

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «ФИЦ ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И  
БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ»**

*На правах рукописи*

**ЕГОРЕНКОВА НАТАЛЬЯ ПЕТРОВНА**

**Изучение пищевого термогенеза у лиц с различным индексом массы тела.**

14.02.01 – Гигиена

диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор  
Батурин Александр Константинович

доктор медицинских наук, профессор  
Погожева Алла Владимировна

Москва – 2017

## Оглавление

### ВВЕДЕНИЕ

#### Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.1 Структура энерготрат.....	12
1.1.2. Пищевой термогенез.....	14
1.1.3. Термогенез белков.....	16
1.1.4. Термогенез углеводов.....	17
1.1.5 Термогенез жиров.....	18
1.1.6. Вещества с выраженными термогенными свойствами.....	19
1.2. Влияние пищевого статуса на пищевой термогенез.....	21
1.3. Пищевой термогенез и гены - предикторы избыточного веса.....	24
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	33
2.1. Антропометрия.....	35
2.2. Биоимпедансметрия.....	35
2.3. Клинико-биохимические методы.....	35
2.4 Молекулярно-генетические методы исследования.....	36
2.5 Определение обмена покоя методом непрямой калориметрии.....	37
2.6. Метод определения пищевого термогенеза.....	38
2.7 Статистические методы.....	39
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
3.1. Кинетика пищевого термогенеза.....	41
3.2. Изучение зависимости пищевого термогенеза от параметров пищевого статуса.....	51
3.3 Зависимость пищевого термогенеза от полиморфизма генов.....	51
3.3.1 Полиморфизм rs9939609 гена FTO и пищевой термогенез.....	56
3.3.2 Полиморфизм гена rs499433-адренорецепторов (ADRB3) и пищевой термогенез.....	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	66
ВЫВОДЫ.....	70
Список сокращений.....	73
Список литературы.....	74

## **Введение**

Питание является одним из основополагающих факторов, определяющих здоровье населения и способствующих активному долголетию.[15] Известно, что важнейшей биологической ролью пищи является обеспечение организма энергией, которая затрачивается на поддержание постоянной температуры тела, осуществление всех физиологических функций и биохимических процессов, выполнение физической работы, переваривание и усвоение пищи[10]. Все эти затраты в организме восполняются потреблением энергии, заключенной в макронутриентах (белках, жирах, углеводах). Несбалансированное питание может приводить к увеличению восприимчивости организма к неблагоприятным факторам окружающей среды и являться предиктором развития ряда заболеваний. Дисбаланс поступления в организм питательных веществ может приводить к развитию алиментарно-зависимых заболеваний. Задачами данной работы является не только изучение различных эффектов, оказываемых продуктами питания на организм человека, но и влияния индивидуальных особенностей самого организма в ответ на поступление макронутриентов с пищей. Понимание этих механизмов позволит сформулировать прогностически обоснованные рекомендации по профилактике алиментарно-зависимых заболеваний, а также, оптимизировать общие принципы питания с учетом пищевого статуса и генетической предрасположенности.

Пищевой термогенез – это энергия, затраченная организмом на переваривание и усвоение пищи. Он наряду с такими параметрами, как основной обмен и энерготраты физической активности, является важной частью общих энерготрат человека. Величина пищевого термогенеза зависит от химического состава продуктового набора. Поэтому термогенез пищи, различающейся по составу будет также различным продуктов. Индивидуальные особенности термогенеза белков, жиров и углеводов целесообразно использовать как дополнительный диагностический критерий

метаболического или энергетического статуса в гигиенической и клинической практике при составлении лечебно-профилактических рационов питания, в том числе для лиц, контролирующих массу тела.

Практическое применение пищевой термогенез нашел при расчётах энергетической ценности рационов питания. Известно, что при смешанном питании термогенез составляет около 10% энергетической ценности пищи. Поэтому для определения общих энерготрат организма при использовании сбалансированного питания к суммарной величине основного обмена и энергии, затраченной на физическую активность, достаточно добавить 10% от этой суммы [10,178]. Также, как и основной обмен, величину пищевого термогенеза можно использовать в качестве индивидуального показателя энергетического обмена. При этом если основной обмен отражает интенсивность энергетического обмена в целом, то пищевой термогенез является отображением физиологических и метаболических особенностей усвоения пищи. [178].

В тоже время механизмы регуляции пищевого термогенеза изучены еще недостаточно. Если рассматривать пищевой термогенез как энергетическую стоимость процессов переваривания, всасывания и метаболизации пищевых веществ, то выявление факторов, определяющих или участвующих в регуляции интенсивности этого процесса, является одной из основных задач нутрициологии. К таким факторам, прежде всего, относят антропометрические параметры, состав тела и величину основного обмена. Значения пищевого термогенеза белков, жиров и углеводов позволяют прогнозировать пищевой термогенез рационов питания заданного химического состава с учётом индивидуальных особенностей организма.

Известно, что уровень базального обмена положительно коррелирует с величиной тощей массы. На основе многовариантного регрессионного анализа было установлено, что расход энергии тощей массы превышает расход энергии жировой массы в 3-7 раз [127].

С другой стороны, существует тесная взаимосвязь между содержанием жировой массы тела и энергообменом [96,121,122]. Исследования, проводившиеся у лиц с различным индексом массы тела, показали, что обмен покоя увеличивается в том случае, когда процент содержания жира в организме не превышает 40%, но резко снижается при морбидном ожирении [41]. Предполагается, что термогенный эффект жировой массы тела может быть связан с гормонами, продуцируемыми самой жировой тканью (например, лептином), а также воспалительными и гемодинамическими нарушениями при ожирении [25].

В тоже время интенсивность термогенеза белков, жиров и углеводов может быть связана с особенностями энергообмена, основного обмена и скорости окисления этих макронутриентов, что отражается в конечном итоге на биохимических маркерах пищевого статуса. Так же в настоящее время доказано, что интенсивность физической нагрузки определяет уровень скорости метаболизма липидов [33,38,46,94,113,114,153].

Усиление скорости липидного обмена наблюдается при мобилизации жира из жирового депо и сопровождается снижением массы тела и уровня липидов в сыворотке крови, например, при возбуждении симпатической нервной системы, голоде, эмоциональных и физических нагрузках, гиперсекреции щитовидной железы [49,166].

Гипергликемия свидетельствует о замедлении углеводного обмена вследствие недостаточности инсулина или снижения чувствительности рецепторов к инсулину [168]. Она может быть признаком различных заболеваний: сахарного диабета 2 типа, органических поражения ЦНС, нарушения мозгового кровообращения, воспалительных и дегенеративных заболеваниях [62]. Таким образом, базальный уровень глюкозы отражает скорость углеводного обмена [184].

Пониженное содержание белка в крови наблюдается при интенсивном белковом обмене и может встречаться при некоторых физиологических

состояниях: у детей, у беременных женщин, а также в период лактации, тяжелой физической нагрузке [173].

При некоторых патологических процессах также отмечается пониженное содержание белка: при резком увеличении объема циркулирующей крови, недостаточном поступлении белка с пищей или при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, воспалительных, эндокринных заболеваниях, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов.

Не вызывает сомнений влияние генетических факторов на организм человека. Сегодня изучение и анализ генетических маркеров в клинической практике позволяет персонифицировать подход к диагностике и лечению многих заболеваний.

Однако, несмотря на широкое изучение этой проблемы вопрос о влиянии генетических полиморфизмов на индивидуальные особенности организма, такие как энергетический статус, и в частности, пищевой термогенез, нуждается в дополнительном исследовании.

В настоящее время наиболее изученным является однонуклеотидный полиморфизм гена связи с жировой массой и ожирением rs9939609FTO и гена rs4994 бета3-адренорецепторов (ADRB3), которые рассматриваются в качестве генов-предикторов избыточного веса.

В результате экспериментальных исследований показано, что белок, кодируемый геном FTO, вовлечен в энергетический обмен [5,7,9]. В клинических исследованиях была обнаружена связь гена FTO с потреблением пищи [6,73,186]. Однако, несмотря на многочисленные исследования полиморфизма гена FTO, механизм ассоциации его вариантов с энергетическим обменом, пищевым термогенезом требует дальнейшего изучения [73,106].

Известно, что активация β3-адренорецепторов (ADRB3) приводит к усилению катехоламин-стимулированного липолиза в белой жировой ткани и термогенеза – в бурой, а их количество в организме зависит от увеличения

массы тела, наличия метаболического синдрома, инсулинорезистентности и наличия инсулиннезависимого сахарного диабета [55,61]. В связи с этим снижение функции ADRB3 может способствовать развитию ожирения.

В тоже время на сегодняшний день исследования взаимосвязи пищевого термогенеза с полиморфизмом гена FTO и ADRB3 не проводились и являются областью повышенного интереса [62].

Тем не менее, предположение, что увеличение массы тела у человека вызвано недостаточной интенсивностью пищевого термогенеза обсуждалось многими исследователями на протяжении нескольких десятков лет [51]. Предполагается, что избыточная масса тела возникает из-за нарушенной ответной реакции на прием пищи.

Было показано, что энергетический обмен (и в частности, пищевой термогенез) у лиц, с ИМТ более 30, ниже, чем у лиц с нормальной массой тела, и что энергообмен уменьшается с прогрессированием ожирения. С другой стороны, имеются данные, что пациенты с ИМТ выше 30 имеют более высокий основной обмен, чем худые [12,22,74,79].

Таким образом, изучение пищевого термогенеза представляет важность для проведения исследований в рамках комплексного подхода к профилактике ожирения. В тоже время в России эта проблема является недостаточно изученной.

#### **Цель исследования:**

Изучение ПТ макронутриентов (белков, жиров и углеводов) в зависимости от особенностей состава тела и полиморфизма генов, связанных с ожирением, у лиц с различным индексом массы тела.

### **Задачи исследования:**

1. Модифицировать метод определения ПТ с использованием кинетического метода анализа.
2. Определить с помощью модифицированного метода величину термогенеза некоторых продуктов и блюд для последующего расчета термогенной реакции макронутриентов (белков, жиров и углеводов).
3. Изучить зависимость величины ПТ от антропометрических параметров и состава тела (ИМТ, окружность талии и бедер, ОТ/ОБ, содержания тощей и жировой массы тела).
4. Оценить взаимосвязь величины обмена покоя и интенсивности ПТ.
5. Изучить ассоциацию генетических факторов (полиморфизмов rs9939609 генов FTO и rs4994 генов ADRB3) с величиной ПТ.

