlates of childhood obesity / J. J. Puder, S. Munsch // Int. J. Obes. 2010. Vol. 34. P. 37-43.
- 204. Examining the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents / M. Erhart [et al.] // J. Eur. Child Adolesc. Psychiatry. -2013. Vol. 21, No 1. P. 39-49.
- 205. Overweight and obesity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder / K. Holtkamp [et al.] // Int. J. Obes. -2004. Vol. 28, Ne 5. P. 685-689.
- 206. Altfas, J. R. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among adults in obesity treatment / J. R. Altfas // BMC Psychiatry. -2002. doi: 10.1186/1471-244X-2-9.
- 207. Fleming, J. P. Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in severely obese women / J. P. Fleming, L. D. Levy, R. D. Levitan // Eat. Weight Disord. -2005. Vol. 10, N 1. P. 10-13.
- 208. Levy, L. D. Treatment of refractory obesity in severely obese adults following management of newly diagnosed attention deficit hyperactivity disorder / L. D. Levy, J. P. Fleming, D. Klar // Int. J. Obes. -2009. Vol. 33, Nomalo 3. P. 326-334.
- 209. Pagoto, S. L. Association between adult attention deficit/yperactivity disorder and obesity in the US population / S. L. Pagoto, C. Curtin, S. C. Lemon // J. Obes. -2009. Vol. 17, N3. P. 539-544.
- 210. Palazzo Nazzar, B. Review of the literature of ADHD with comorbid eating disorders / B. Palazzo Nazzar, D. Segenreich // Rev. Bras. Psic. 2008. Vol. 30, № 4. P. 384-389.
- 211. Mikami, A. Y. Eating patology among adolescent girls with ADHD / A. Y. Mikami, S. P. Hinshaw, K. A. Patterson // J. Abnorm. Psychol. 2008. Vol. 117, № 1. P. 225-235.

- 212. Association between obesity and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community-based sample / M. Zwaan [et al.] // Obes Facts. -2011. Vol. 4, N2 3. P. 204-211.
- 213. Puder, J. J. Psychological correlates of childhood obesity / J. J. Puder, S. Munsch // Int. J. Obes. (Lond). 2010. Vol. 34, suppl. 2. P. 37-43.
- 214. Enhanced Striatal Dopamine Release During Food Stimulation in Binge Eating Disorder / G-W. Wang [et al.] // Obesity (Silver Spring). 2011. Vol. 19, № 8. P. 1601-1608.
- 215. Mahapatra, A. Overeating, Obesity, and Dopamine Receptors / A. Mahapatra // ACS Chem. Neurosci. 2010. Vol. 1, № 5. P. 346-347.
- 216. Why obese children cannot resist food: the role of impulsivity / C. Nederkoorn [et al.] // J. Eat Behav. 2006. Vol. 7, № 4. P. 315-322.
- 217. Does inhibitory control capacity in overweight and obese children and adolescents predict success in a weight-reduction program? / U. Pauli-Pott [et al.] // J. Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2010. Vol. 19, № 2. P. 135-141.
- 218. Waring, M. E. Overweight in children and adolescents in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a national sample / M. E. Waring, K. L. Lapane // J. Pediatrics. -2008. Vol. 122, N 1. P. 1-6.
- 219. Association between ADHD and obesity: a systematic review and meta-analysis / S. Cortese [et al.] // Am. J. Psychiatry. -2016. Vol. 173, N0 1. P. 34-43.
- 220. Effects of perceived peer isolation and social support availability on the relationship between body mass index and depressive symptoms / B. Xie [et al.] // Int. J. Obes. -2005. Vol. 29, N 9. P. 1137-1143.
- 221. Are mood disorders and obesity relater? A review for the mental health professional / S. L. McElroy [et al.] // J. Clin. Psychiatry. -2004. Vol. 65, No 5. P. 634-651.
- 222. Загребаева, О. Ю. Психологические аспекты формирования разных форм ожирения у детей / О. Ю. Загребаева, А. В. Солнцева, Т. А. Емельянцева // Мед. новости. 2016. № 5. С. 74-77.
- 223. Hart, C. N. Short sleep and obesity risk in children / C. N. Hart, E. S. Kuhl, E. Jelalian // In: Sleep loss and obesity: intersecting epidemics / eds.: P. Shiromani [et al.]. New York: Springer-Verlag, 2012. P. 89-93.
- 224. Trends in the duration of school day sleep among 10 to 15-year old South Australians between 1985 and 2004 / J. Dollman [et al.] // Acta Paediatr. -2007. Vol. 96, N2 7. P. 1011-1014.
- 225. Effect of short sleep duration on daily activities United States, 2005–2008 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2011. Vol. 60, № 8. P. 239-242.