### **Научная новизна:**

1. Модифицирован метод определения пищевого термогенеза по кинетической кривой, с помощью которого впервые проведено исследование термогенных эффектов некоторых традиционных блюд.
2. Показано, что на пищевой термогенез влияет не только химический состав пищи, но и состав тела. При увеличении содержания тощей массы величина пищевого термогенеза достоверно возрастает за счет термогенных реакций всех макронутриентов (белков, жиров, углеводов).
3. Выявлена прямая корреляционная зависимость между интенсивностью пищевого термогенеза и величиной обмена покоя.
4. Установлено повышение величины термогенеза макронутриентов у лиц с ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>.
5. Показано, что интенсивность пищевого термогенеза белков у лиц с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> находится в прямой зависимости от наличия мутантного аллеля полиморфизма rs9939609 гена FTO и проявляется изменениями биомаркеров пищевого статуса на фоне лептинорезистентности.



### **Практическая значимость:**

1. Данные, полученные при изучении термогенеза белков, жиров, углеводов, обеспечивают возможность расчета термогенеза как отдельных пищевых продуктов и блюд, что является дополнением к характеристике их пищевой ценности .

3. Определение термогенных свойства пищевых продуктов и блюд целесообразно использовать при составлении рационов питания лиц, контролирующих массу тела.

4. Выявленные корреляционные зависимости пищевого термогенеза с персональными особенностями пищевого статуса можно применять для прогноза интенсивности индивидуальной термической реакции на пищу.

5. Результаты исследования термогенеза белков, жиров и углеводов можно использованы при уточнении «Норм физиологической потребности в энергии и пищевых веществах различных групп населения Российской Федерации.

### **Внедрение в практику:**

Результаты исследования внедрены в практику Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва (акт внедрения от 28.11.2016 г.) и ООО «Санаторий «Ревиталь Парк», Московская область (акт внедрения 20.12.2016 г.).

### **Апробация работы:**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих конгрессах и конференциях: XV Всероссийский конгресс диетологов и нутрициологов с международным участием «Здоровое питание: от фундаментальных исследований к инновационным технологиям» (Москва, 2014); IV Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа (Владикавказ, 2014); IV Международный форум кардиологов и

терапевтов (Москва, 2015); Всероссийская научно-практическая конференция «Питание и здоровье» (Екатеринбург, 2015); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Питание и здоровье населения на территориях с экстремальными условиями» (Якутск, 2015); Научно-практическая конференция с международным участием «Профилактика 2015» (Москва, 2015); Региональная научно-практическая конференция «Лечебное питание: актуальные вопросы» (Казань, 2015); V Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа (Нальчик, 2015); X Юбилейный российский форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии» (Санкт-Петербург, 2015); XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», (Москва, 2016); Всероссийский форум «Здравница 2016» (Казань 2016); XVI Всероссийский Конгресс нутрициологов и диетологов «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи» (Москва, 2016); III Всероссийская научная конференция молодых учёных «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия». (Санкт-Петербург, 2016 г); II Международный конгресс «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина» (Москва 2016г); XI Российский форум с международным участием «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии» (Санкт-Петербург, 2016), VI научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа (Грозный, 2016); XII Национальный конгресс терапевтов (Москва, 2017).

**По теме диссертации опубликовано:**

23 печатные работы, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и 20 тезисов.

### **Личный вклад автора:**

Личный вклад автора в организации и проведении исследований по всем разделам диссертации, включая отбор пациентов, лабораторные и инструментальные методы исследования, анализа результатов, и внедрение практических рекомендаций. Планирование, постановка задач, интерпретация полученных результатов осуществлялась совместно с научными руководителями.

### **Объем и структура диссертации:**

Работа состоит из трех глав, введения, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 22 отечественных и 167 зарубежных источников, изложена на 94 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 7 рисунками.

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1 Структура энерготрат**

Энергетический обмен представляет собой постоянный поток, в котором энергия потребления (калорийность пищевого рациона) находится в равновесии с энерготратами [149].

Известно, что энергетический обмен состоит из нескольких слагаемых: основной обмен, физическая активность и пищевой термогенез [10,19,22,21,22].

Основной обмен - это количество энергии, необходимое для обеспечения жизнедеятельности организма в состоянии покоя, выраженное в калориях. Основной обмен влияет на скорость, с которой человек сжигает калории, и в конечном счете, на поддержание массы тела. На основной обмен приходится от 65 до 70% калорий от суточных энерготрат. В среднем, величина основного обмена составляет 1 ккал в 1 ч на 1 кг массы тела [188].

На основной обмен влияют различные факторы: состояние здоровья человека, физическая активность, возраст, пол, раса, состояние голода или сытость, особенности питания, состав тела [23,111,161].

Например, мужчины имеют более высокий расход энергии, нежели женщины. Это связано с более высоким содержанием в их организме мышечной массы [137]. Считается, что в норме у мужчин основной обмен приблизительно равен 1700 ккал в сутки. Если пересчитать основной обмен на 1 кг массы тела, то у женщин этот показатель будет примерно на 10% меньше, чем у мужчин. У детей основной обмен выше, чем у взрослых, а с увеличением возраста он постепенно снижается [188].

На величину основного обмена оказывают влияние и этнические факторы. Так, у американцев европейского происхождения отмечается более высокий

расход энергии, чем у афроамериканцев [67,161]. На основной обмен влияет также и состав тела. Причем тощая масса тела является основным компонентом, определяющим величину основного обмена.

Тощую (безжировую) массу тела помимо воды и массы скелетной мускулатуры составляет масса внутренних органов с высокой метаболической активностью: печень, головной мозг, сердце, почки. Высокие или низкие значения основного обмена могут сигнализировать об изменениях в составе тощей массы, а также о нарушении обмена веществ, предрасположенности к увеличению веса, и других метаболических нарушениях. Эти изменения могут быть связаны как с изменениями уровня в крови лептина и чувствительности к инсулину, так и уровня глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1), грелина и холецистокинина (ССК) [82].

Основной обмен может быть определен методом непрямой калориметрии, который измеряет окисление энергетических субстратов (белков, жиров и углеводов), поступивших в организм с пищей. Можно сказать, что основной обмен является показателем уровня метаболизма и определяет гомеостаз [21,22].

Усиление энергетического ответа является наиболее важным признаком пищевого термогенеза [19]. Учитывая тот факт, что белки, жиры и углеводы стимулируют потребление кислорода, можно предположить, что нутриентный состав пищи влияет на расход энергии [116,146]. Снижение калорийности рациона, применяемое в процессе коррекции избыточной массы тела, также влияет на основной обмен, замедляя его [67,108,177]. При снижении калорийности рациона на 50% от его энергетической ценности у здорового человека, наряду с уменьшением массой тела, достоверно снижается и расход энергии [138]. Причем, снижается как обмен покоя, так и общий суточный расход энергии. [67,177].

Таким образом, величина основного обмена является одним из важных показателей нормального или патологического состояния организма и может оказывать влияние на интенсивность пищевого термогенеза.

## **1.2 Пищевой термогенез**

Известно, что термогенез – образование и выделение тепла, происходящее преимущественно в бурой жировой ткани и печени, может быть связан с холодовым воздействием, стрессом, условными рефлексамми, но и наибольшее значение в структуре энерготрат человека имеет пищевой термогенез, возникающий через несколько минут после приема пищи и продолжающийся в течение нескольких часов, в зависимости от ее состава [19,20-22,178]. Пищевой термогенез давно служит предметом многочисленных исследований. Действие его заключается в том, что в ответ на прием пищи происходит усиление обменных процессов, связанных с повышением потребления кислорода и образованием тепла. [21-22]. Показано, что величина пищевого термогенеза может изменяться не только в зависимости от химического состава пищи, но и от других факторов, таких как: пищевые привычки, дробность и частота питания, чувство голода или сытости, органолептика, вкусовые пристрастия, суточные биоритмы [165,161,177]. Длительность термической реакции пищи составляет 3-6 часов в зависимости от состава пищи. Анализируя процессы, лежащие в основе пищевого термогенеза, можно выделить несколько периодов [20].

- первый, связанный с подготовкой к ассимиляции пищевых веществ;
- второй, во время которого осуществляется метаболизм всосавшихся веществ;
- третий, направленный на депонирование и удаление из организма продуктов распада [21]. По-видимому, после приема пищи происходит не только увеличение энергетического обмена, но и усиление азотистого и

углеводного обмена, изменение водно-солевого обмена, тонуса сосудов, функционального состояния различных эндокринных желез и т. д. [20- 22]

При смешанном питании пищевой термогенез составляет около 10% энергетической ценности пищи. Потому в большинстве случаев, чтобы рассчитать калорийность сбалансированного рациона достаточно увеличить на 10% значение фактических энергозатрат.

Как видно, пищевой термогенез – сложная реакция организма в ответ на прием питательных веществ, мобилизующая не только пищеварительную систему, но и симпатическую нервную систему, гуморальную систему, эндокринную систему, и т.д. [126]. Но в то же время остается не до конца понятным механизм ответной реакции организма в зависимости от индивидуальных особенностей организма.

Основой термического эффекта пищи служит ее химический состав. Пища, имеющая различный химический состав и калорийность, может иметь различную величину пищевого термогенеза.

Известно, что термические эффекты пищевых веществ составляют 0-3% энергетической ценности пищи для жира, 5-10% - для углеводов и 20-30% - для белков [24,57,158,178].

Подобные колебания, возможно, возникают из-за различных методик, используемых для расчета пищевого термогенеза. А также, следует учесть, что если пищевой термогенез рассчитывался в готовом блюде, химический состав которого состоит преимущественно из белка, при этом оно содержит и другие компоненты. Различия между термическим эффектом белков, углеводов и жиров привело к гипотезе, что пищевая композиция может повлиять на расход энергии. [129, 146].

### 1.3 Термогенез белков

Белки являются одним из основных компонентов в рационе. Они присутствуют в различных пропорциях в пищевых продуктах, а также различаются по аминокислотному составу и физико-химическим свойствам [164]. Известно, что белки обладают самым высоким термогенным действием. [77,146,150,179-181].

Обосновывая высокий термогенный эффект белка, исследователи приходили к различным выводам. Так, Johnston CS [92] и соавторы считают, что высокий термогенез белка, обусловлен увеличением после его потребления концентрации аминокислот в крови [52,169]. Предполагается, что высокий термогенез белка обусловлен энергией, необходимой для всасывания из желудочно-кишечного тракта, дезаминирования аминокислот и синтеза белка в печени, поддержание глюконеогенеза [30, 57, 181].

Известно, что белки животного и растительного происхождения имеют отличия по аминокислотному составу [167,185], что может оказывать влияние на термогенный эффект белковой пищи. По данным Alfenas и соавторов [26] и Westerterp-Plantenga [179] белок животного происхождения имеет более выраженный термогенный эффект по сравнению с растительным [169]. В то же время Tap и соавторы в своем исследовании не обнаружили никакой разницы в термогенезе животного и растительного белка [157].

Mikkelsen P.B. и соавторы [118] показали, что включение в рацион животного (свинина) или соевого белка увеличивало расход энергии на 3% у мужчин с невыраженным ожирением.

Whitehead J.M. и другие [183] исследовали влияние нормального (15%) и повышенного (35%) употребления белка на фоне редуцированной по калорийности диеты и обнаружили, что при потреблении рациона с высоким его содержанием общий энергообмен уменьшается на 71 ккал в сутки.



Другие же авторы связывают термогенный эффект пищи со сложными гуморальными механизмами между внутренними органами и центральной нервной системой [100]. Оптимальный баланс между аминокислотами в рационе питания имеет решающее значение для всего гомеостаза организма. Необходимость дополнительных исследований в этой области подтверждается неоднозначными выводами, представленными в литературе.

#### **1.4 Термогенез углеводов**

Углеводы являются основным поставщиком энергии для жизнедеятельности организма. По данным литературы пищевой термогенез углеводов составляет в среднем от 10 до 20% [178]. Считают, что термогенез углеводов состоит из двух отдельных компонентов: обязательный компонент, который соответствует стоимости энергии углеводов для их обработки и хранения; и факультативный, который, по-видимому, связан с углеводно-индуцированной стимуляцией симпатической нервной системы [151,158].

Углеводы оказывают свое влияние на энергетический обмен и соответственно, на пищевой термогенез. Известно, что в зависимости от своей структуры они делятся на простые и сложные. Предположительно, структура углеводов, также, как и белков, будет по-разному влиять на термогенный ответ. В своем исследовании Bandini L.G. и соавторы обнаружили, что пищевой термогенез увеличивается при употреблении пищи с очень высоким содержанием углеводов (83,1%) [31].

В другом исследовании авторы проводили сравнительный анализ пищевого термогенеза глюкозы, фруктозы, сахарозы и кукурузного крахмала. В результате наибольший термогенез был обнаружен у фруктозы и сахарозы по сравнению с крахмалом и глюкозой [43]. Предположительно, под действием микробиоты кишечника, при брожении углеводов, увеличивается производство тепловой энергии [144].

Наличие в составе блюда пищевых волокон также может влиять на пищевой термогенез [144]. В то же время, другими исследователями было показано, что пища, содержащая большое количество добавленных пищевых волокон, по сравнению с обычным смешанным рационом не имеет особых различий термического эффекта [133].

### **1.5 Термогенез жиров**

Жиры играют значительную роль в питании человека. Наряду с углеводами они являются значимым источником энергии, поступающим с пищей. По различным данным пищевой термогенез жиров колеблется от 0 до 15% [57,158,178]. Как известно, рацион с высоким содержанием жиров приводит к повышенному уровню потребления энергии [34,35].

Жиры обладают слабым эффектом насыщения по сравнению с другими макронутриентами [34]. Основные энергетические потребности для их переваривания и усвоения являются очень низкими [178]. Предполагается, что в этом случае энергия тратится на процесс переэтерификации жирных кислот в триглицериды [156].

Также как в случае с белками и углеводами, термогенный эффект жира может отличаться в зависимости от его молекулярной структуры. Показано, что термогенез растительных жиров имеет более высокую величину по сравнению с животными жирами [44]. Так, при обогащении рациона линолевой и линоленовой кислотами пищевой термогенез значительно увеличивается [92].

Jones P.J. и соавторы в своих исследованиях также показали, что состав жирных кислот способен влиять на пищевой термогенез [93]. Цель данного исследования состояла в том, чтобы сравнить эффекты трех видов растительного масла, различающихся по составу жирных кислот, на

постпрандиальный расход энергии и окисления макроэлементов у здоровых мужчин с нормальной массой тела.

В качестве пищевого теста использовалось оливковое масло, как основной источник олеиновой кислоты, подсолнечное масло, содержащее линолевую кислоту, и льняное масло - источник линоленовой кислоты. В результате оказалось, что оливковое масло обладает самым большим термогенным эффектом по сравнению с льняным ( $p < 0,0006$ ), и лишь небольшая тенденция к увеличению пищевого термогенеза отмечалась в тесте с подсолнечным маслом ( $p < 0,06$ ) [93].

### **1.6 Вещества с выраженными термогенными свойствами**

В настоящее время считается, что в термогенез вносят свой вклад только макронутриенты (белки, жиры и углеводы). Микроэлементы (витамины, минеральные вещества) не обладают пищевым термогенезом. Однако было показано, что биологически активные вещества (минорные компоненты пищи, такие как кофеин, капсаицин, компоненты специй) могут обладать термогенным действием. Как правило, они имеют низкую калорийность, но дают значительный термический эффект [182].

Есть пищевые вещества, способные влиять на термогенез – термогеники [182]. В качестве термогеников можно рассматривать: черный перец, имбирь, кофе, зеленый и черный чай. Добавление этих веществ в пищу способствует усилению метаболизма. Эти функциональные ингредиенты оказывают существенное воздействие на такие метаболические реакции, как чувство насыщения, термогенез и окисление жира [58-60,88,135,182].

Так, метаболическое действие кофеина доказано еще много лет назад [60,95]. Кофеин присутствует в кофе, чае, какао, шоколаде и некоторых напитках, таких, например, как кола [18]. Acheson К. и соавторы в своем исследовании

показали, что при употреблении изокалорийного завтрака, пациенты с нормальной массой тела демонстрировали больший термический эффект после употребления кофе с кофеином, нежели без кофеина [24]. Кроме того, наблюдалось увеличение обмена покоя на 16% в течение 2-часового периода у тех лиц, которые употребляли кофе с кофеином [181].

Экстракт зеленого чая, благодаря содержанию в нем кофеина, способен повышать активность симпатической нервной системы, увеличивать энергообмен и окисление жира в организме человека [59,60].

Таким образом, кофеин может влиять на расход и потребление энергии. Однако, механизмы, с помощью которых кофеин оказывает свои эффекты, полностью не выяснены [180].

Потребление пряных пищевых продуктов или травяных напитков также приводит к повышению термогенеза [180]. По данным японских исследователей, потребление завтрака с добавлением капсаицина вызывало увеличение пищевого термогенеза на 23% [88,141].

Недавнее исследование показало, что употребление 500 мл воды вызывает увеличение скорости обмена веществ на 30%. Если эти данные подтвердятся, то ранее непризнанный термогенный эффект воды будет иметь важное значение для программ по снижению веса. Однако каким образом вода оказывает термогенный эффект, пока неясно. На сегодняшний день этот вопрос является спорным [37,42].

Таким образом, литературные данные не позволяют сделать однозначных выводов о механизмах влияния химического состава рациона на пищевой термогенез и требуют проведения дальнейших исследований.

## 1.2 Влияние пищевого статуса на пищевой термогенез

Индекс массы тела (ИМТ) является показателем, который наиболее часто используется для оценки стадии ожирения [11,13]. Он рассчитывается как соотношение массы тела, выраженной в килограммах, к росту в метрах в квадрате. Доказано, что ИМТ имеет высокий уровень корреляции с количеством жировой ткани в организме, поэтому он рекомендован ВОЗ как основной показатель при диагностике ожирения. С учетом данного показателя ожирение определяют в случаях, когда ИМТ превышает 30 кг/м<sup>2</sup>, а избыточную массу тела - если ИМТ превышает 25 кг/м<sup>2</sup> [8,13,17].

Основными регуляторами энергетического баланса являются тощая и жировая массы тела [123,124]. В настоящее время для определения состава тела широко используется биоимпедансометрия. Этот метод основан на различии электрических свойств биологических тканей. По электрическому сопротивлению можно количественно оценить состав тела по жировой, тощей, активной клеточной массе (% от тощей массы), а также содержание жидкости в организме [11,13].

Величина тощей массы складывается из массы мышц, внутренних органов (головной мозг, сердце, печень, почки и др.). Несмотря на то, что масса внутренних органов составляет всего лишь 5% от массы тела, скорость метаболизма в них достаточно высока и составляет 70-80% основного обмена. И лишь около 20% приходится на скелетно-мышечную массу [124,175]. Известно, чем выше содержание тощей массы, тем выше уровень базального обмена [117,137]. На основе многовариантного регрессионного анализа было установлено, что расход энергии тощей массы превышает расход энергии жировой массы в 3-7 раз [127].

С другой стороны, существует тесная взаимосвязь между величиной жировой массы тела и энергообменом [96,121,122]. Исследования, проводившиеся на группах лиц с различной степенью ожирения, показали, что обмен покоя

увеличивается в том случае, когда процент содержания жира в организме не превышает 40%, но резко снижается при очень высокой и экстремальной (> 50% содержания жировой массы тела) степени ожирения [41]. Это позволяет предположить, что существует некое пороговое значение содержания жировой массы, имеющее влияние на обмен покоя.

Предположение, что развитие избыточной массы тела у человека вызвано недостаточной интенсивностью пищевого термогенеза обсуждалось многими исследователями на протяжении нескольких десятков лет [51]. Возможно, избыточная масса тела возникает из-за нарушенной ответной реакции на прием пищи. Пытаясь объяснить одну из возможных причин развития ожирения, Neumsfield и соавторы, проводя исследование с привлечением многочисленного контингента показали, что энергетический обмен у лиц с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> ниже, чем у лиц с нормальной массой тела, и уменьшается с прогрессированием ожирения [79]. По мнению ряда авторов нарушения в регуляции энергетического обмена, в особенности механизма пищевого термогенеза, также являются довольно значимой причиной развития ожирения [51]. de Jonge L и Bray обращают внимание на то, что пищевой термогенез у людей с избыточной массой тела и ожирением снижен [53]. Müller M.J., Wang Z. и соавторы полагают, что отклонение в адекватном энергетическом ответе на прием пищи связан с наличием ожирения [122-125, 174, 175]. Данные некоторых отечественных исследований также свидетельствуют о достоверном уменьшении посталиментарного термогенеза у тучных пациентов по сравнению с людьми с нормальной массой тела. [12, 21, 22].

Согласно исследованиям, у лиц с ожирением, страдающих сахарным диабетом, физические нагрузки несколько повышают пищевой термогенез, но не восстанавливают его [147].