- 226. Meta-Analysis of short sleep duration and obesity in children and adults / F. P. Cappuccio [et al.] // Sleep. 2008. Vol. 31, № 5. P. 619-626.
- 227. Hastings, M. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms / M. Hastings, J. S. O'Neill, E. S. Maywood // J. Endocrinol. 2007. Vol. 195, N 2. P. 187-198.
- 228. Gozal, D. Childhood obesity and sleep: relatives, partners, or both? A critical perspective on the evidence / D. Gozal, L. Kheirandish-Gozal // Ann. N Y Acad. Sci. 2012. Vol. 1264, № 5. P. 135-141.
- 229. Chen, X. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis / X. Chen, M. A. Beydoun, Y. Wang // Obesity (Silver Spring). 2008. Vol. 16, № 2. P. 265-274.
- 230. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment / F. A. Scheer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106, № 11. P. 4453-4458.
- 231. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite / K. Spiegel [et al.] // Ann. Int. Med. -2004. Vol. 141, New 11. -P. 846-850.
- 232. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index / S. Taheri [et al.] // PLoS Med. 2004. Vol. 1, № 3. P. 62-66.
- 233. Aldabal, L. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation / L. Aldabal, A. S. Bahammam // Open Respir. Med. J. 2011. Vol. 5, No. 1. P. 31-43.
- 234. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime / A. N. Vgontzas [et al.] // Metabolism. -2002. Vol. 51, N $_{2}$  7. P. 887-892.
- 235. Changes in Serum TSH and Free T4 during Human Sleep Restriction / L. Kessler [et al.] // Sleep. 2010. Vol. 33, № 8. P. 1115-1118.
- 236. Reciprocal interactions between the GH axis and sleep / E. Van Cauter [et al.] // Growth Horm. IGF Res. -2004. Vol. 4, suppl. A. P. 10-71.
- 237. Horne, J. Obesity and short sleep: unlikely bedfellows? / J. Horne // Obes. Rev. 2011. Vol. 12, № 5. P. 84-94.
- 238. Centrally administered or exin/hypocretin activates HPA axis in rats / M. Kuru [et al.] // Neuro report. – 2000. – Vol. 11, N 9. – P. 1977-1980.
- 239. Zeitzer, J. M. Increasing length of wakefulness and modulation of hypocretin-1 in the wake-consolidated squirrel monkey / J. M. Zeitzer, C. L. Buckmaster // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. -2007. Vol. 293, N 4. P. 1736-1742.

- 240. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior / T. Sakurai [et al.] // Cell. -1998. Vol. 92, N 0.92, 0.92 0.92 0.93
- 241. Anorectic, thermogenic and anti-obesity activity of a selective or exin-1 receptor antagonist in ob/ob mice / A. C. Haynes [et al.] // Regul. Pept. -2002. - Vol. 104, N $_2$  1-3. - P. 153-159.
- 242. Yamanaka, A. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice / A. Yamanaka // Neuron. -2003. Vol. 38,  $N_2$  5. P. 701-713.
- 243. Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF or exin-A levels / M. Nakamura [et al.] // J. Sleep Res. – 2011. – Vol. 20, Nole 1. – P. 45-49.
- 244. Role of orexine-A in obesity and type 2 diabetes in male patients and its correlation with leptin hormone / H. S. Ibrahim [et al.] // Alexandr. Bull. -2006. Vol. 42, N<sub>2</sub> 3. P. 825-826.
- 245. Teske, J. A. Hypocretin/orexin and energy expenditure / J. A. Teske, C. J. Billington, C. M. Kotz // Acta Physiol. (Oxf). 2010. Vol. 198, № 3. P. 303-312.
- 246. Spruyt, K. The underlying interacome of childhood obesity: the potential role of sleep / K. Spruyt, D. Gozal // Child Obes. -2012. Vol. 8, N0 1. P. 38-42.
- 247. Magee, L. Longitudinal associations between sleep duration and subsequent weight gain: a systematic review / L. Magee, L. Hale // Sleep Med. Rev. -2012. Vol. 16, N 3. P. 231-241.
- 248. Short sleep duration in middle childhood: risk factors and consequences / G. M. Nixon [et al.] // Sleep. -2008. Vol. 31,  $Noldsymbol{0}$  1. P. 71-78.
- 249. Development of sleep-wake schedules during childhood and relationship with sleep duration / E. Touchette [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. -2008. Vol. 162, N $\!_{2}$  4. P. 343-349.
- 250. Association of sleep duration with obesity among US High School Students / R. Lowry [et al.] // J. Obesity. -2012. -ID 476914.
- 251. Anderson, S. E. Bedtime in preschoolaged children and risk for adolescent obesity / S. E. Anderson, R. Andridge, R. C. Whitaker // J. Pediatr. 2016. Vol. 176, N 1. P. 17-22.
- 252. Spruyt, K. Sleep duration, sleep regularity, body weight, and metabolic homeostasis in schoolaged children / K. Spruyt, D. L. Molfese, D. Gozal // Pediatrics. 2011. Vol. 127, № 2. P. 345-352.
- 253. Knutson, K. L. Sex differences in the association between sleep and body mass index in adolescents / K. L. Knutson // J. Pediatr. 2005. Vol. 147, N = 6. P. 830-834.

- 254. A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study / M. Sekine [et al.] // Child Care Health Dev. -2002. Vol. 28, N 2. P. 163-170.
- 255. Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-y-old children by duration of sleep a cross-sectional study / R. von Kries // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. -2002. Vol. 26, N 5. P. 710-716.
- 256. Long sleep duration and childhood overweight/obesity and body fat / C. Padez [et al.] // Am. J. Hum. Biol. 2009. Vol. 21, № 3. P. 371-376.
- 257. Associations between sleep duration patterns and overweight/obesity at age 6 / E. Touchette [et al.] // Sleep. -2008. Vol. 31, No 11. P. 1507-1514.
- 258. Short sleep duration and obesity among Australian children / Z. Shi [et al.] // BMC Pub. Health. -2010. Vol. 609, N 10. doi: 10.1186/1471-2458-10-609.
- 259. Hassan, F. No independent association between insufficient sleep and childhood obesity in the National Survey of Children's Health / F. Hassan, M. M. Davis, R. D. Chervin // J. Clin. Sleep Med. − 2011. − Vol. 7, № 2. − P. 153-157.
- 260. Insufficient sleep in young patients with diabetes and their families / C. L. Estrada [et al.] // Biol. Res. Nurs. 2012. Vol. 14, № 1. P. 48-54.
- 261. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond bode weight modification / M. L. Cruz [et al.] // Ann. Rev. Nutr. 2005. Vol. 25, № 3. P. 435-468.
- 262. Risk factors of obesity in a five-year-old population. Parental versus environmental factors / E. Locard [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1992. Vol. 16, N 10. P. 721-729.
- 263. Snell, E. K. Sleep and the body mass index and overweight status of children and adolescents / E. K. Snell, E. K. Adam, G. J. Duncan // Child Dev. -2007. Vol. 78, N 1. P. 309-323.
- 264. Bray, M. S. Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte / M. S. Bray, M. E. Young // Obes. Rev. -2007. Vol. 8, N 2. P. 169-181.
- 265. Krishnan, V. Sleep apnea and obesity / V. Krishnan, S. R. Patel // In: Sleep loss and obesity: intersecting epidemics / eds. by: P. Shiromani [et al.]. New York: Springer-Verlag, 2012. P. 122-125.
- 266. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity / A. V. Nedeltcheva [et al.] // Ann. Int. Med. 2010. Vol. 153, № 7. P. 435-441.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 НЕЙРОБИОЛОГИЯ УДОВОЛЬСТВИЯ И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ	6
1.1 Основные медиаторы пищевого поведения	6
1.2. Система получения удовольствия	12
1.3. Синдром дефицита удовольствия и его клинические проявления	13
1.4. Феномен компульсивного переедания	15
ГЛАВА 2 ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ	17
2.1. Дофаминергическая система и переедание	
2.2. Локализация и функция дофаминовых рецепторов	
2.3. Локализация и функция дофаминергических проводящих путей	19
2.4. Дофамин, память и потребление пищи	21
2.5. Серотонин, полиморфизм генов рецептора и транспортера серотонина, моноаминооксидазы и потребление пищи	21
ГЛАВА 3 ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ГЕНЕЗЕ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ	24
3.1. Дофаминовые рецепторы и ожирение	24
3.2. Половые и пубертатные особенности уровней дофамина при разных формах ожирения у детей	26
3.3. Роль генетического полиморфизма TaqIA гена дофаминового рецептора 2-го типа, уровней дофамина	•
в формировании разных форм ожирения	29
3.4. Влияние показателей дофамина крови на восприятие образа собственного тела и развитие депрессии	22
у детей пубертатного возраста с ожирением	
	50
ГЛАВА 4 СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ГЕНЕЗЕ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ	40
4.1. Половые и пубертатные особенности уровней серотонина у детей с ожирением	40

41
45
43
48
48
53
55
64
68
68
71
78
79
_

# для записей

## Научное издание

# Солнцева Анжелика Викторовна Вязова Людмила Сергеевна

## ДЕТСКОЕ ОЖИРЕНИЕ И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Ответственный за выпуск О. С. Капранова

Редактор О. С. Капранова, Т. Н. Беленова Компьютерная верстка О. С. Капранова Обработка иллюстраций С. Л. Абрамович, Д. В. Сивуров

Выпущено по заказу Представительства Novo Nordisk A/S (Дания) в Республике Беларусь

Подписано в печать 10.12.2018. Формат 60×84 1/16. Бумага офсетная. Печать цифровая. Гарнитура Times New Roman. Уч.-изд. л. 6,12. Усл. печ. л. 5,93. Тираж 130 экз. Заказ № 12.

Издатель и полиграфическое исполнение: государственное учреждение «Республиканская научная медицинская библиотека». Свидетельства о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий в качестве издателя № 1/340 от 02.06.2014, № 2/186 от 12.07.2016. Ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск. Тел./факс: 216-23-33.

E-mail: med@med.by www.med.by