Тем не менее, результаты исследования, проведенного Rodríguez G. и соавторами на подростках с ожирением и нормальной массой тела, показали,

что пациенты с ожирением имели более высокий основной обмен, чем лица с ИМТ меньше 18,5 кг/м<sup>2</sup> [140].

Granata G.P. и соавторы, проанализировав более ранние работы по пищевому термогенезу, заключили, что у людей с избыточным содержанием жира термический эффект пищи был снижен [74].

При этом следует учитывать, что высокое содержание жировой массы тела и висцеральное ожирение, как правило, ассоциированы с метаболическими нарушениями и другими сопутствующими заболеваниями, которые также могут оказывать влияние на обмен покоя. Избыточное содержание жировой массы стимулирует деятельность симпатической нервной системы. Инсулинорезистентность, метаболический синдром, гипертоническая болезнь повышают основной обмен [39,40].

Возможно, не только количество, но и локализация жира, а также размеры самой жировой клетки оказывают косвенное влияние на энергообмен [50]. Например, по данным Cutler D.L. и соавторов у пациентов, страдающих липодистрофией, основной обмен был увеличен на 20-70% от нормы.

Предполагается, что термогенный эффект жировой массы тела может быть связан с гормонами, продуцируемыми самой жировой тканью, а также воспалительными и гемодинамическими нарушениями, связанными с ожирением [25]. При оценке ассоциации величины жировой массы с основным обменом активно изучается влияние лептина [108,134].

Учитывая, что величина пищевого термогенеза является индивидуальным показателем и зависит от многих других параметров организма, можно предположить о ее взаимосвязи и с метаболизмом макронутриентов. Изучение специфического действия пищи имеет большое значение, так как позволяет понять механизмы регуляции энергетического обмена в организме человека.

Роль термогенеза в этиологии ожирения была показана Wang в 1924 году, который предположил, что различия в энергии, расходуемой на пищеварение и хранение пищевых продуктов, может лежать в основе увеличения массы тела. Его исследование показало, что пищевой термогенез немного ниже в группе лиц с нормальной массой тела, по сравнению с пациентами с ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>. А у лиц с ожирением -значительно ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела [172].

Более поздние исследования ряда авторов, подтверждают, что нарушения в регуляции энергетического обмена, в особенности механизма пищевого термогенеза, являются довольно значимой причиной развития ожирения [131].

### **1.3 Пищевой термогенез и гены-предикторы избыточного веса.**

Считается, что средовые факторы риска, связанные с изменением характера питания и физической активности, могут реализоваться только на фоне генетических факторов. В связи с этим большой интерес представляет идентификация генов-предикторов избыточного веса [3].

Процессы эволюции и селекции привели к программированию генома с различиями внутри популяции в потребностях в пищевых веществах, особенностях всасывания и усвоения пищи, индивидуальной чувствительности. Показано, что именно пища с ее многообразием как эссенциальных, так и негативных для организма человека факторов, обеспечила возможность генетического разнообразия. Благодаря развитию генетики стало понятно, что индивидуальная реакция человека на пищевые продукты обусловлена его генотипом. Именно эти обстоятельства послужили основанием для развития нутригенетики.

Нутригенетика – новая область науки о питании, направленная на изучение генетических вариантов, их идентификацию, классификацию, влияние на потребление и метаболизм нутриентов и биологически активных веществ у различных групп населения, в том числе и с алиментарно-



зависимыми заболеваниями. Генетические полиморфизмы – это отчасти продукт адаптивного развития человека в различных условиях питания, в том числе в условиях непредсказуемости в доступности пищи и значительного ее дефицита [154,155].

Многие однонуклеотидные полиморфизмы, возникающие посредством мутаций с последующим распространением в пределах популяции, ассоциированы с питанием и могли быть «рецепторами» для положительного отбора в эволюционном процессе. Кроме того, характер питания может способствовать ускорению распространения мутаций в пределах популяции, внося свой вклад в ее генетическое разнообразие.

В последнее время методически подходы нутригенетики широко применяются для изучения алиментарно-зависимых заболеваний, и в частности, ожирения, что позволяет обеспечить понимание механизма взаимодействия генов и пищевых компонентов в их этиологии и патогенезе.

В различных популяциях выявлено более сотни генетических полиморфизмов, в той или иной степени связанных с ожирением [171,176]. Однако изучение ассоциаций генетических полиморфизмов с риском развития ожирения дали неоднозначные результаты.

Наиболее изученными на сегодняшний день являются однонуклеотидные полиморфизмы гена, связанного с жировой массой и ожирением, местоположение 16q12.2, официальный символ FTO [2]. Многочисленные исследования показали выраженную ассоциацию полиморфизма rs9939609 с увеличением индекса массы тела [68,89,125,132,186,187]

Так при обследовании 234 белых женщин, находившихся в климактерическом периоде, было выявлено, что у лиц с гомозиготным типом носительства мутантного аллеля (AA) ИМТ составлял 32,8 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с таковым (31,0 кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ) у лиц и генотипом TT [119]. Показано, что носители полиморфизма rs9939609 гена FTO имеют массу тела в среднем на 1,2 кг и окружность талии на 1 см больше по сравнению с

людьми, у которых этот аллель отсутствует. Наличие двух аллелей риска сопровождается увеличением массы тела в среднем на 3 кг и повышением риска развития ожирения в 1,67 раза [80].

Однако исследование ассоциаций полиморфизмов этого гена с фенотипическими и метаболическими проявлениями ожирения дало неоднозначные результаты в разных популяциях. Наиболее тесная связь с избыточной массой тела была установлена у полиморфизма rs9939609 гена FTO в Европейской, Японской и Мексиканской популяциях [84,89,186]. Результаты многочисленных исследований показали, что частота встречаемости аллеля риска для ожирения варианта rs9939609 довольно высока и составляет 46% среди жителей Западной и Центральной Европы, 51% - среди уроженцев Западной Африки и 16% - среди китайцев [81,125].

В европейских популяциях выявлена существенная связь варианта rs9939609 гена FTO с избыточной массой тела и ожирением. Так, при обследовании населения разных регионов Франции установлено, что аллель А этого варианта можно рассматривать в качестве фактора риска в развитии ожирения и диабета типа 2 [107].

Результаты обследования мужчин призывного возраста в Дании, больших групп населения (более 1000 человек с ожирением и без избыточной массы) в Испании, Германии и Бельгии, а также американцев европейского происхождения, показали значимую ассоциацию полиморфизма rs9939609 с увеличением индекса массы тела [69, 91, 130, 135, 187]. Интересно отметить, что при обследовании 206 практически здоровых пожилых людей из Западной Европы у носителей аллеля риска ожирения варианта rs9939609 гена FTO было обнаружено уменьшение объема мозговой ткани примерно на 8% в лобных долях и на 12% в затылочных долях, которое было ассоциировано с увеличением индекса массы тела [81].

Распространенность полиморфизмов гена FTO в китайской популяции менее выражена, но влияние его на развитие ожирения сравнимо с европейскими популяциями [45]. Изучение этого полиморфизма в группе

китайцев из Тайваня, показало его выраженную связь с индексом массы тела, но не выявило связи с сахарным диабетом второго типа. Результаты обследования китайцев Ханьшуй из Шанхая и Пекина (3210 человек) не подтвердили, что полиморфизм гена FTO вносит значительный вклад в развитие как ожирения, так и сахарного диабета второго типа [45,85].

При обследовании других популяций также была выявлена связь полиморфизмов гена FTO с метаболизмом глюкозы [56,87] и риском развития сахарного диабета второго типа [28,83].

В других исследованиях вариантов гена FTO у детей и подростков, проживающих в Пекине, установлена выраженная связь варианта rs 9939609 с ожирением [36,64]. Молекулярно-генетические исследования, проведенные среди больших групп японского и корейского населения, выявили ассоциации нескольких однонуклеотидных полиморфизмов гена FTO с ожирением, в том числе и rs9939609 [84,97]. Изучение полиморфизмов FTO гена в африканской популяции (Гамбия) показало отсутствие положительной корреляции его с массой тела у обследуемых [78].

Несмотря на многочисленные исследования гена FTO, молекулярный механизм ассоциации его вариантов с ожирением изучен недостаточно.

В исследованиях на грызунах было показано, что мРНК гена FTO детектируется во многих тканях организма, но в наибольшем количестве - в дугообразном ядре гипоталамуса, главным образом, в областях, регулирующих голод/насыщение пищей, а уровень изменения экспрессии зависит от степени голодания и других факторов, но не зависит от уровня лептина [69,171]. Результаты исследований у детей в возрасте 4-5 лет с мутантными аллелями гена FTO (rs9939609) показали отсутствие чувства насыщения пищей, т.е. для них было характерно потребление пищи в отсутствии голода [176].

Если связь гена FTO с повышенным потреблением энергии с пищей [73] в настоящее время доказана, то его влияние на расход энергии при различном уровне физической активности у лиц с ожирением выражено не

четко [110]. Показано, что снижение калорийности рациона способствует уменьшению массы тела не зависимо от генотипа FTO [163].

Существуют данные о связи полиморфизма гена FTO с лептином, который синтезируется в белой жировой ткани, секретруется в кровяное русло и помимо других функций регулирует процессы потребления пищи и расход энергии посредством центральных и периферических механизмов.

Установлено, что при ожирении отмечается лептинорезистентность, которая препятствует нормальному проявлению эффектов этого гормона, чем можно объяснить наличие тесной корреляции между уровнем его в сыворотке крови и величиной жировой массы [103]. Имеются данные, что в неонатальный период лептин играет важную роль в развитии ожирения посредством воздействия на гипоталамическую регуляцию энергетического баланса [119]. В тоже время в гипоталамусе детей и подростков обнаружена выраженная экспрессия гена FTO [105].

Labayen I. и соавторы изучали связь между полиморфизмом rs9939609 гена FTO и концентрацией сывороточного лептина у 655 европейских подростков (среди них - 365 женщин) в возрасте  $14.6 \pm 1,2$  года. Обнаружена связь полиморфизма гена FTO с уровнем лептина сыворотки крови, а, следовательно, и с контролем баланса энергии. Авторы сделали вывод, что лептин может быть посредником между полиморфизмом гена FTO rs 9939609 и выраженностью ожирения [103].

В ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» проводилось изучение ассоциации варианта rs9939609 гена FTO с ожирением у 394 взрослых, обследуемых (262 мужчины и 162 женщины, возраст 20-70 лет), работников металлургических предприятий, проживающих в Свердловской области Российской Федерации. При этом 34% обследованных имели генотип TT, 47,5 % - генотип AT и 18,5% - генотип AA.

У женщин наблюдалась более высокая частота встречаемости генотипа AA по сравнению с мужчинами. Обследованные с ожирением имели значительно более высокую частоту встречаемости генотипа AA (27,7%) и

аллеля риска А (50,0%) по сравнению с обследованными с индексом массы тела менее 30 (13,0% и 36,8% соответственно). У носителей АА генотипа вероятность развития ожирения составила 3,0 ( $p=0,008$ ), а у носителей АА+АТ генотипов – 1,73 ( $p=0,100$ ) по сравнению с носителями ТТ генотипа [8].

В другом исследовании, проведенном в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», полиморфизм rs9939609 гена FTO изучали у 94 лиц с избыточной массой тела и ожирением, проживающих в Московском регионе. Частота встречаемости мутантного аллеля была достаточно высокой и составляла 83% (43% - в гомозиготном состоянии). При этом частота встречаемости полиморфизма rs9939609 гена FTO у женщин была несколько выше, чем у мужчин [5,16].

У пациентов с АА и АТ генотипами в 1,5-2 раза чаще отмечалось повышение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке. Частота выявления сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы у носителей мутантного аллеля была также значительно выше.

Носители мутантного аллеля, особенно при гомозиготном типе (АА), имели более высокую массу тела и ИМТ. Абсолютная и относительная величина жировой массы была статистически достоверно выше ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,02$ ) у носителей генотипа АА rs9939609 гена FTO по сравнению с носителями генотипа ТТ, промежуточное положение по цифровому выражению этого показателя занимают носители АТ генотипа. Содержание триглицеридов в сыворотке крови было также достоверно выше ( $p < 0,02$ ) у носителей мутантного аллеля rs9939609 гена FTO.

Другим генетическим полиморфизмом, повышающим риск ожирения, является полиморфизм гена  $\beta 3$ -адренорецепторов (ADRB3), который играет важную роль в регуляции величины жировой массы и связан с развитием сахарного диабета. В настоящее время разрабатываются синтетические стимуляторы этих рецепторов, которые, возможно, смогут применяться при

ожирении, действуя посредством повышения интенсивности обменных процессов.

Первоначально бета-адренорецепторы (ADRB) разделяли на ADRB1 и ADRB2. В последствие в результате фармакологических и молекулярно-генетических исследований было показано существование еще одного подтипа – ADRB3. Последовательность аминокислот в ADRB3 на 40-50% идентична таковой для  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторов [32].

Известно, что ADRB являются посредниками при повышении функциональной активности сердечно-сосудистой системы под воздействием стресса. Сведения о наличии и функции ADRB3 в сердечно-сосудистой системе противоречивы. В отличие от  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторов они обладают гораздо более высоким сродством к норадреналину, чем к адреналину, и вызывают при стимуляции меньше побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Было показано, что воздействие на ADRB3 в эндотелии коронарных артерий и артерий молочной железы вызывает вазодилатацию этих сосудов [55,142].

Наряду с этим активация  $\beta$ 3-адренорецепторов приводит к усилению катехоламиностимулированного липолиза в белой жировой ткани и термогенеза - в бурой. Общее содержание ADRB3 в организме может варьировать в зависимости от увеличения массы тела, наличия инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

Очевидно, что снижение функции этого рецептора может привести к ожирению. Это позволяет рассматривать ADRB3 в качестве гена-кандидата ожирения. Мутация в кодоне 64 из ADRB3 приводит к замене триптофана на аргинин (Trp64Arg) в белке рецептора, что ассоциируется с повышенной массой тела, ранним развитием сахарного диабета 2 типа, и повышением резистентности к инсулину. Результаты мета-анализа исследований с включением около 11000 человек свидетельствуют о том, что у лиц с наличием варианта Trp64Arg по сравнению с нормальным гомозиготным

генотипом отмечается более высокий ИМТ (на среднем, на 0,30 кг/м<sup>2</sup>) и более раннее (на 22 года) развитие сахарного диабета 2 типа [71].

Известно, что снижение массы тела является эффективным средством для лечения избыточной массы тела и ожирения как факторов риска развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [99]. Имеются доказательства, что даже небольшая потеря массы тела (5%) под влиянием диеты и физических упражнений является эффективным средством лечения ожирения и связанных с ним осложнений [98].

Результаты исследования полиморфизма гена ADRB3, проведенного в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [8] на той же группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением, проживающих в Московском регионе, было показано, что 12% из них являлись носителями мутантного аллеля в гетерозиготном состоянии, что было сопоставимо с данными зарубежных исследований, которые свидетельствуют, что 84,6% пациентов с ожирением имеют Trp64Trp генотип и 15,4% - Trp64Arg генотип ADRB3 [54].

Для носителей Trp64Arg генотипа ожирение наблюдалось у 91% обследуемых, а для носителей Trp64Trp генотипа - у 81%. Сахарный диабет второго типа выявлялся у лиц с Trp64Arg генотипом практически в 5 раз чаще, чем с Trp64Trp генотипом. У этих пациентов также отмечались достоверно более высокие значения величины ИМТ, абсолютной и относительной жировой массы. В процессе 2-х недельного применения низкокалорийной диеты (1500 ккал) величина редукции массы тела у пациентов с Trp64Arg генотипом была на 16% ниже, чем у носителей аллеля дикого типа.

Наряду с этим у носителей Trp64Arg гена отмечалось достоверно более высокое содержание в сыворотке крови глюкозы и мочевого кислоты, что подтверждает данные зарубежных исследований о наличии ассоциации полиморфизма гена ADRB3 с инсулинорезистентностью, уровнем гипергликемии, наличием метаболического синдрома и сахарного диабета второго типа, а также более ранним развитием этого заболевания [54,71,162].

На основании данных отечественных и зарубежных исследований можно прийти к заключению, что увеличение жировой массы у лиц с данными генетическими полиморфизмами может реализоваться посредством нарушения энергетического обмена, составляющей которого является пищевой термогенез.

Анализ данных литературы показывает, что большинство работ по изучению пищевого термогенеза проведено за рубежом. В России эта проблема является недостаточно изученной. Лишь небольшое количество исследований посвящено изучению рефлекторного периода пищевого термогенеза.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор – член-корр. РАН, профессор Никитюк Д.Б.) в лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний, а также ООО «Санаторий «Ревиталь Парк», город Балашиха, Московская область.

В исследовании приняло участие 120 практически здоровых лиц, отдыхающих в санатории «Ревиталь Парк», среди них было 34 мужчины и 86 женщин в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составлял  $37,5 \pm 10$  лет) - жители Московского региона Российской Федерации.

Таблица 1.

Распределение пациентов в зависимости от величины индекса массы тела

ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Пациенты, принимавшие участие в исследовании		
	Количество пациентов	Возраст, годы	Средние значения ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
Менее 24,9	34	$35,5 \pm 1,8$	$22,3 \pm 0,26$
25,0-29,9	37	$35,8 \pm 1,7$	$27,1 \pm 0,23$
30,0 и более	49	$39,1 \pm 1,9$	$36,5 \pm 1,20$

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты в возрасте от 18 до 60 лет.
2. Не имеющие вредные привычки (курение, алкоголь)

Критерии исключения из исследования:

1. Лица, моложе 18 лет и старше 60 лет.
2. Пациенты, имеющие хронические сердечно-сосудистые заболевания, заболевания пищеварительного тракта, заболевания дыхательной системы, системные заболевания, заболевания крови, онкологические заболевания, эндокринные заболевания.
3. Пациенты, принимающие какие-либо лекарственные или гормональные препараты.
4. Лица, отказавшиеся от участия в исследовании.

От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование включало:

- оценку антропометрических данных, определение состава тела, а также исследование биохимических показателей крови.
- проведение молекулярно-генетических исследований.
- определение обмена покоя и пищевого термогенеза различных завтраков (гречневая, овсяная, пшенная каши, творог обезжиренный, сливочное масло). Все тестовые завтраки проводились на одной группе пациентов. Всего было проведено 3000 измерений пищевого термогенеза.
- оценку величины пищевого термогенеза макронутриентов, продуктов и блюд, изучение влияния на величину пищевого термогенеза индивидуальных параметров: состава тела (содержания тощей и жировой массы тела), обмена покоя, биохимических маркеров и генетических полиморфизмов rs9939609 FTO, rs4994 ADRB3).

## **2.1 Антропометрия**

Антропометрические методы включали в себя измерение массы тела, роста, окружности талии (ОТ) и обхвата бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ) и соотношении окружности талии и бедер (ОТ/ОБ).

## **2.2 Биоимпедансметрия**

Оценка состава тела (количество жировой массы, тощей массы) пациентов проводилась методом биоимпедансометрии с помощью анализатора «АВС-01» фирмы «МЕДАСС» (Россия). Исследование проводилось утром, натощак, в положении пациента лежа на кушетке. На кожу тыльной поверхности правой кисти и стопы наклеивались по два одноразовых электрода, к которым были прикреплены клеммы прибора. Продолжительность исследования составила 1-2 минуты.

Схема измерения от запястья до щиколотки по одной стороне тела используемая в данной методике наиболее исследована и освещена в литературе, широко применяется для мониторинга состава тела при использовании различных вариантов лечебного и профилактического питания, оценки эффективности комплекса лечебных (диетологических, фармакологических, физиотерапевтических) мероприятий в коррекции неблагоприятных изменений состава тела и прогноза развития ряда метаболических нарушений и сопутствующих заболеваний [8,11,13].

## **2.3 Клинико-биохимические методы исследования**

Биохимические показатели, характеризующие состояние липидного, углеводного, белкового обмена, определяли с использованием анализатора «АВХРЕНТРА 400» («HORIBA ABX SAS», Франция) в автоматическом режиме.

Для оценки состояния белкового обмена в сыворотке крови определяли содержание общего белка (норма 64-83 г/л), мочевой кислоты (208-428 мкмоль/л).

Для характеристики углеводного обмена у пациентов определяли уровень базальной гликемии в венозной (норма 3,8-5,8 ммоль/л).

Липидный обмен оценивали по содержанию в сыворотке крови общего холестерина (ОХС) (норма до 5,2 ммоль/л), ХС ЛПВП (норма 0,77-1,83 ммоль/л), ХС ЛПНП (норма 2,58-3,36 ммоль/л), триглицеридов (норма 0,68-1,88 ммоль/л).

Уровень лептина в сыворотке крови определяли на иммуноферментном автоматическом анализаторе «ВЕР 2000» с использованием наборов DiagnosticsBiochemCanada.

#### **2.4 Молекулярно-генетические методы исследования**

Молекулярно-генетические исследования проводились совместно с ведущим научным сотрудником лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний к.м.н. Сорокиной Е.Ю.

У всех обследованных была проведена идентификация полиморфизма rs9939609 гена FTO. ДНК выделяли из крови стандартным методом с использованием сорбента и набора реагентов «ДНК-сорб-С», производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва. Для генотипирования полиморфизма rs9939609 FTO гена применяли мультиплексную аллель-специфичную амплификацию с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК [186]. Для проведения анализа использовали амплификаторы «Биометра», Германия и «RotorGene-6000», Австралия.

Структура праймеров и зондов, используемых для генотестирования:  
СТАGGTTCCTTGCGACTGCT;

АССТАТТААААСТТТАGAGТААСАGAGACTATССА;

VIC-CATCACAАААТТCАС-BHQ,

FAM-CATCАСТАААТТCАС-BHQ.

Температура отжига – 46,0° С.

Также, у всех обследованных была проведена идентификация полиморфизма rs4994 гена ADRB3. ДНК выделяли из крови стандартным методом с использованием сорбента и набора реагентов «ДНК-сорб-С», производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва.

Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК [13]. Для проведения амплификации использовали амплификатор «CFX96 RealTimeSystem» фирмы «BIO-RAD», США.

Структура праймеров и зондов, используемых для генотестирования:  
СААССТGCTGGTCATCGT;

AGGTСGGCTGCGGC-3'),

Fam- ССАТСGССТGGACTCCG-BHQ'

Hex-CATCGCCCGGACTCCG-BHQ.

Температура отжига – 59,3° С.

## **2.5 Определение обмена покоя методом непрямой калориметрии**

Исследование уровня обмена покоя проводили методом непрямой калориметрии с помощью мобильного метаболографа «V02000» (MedGraphics, США) с авторским программным обеспечением «BREEZE» и регистрацией концентрации потребляемого O<sub>2</sub>, выдыхаемого CO<sub>2</sub>, дыхательного коэффициента, а также определением скорости окисления метаболических субстратов (белков, жиров и углеводов) с помощью

индивидуальной лицевой маски. Пациенту накануне исследования было рекомендовано ограничить тяжелые физические нагрузки и поздний ужин.

Исследование проводили утром, после 8-часового сна, в состоянии покоя в помещении с хорошей шумоизоляцией при температуре окружающей среды 21°-23°C. Пациента помещали на кушетку, предварительно закрепив на его лице маску с широкой манжеткой из герметичного материала, которую плотно заправляли под голову для обеспечения герметичности пространства.

К маске подключали пневмотахометр типа prevent™ и двуглавую клипсу для метаболического тестирования. Затем, пациенту давалось время в течение 10 мин. успокоиться и освоиться. После этого проводили измерение потребления кислорода и выделения углекислого газа.

Измерение потребления кислорода и выделения углекислого газа продолжалось в течение 10 минут. При этом регистрируемые параметры стандартизировали по температуре, барометрическому давлению и влажности в соответствии с международным протоколом стандартизации STPD. В перерывах между измерениями испытуемый находился в испытательной комнате в положении лежа.

## **2.6 Метод определения пищевого термогенеза.**

### **Состав пищевых нагрузок**

После проведенного натощак измерения обмена покоя пациенту предлагался тестовый завтрак. Калорийность завтрака составляла 125 ккал на порцию. Все варианты завтраков были изокалорийны и использовались у одних и тех же пациентов.

В разные дни обследованным предлагались следующие продукты и блюда: овсяная, пшенная и гречневая каша, творог обезжиренный, сливочное масло.

Все применяемые каши были приготовлены традиционным способом. Учитывая органолептические свойства масла, предлагалось 25 г ржаного хлеба (таблица 2).

Таблица 2

Состав пищевых тестов (по калорийности)

Тестовый завтрак (100 ккал)	Белки, ккал	Жиры, ккал	Углеводы, ккал
Пшеничная каша	10,2	28,0	62,0
Овсяная каша	9,6	33,8	57,0
Гречневая каша	11,8	30,2	58,0
Творог	82,4	5,0	9,97
Сливочное масло + ржаной хлеб	4,1	72,1	23,8

Продолжительность завтрака составляло 10 мин.

Сразу после приема пищи на пациента надевалась индивидуальная маска с пневмотахометром, подключённая к метаболографу.

После проверки герметичности начинали измерения в течение 10 мин.

Затем пациенту проводили измерения через 60, 120, 180 и 240 минут после приема пищи.

Таким образом, временные точки измерения метаболизма составляли: натощак (обмен покоя), через 10 мин после приема пищи, через 60 мин, 120, 180 и 240 (творог) мин соответственно.

Пищевой термогенез измеряли, сравнивая энерготраты покоя до и после пищевой нагрузки.

## **2.7 Статистические методы исследования**

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием системы PASW Statistics 20. Тесты на соблюдение равновесия Харди – Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона  $\chi^2$  проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия).

Корреляционный анализ пищевого термогенеза проводили методом линейной аппроксимации в зависимости от, содержания жировой (%) и тощей массы тела (%).

Полученные данные представлены в виде средних величин (M), стандартного отклонения ( $\delta$ ), среднеквадратичной ошибки аппроксимации (R2).



## **ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **3.1. Кинетика пищевого термогенеза**

Механизм пищевого термогенеза остается до конца не ясен. Скорее всего, в основе пищевого термогенеза лежит энергообеспечение активности систем, органов и тканей, участвующих в переваривании и всасывании пищи, включая процессы запасания пищевых веществ.

Исследования пищевого термогенеза направлены как на выяснение влияющих факторов пищи, так и физиологических параметров состояния организма. Одни из наиболее важных затрагивают проблемы кинетического порядка. Это, в основном, касается вопросов минимального времени оценки пищевого термогенеза, необходимого для обеспечения достоверности полученных результатов. Показано, что достоверное значение пищевого термогенеза можно получить, если длительность измерения составляет не менее 6 часов.

При трехразовом питании естественный интервал времени между дневными приемами пищи составляет около 5 часов. Поэтому процедура необходимого шестичасового измерения вносит настолько существенное нарушение режима питания и повседневной физической деятельности, что становится неприемлемой.

Одна из задач данной работы была обусловлена необходимостью разработать краткосрочные методы обследования, которые обеспечивали бы достаточную точность оценки пищевого термогенеза.

Данные проведенного исследования показали, что термический эффект пищевых тестов существенно различается по величине и длительности. В тоже время в кинетике пищевого термогенеза можно выделить общие закономерности: термогенез быстро нарастает, достигает максимума и затем

постепенно снижается, возвращаясь к исходному уровню. По форме такой характер напоминает кинетику ферментативной реакции первого порядка.

На рисунке 1 показана вариабельность термогенеза различных пищевых нагрузок, для которых методом кинетического анализа можно количественно определить полный термогенез (площади под кривой). Кинетический метод анализа позволяет не только максимально приближено описать (методом наименьших квадратов) экспериментальные точки, но и учесть вклад значений термогенеза, которые находятся за пределами времени исследования, т.е. после 3-4 часов.

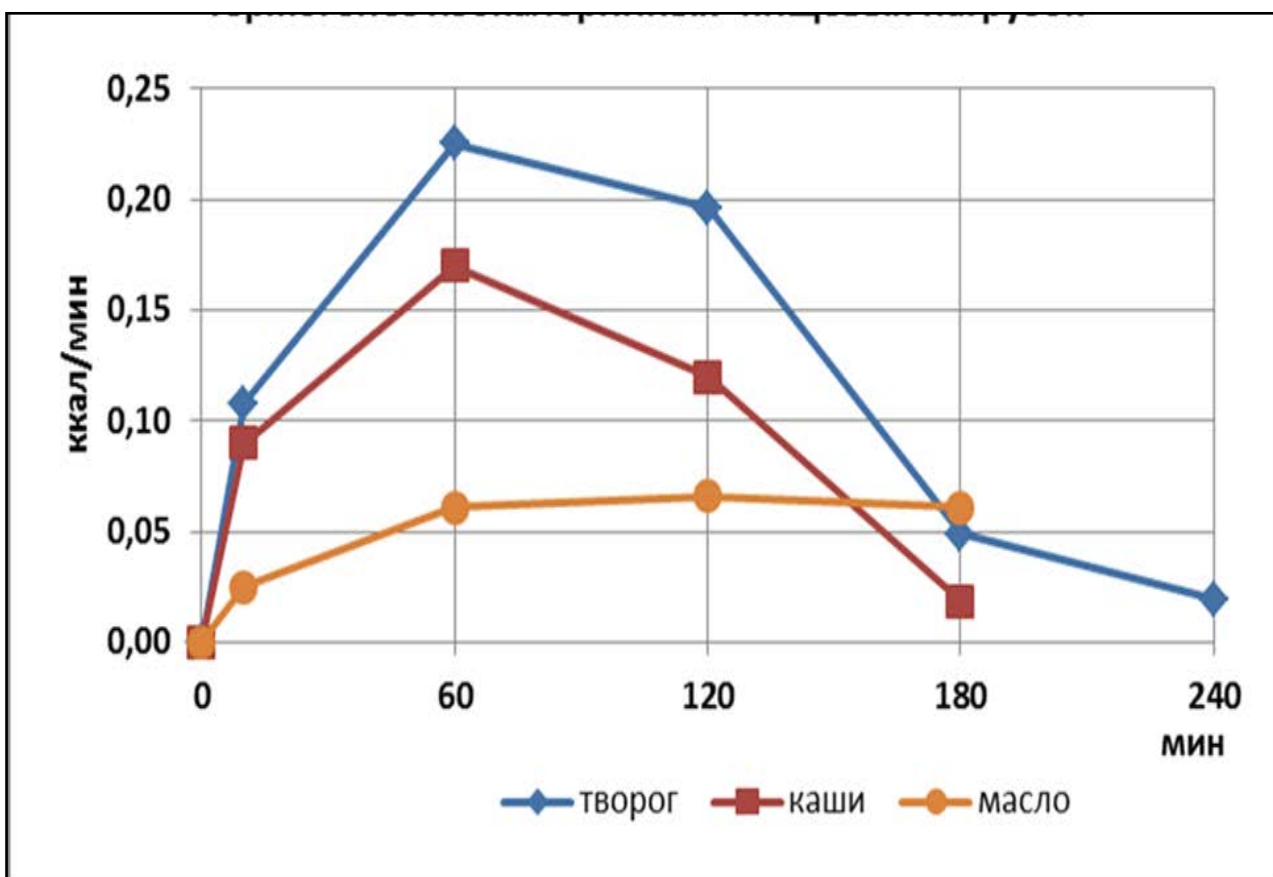


Рисунок 1. Кинетика термогенеза различных пищевых нагрузок.

Кинетика реакции первого порядка описывается уравнением, в котором учитывается скорость синтеза и распада вещества как разница экспонент синтеза и распада:

$$V = ek_1 - ek_2$$

Если провести параллели пищевого термогенеза с веществом «В», например, считать, что пищевой термогенез нарастает с константой скорости  $k_1$  и снижается с константой скорости  $k_2$ , то для кинетики пищевого термогенеза применимы те же приемы оценки. И наиболее важное из них для нашей цели – это возможность по первым (кратковременным) точкам получить всю кривую зависимости полностью.

#### Программы (excel) для расчёта параметров кинетики ПТ:

##### Шаг 1

Строим ряд измеряемых показателей величины термогенеза и времени после еды.

##### Шаг 2

В «зависимых» (изменяемых) ячейках указываем гипотетические величины  $k_1$  и  $k_2$ .

##### Шаг 3

По тем же временным точкам рассчитываем теоретические значения термогенеза со ссылкой на ячейки  $k_1$  и  $k_2$ .

##### Шаг 4

Формируем «влияющую» ячейку, в которой записываем сумму квадратов разницы экспериментальных и теоретических значений термогенеза.

##### Шаг 5

Формируем ячейки «пределов» изменений  $k_1$  и  $k_2$ , в которых записываем максимально и минимально возможные величины.

### Шаг 6

Подбираем адекватные параметры итераций и запускаем поиск решения: подобрать значения зависимых ячеек  $k_1$  и  $k_2$  (при соблюдении условий «пределов»), обеспечивающие минимальное значение суммы квадратов отклонений.

### Шаг 7

Определяем расчетные значения термогенеза, используя «оптимизированные» значения  $k_1$  и  $k_2$ . Строим на графике расчетную кривую зависимости и обозначаем экспериментальные значения ПТ.

### Шаг 8

Рассчитываем величину пищевого термогенеза.

Таким образом, были рассчитаны средние величины пищевого термогенеза стандартизованных пищевых нагрузок с энергетической ценностью 125 ккал на 1 порцию, преимущественно белковой, жировой или углеводной природы, которые затем были пересчитаны относительно калорийности пищевых нагрузок (рисунок 2).

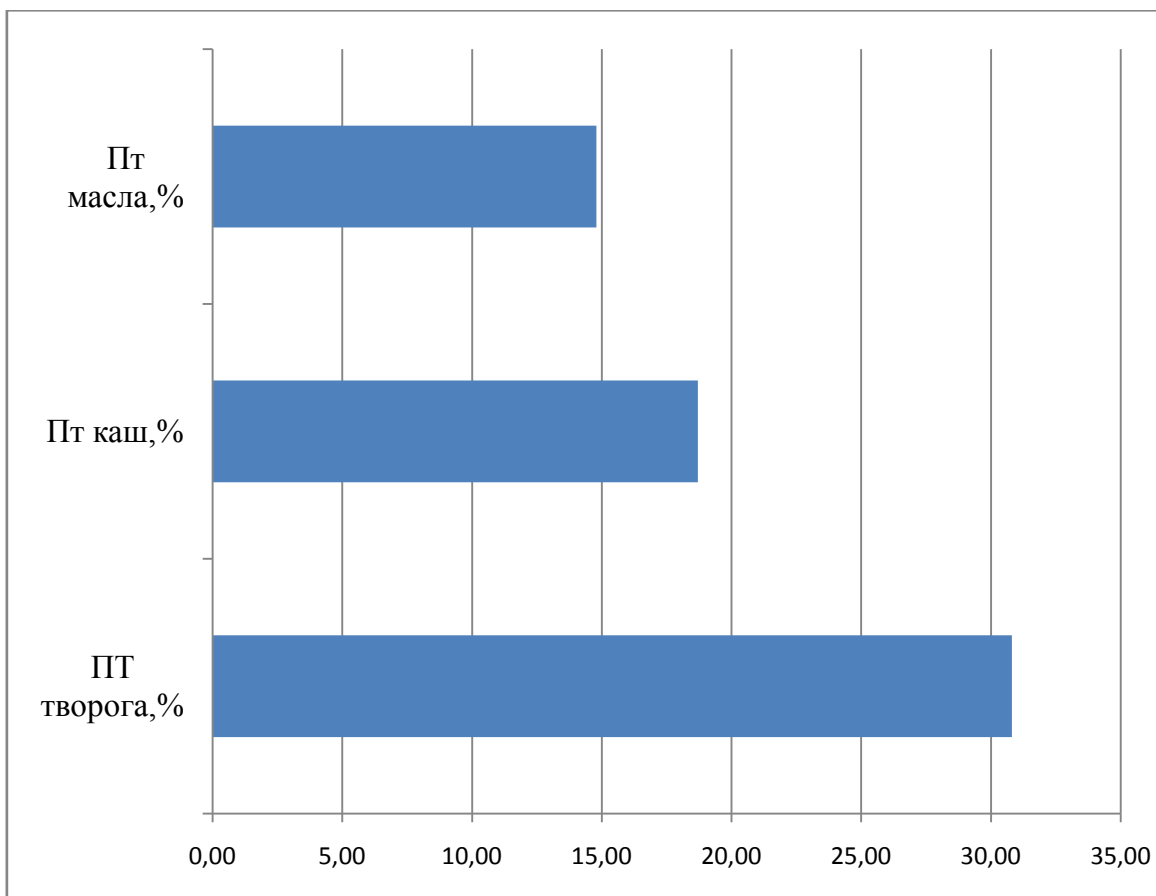


Рисунок 2. Сравнительный термогенез пищевых тестов (% от калорийности пищевой нагрузки).

Как видно из рисунка 2, величина термогенеза (% от калорийности пищевой нагрузки) для творога составила 30,80%, сливочного масла – 14,79%, каш – 18,70%.

Большинством исследований показано, что величина пищевого термогенеза зависит от химического состава пищи. Среди макронутриентов термическая реакция белков является максимальной. Углеводы обладают пищевым термогенезом меньшим, чем белки. Жиры - самым низким. [178].

Известно, что пищевой термогенез является величиной, обратной усвояемости. Согласно полученным результатам пищевой термогенез белка, равный 34%, показывает затраты энергии на его всасывание и переваривание. В этом случае утилизируется только 69% калорийности белка. Термогенный

эффект жиров в 12% означает, что эффективность их утилизации составляет более 87% калорийности жиров. Термогенез углеводов в 20% соответствует эффективности их утилизации в 80% от калорийности углеводов (рисунок 3).

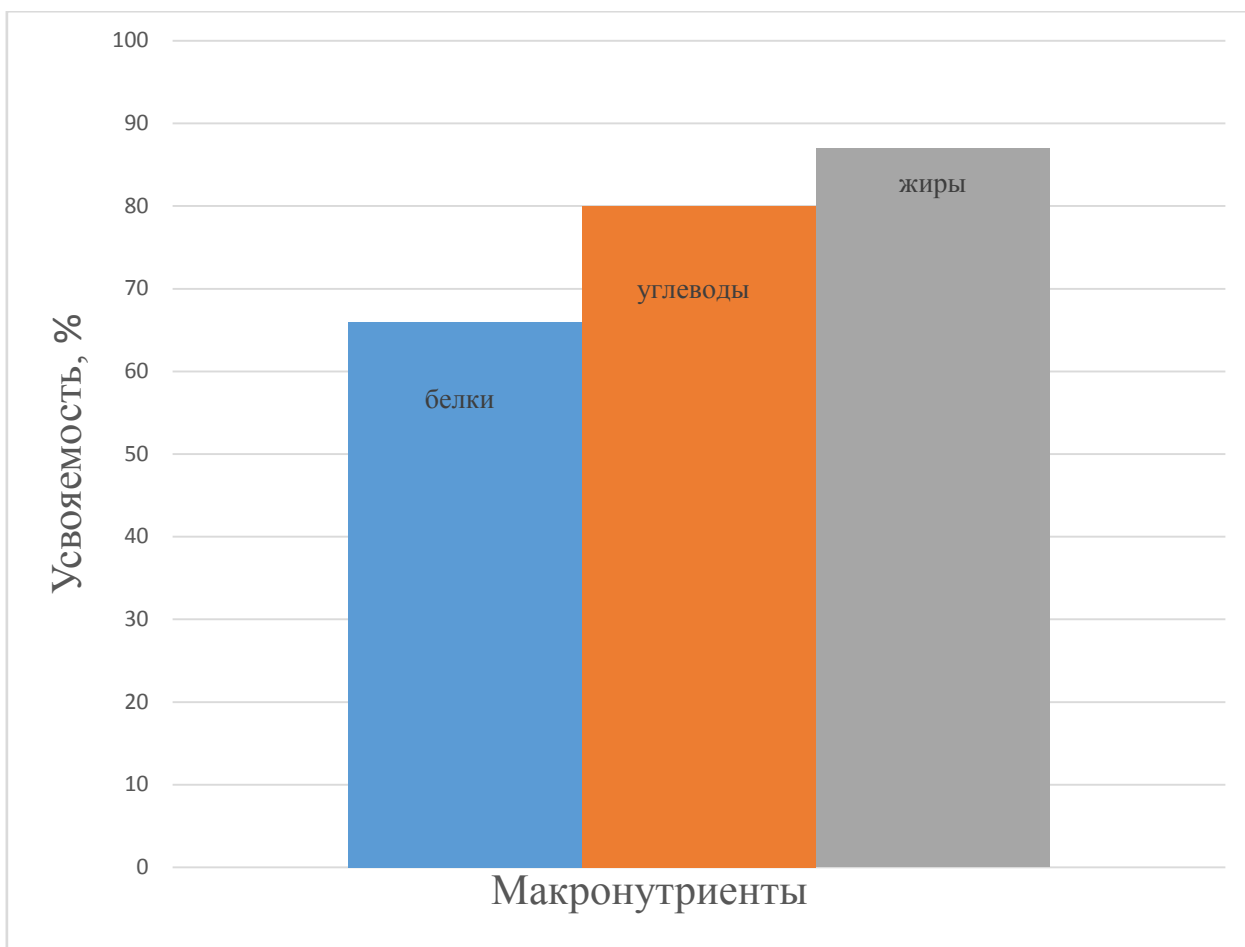


Рисунок 3. Усвояемость белков, жиров и углеводов.

Использованные тесты не являлись чисто белковыми, углеводными или жировыми. Белковая нагрузка на основе творога помимо белка, содержит 5% жировых калорий и 10% углеводных. Углеводная нагрузка на основе каш помимо углеводов содержала около 10% белковых калорий и 30% жировых. Жировая нагрузка содержала 4% белковых калорий и 24% углеводных. Поэтому ПТ тестовой нагрузки тоже являлся составным.

Величины термогенеза тестов с преимущественным содержанием белков, жиров и углеводов с использованием систем трех уравнений с тремя неизвестными, позволяют рассчитать термогенез белков, жиров и углеводов.

В общем виде сумма термогенеза пищевого продукта или блюда может быть выражена следующей формулой:

$$\text{ПТ(блюда)} = \text{Б(г)} * \text{УТБ} + \text{Ж(г)} * \text{УТЖ} + \text{У(г)} * \text{УТУ},$$

где Б - содержание белков (г), УТБ – удельный термогенез белка (ккал/г); Ж - содержание жиров (г), УТЖ – удельный термогенез жира (ккал/г); У - содержание углеводов (г), УТУ – удельный термогенез углеводов (ккал/г).

Решение системы 3х уравнений с 3 неизвестными:

$$\text{ПТ творога} = 20,61 * \text{УТБ} + 0,56 * \text{УТЖ} + 3,13 * \text{УТУ}$$

$$\text{ПТ масло} = 1,1 * \text{УТБ} + 8,11 * \text{УТЖ} + 5,65 * \text{УТУ}$$

$$\text{ПТ каш} = 2,64 * \text{УТБ} + 3,41 * \text{УТЖ} + 14,7 * \text{УТУ}$$

Результат решения уравнения дает возможность установить величины термогенеза белков, жиров и углеводов. Термогенез белка составил  $33,63 \pm 0,79\%$ , жира –  $12,38 \pm 0,36\%$ , углеводов –  $19,66 \pm 0,48\%$  (рисунок 4).

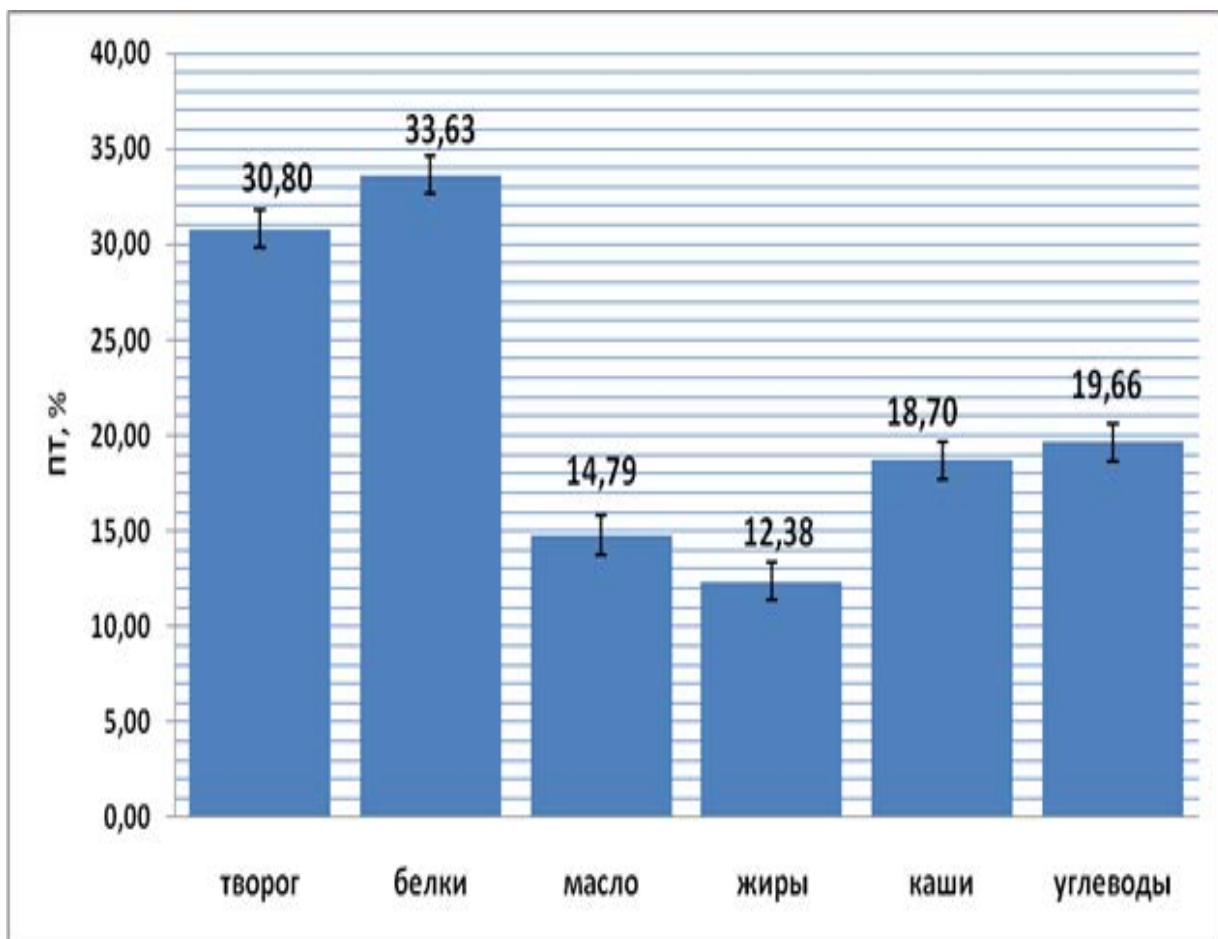


Рисунок 4. Сравнительный термогенез белков, жиров и углеводов (% от калорийности пищевой нагрузки).

Расчетная величина термогенеза обезжиренного творога составляет 29,7% от энергетической ценности. Измеренная величина термогенеза обезжиренного творога составляет 30,8% без учета индивидуальных различий термического ответа на пищевую нагрузку.

Результаты проведенных исследований показали, что величина пищевого термогенеза зависит от химического состава пищевых продуктов. Самые высокие значения пищевого термогенеза были отмечены у белков, самый низкий - у жиров. Промежуточное значение занимали углеводы. Полученные данные согласуются с результатами исследования других авторов [10,19,21,52,77,92,93,104,147,159,178,179].



В связи с этим можно предположить, что продукт-источник белка, будет наиболее термогенным, а жира - наиболее усвояемый за счет низкого пищевого термогенеза.

Комбинированный продукт в зависимости от соотношения белков, жиров и углеводов будет обладать термогенезом от 10 до 30%. Полученные данные позволяют рассчитать пищевой термогенез любого продукта, состав которого известен.

В таблице 3 приведены средние значения пищевого термогенеза макронутриентов и их индивидуальный разброс.

Таблица 3.

Сравнение вариабельности пищевого термогенеза ( $M \pm m$ ) в зависимости от химического состава пищи и индивидуальных особенностей организма

Показатели	Пищевой термогенез (в% от калорийности продукта)		
	ПТБ	ПТЖ	ПТУ
Средние значения	$33,8 \pm 0,82$	$10,2 \pm 0,25$	$19,9 \pm 0,49$
Индивидуальный разброс	22,1 – 64,1	6,3 - 19,3	11,2 - 37,5

Обращает внимание, что индивидуальный разброс значений пищевого термогенеза был не меньше различий пищевого термогенеза, обусловленных макронутриентным составом пищи.

Величина термогенеза белков у разных пациентов колебалась более чем в 2 раза (от 22% до 64% по калорийности от пищевой нагрузки), жиров (от 6% до 19%) и углеводов (от 11% до 37%) – более чем в 3 раза. Следовательно на ПТ помимо химического состава пищи, влияют индивидуальные особенности организма.

В связи с этим представлялось интересным изучение гендерных и возрастных особенностей интенсивности термогенных реакций белков, жиров и углеводов. Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Зависимость величины ПТ ( $M \pm m$ ) от пола и возраста

Показатели	Пищевой термогенез		
	ПТБ, ккал (%)	ПТЖ, ккал (%)	ПТУ, ккал (%)
Пол			
Мужчины	40,3±1,99	12,4±0,51	24,6±1,01
Женщины	30,9±0,61*	9,3±0,18*	17,9±0,34*
Возраст			
До 30 лет	33,6±1,94	10,1±0,27	19,6±1,13
30-60 лет	33,2±0,89	10,1±0,27	19,5±0,55

Примечание: \* при  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы 4, были выявлены гендерные различия в величине ПТ всех макронутриентов.

У женщин по сравнению с мужчинами отмечались достоверно более низкие показатели термогенеза белков, жиров и углеводов. В тоже время при анализе зависимости ПТ от возраста не было выявлено каких-либо существенных различий.

Известно, что на величину ПТ оказывают влияние различные факторы. Наиболее важными из них являются такие, как интенсивность энергетического обмена (обмен покоя) и состав тела (содержание тощей и жировой массы тела).

Можно предположить, что более низкие величины ПТ всех макронутриентов у женщин относительно мужчин, по-видимому, были связаны с меньшим количеством у них тощей массы тела и более низкой величиной основного обмена.

В связи с этим дальнейшим этапом настоящей работы было изучение зависимости величины пищевого термогенеза от антропометрических параметров и состава тела (содержания тощей и жировой массы тела).

### 3.2 Изучение зависимости величины пищевого термогенеза от параметров пищевого статуса

В таблице 5 представлены параметры состава тела и энергообмена в зависимости от величины ИМТ.

Таблица 5

Зависимость состава тела и энергообмена от величины ИМТ ( $M \pm m$ )

Показатели	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		
	< 25	25-30	>30
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,2 ± 0,26	26,9 ± 0,21**	30,5 ± 0,19**
Окружность талии, см	70,7 ± 0,82	84,7 ± 1,23**	103,3 ± 2,38**
Окружность бедер, см	95,2 ± 0,83	104,8 ± 0,76**	118,9 ± 2,33**
Жировая масса, кг	30,3 ± 2,87	35,8 ± 3,17	39,4 ± 3,09
Тощая масса (ТМ), кг	42,6 ± 0,68	49,1 ± 1,07**	59,2 ± 1,84***
Мышечная масса, кг	21,0 ± 0,97	23,1 ± 0,71	26,8 ± 0,92*

Энерготраты покоя, ккал	1454±15,0	1532±21,0**	1656±32,0**
ПТБ, ккал(%)	27,6 ± 0,72	32,6 ± 0,92**	38,7 ± 1,34***
ПТЖ, ккал (%)	8,4 ± 0,25	10,1 ± 0,32*	11,4 ± 0,44*
ПТУ, ккал (%)	16,6 ± 0,38	19,2 ± 0,69*	22,6 ± 0,80**

Примечание: \* - при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$  по отношению к ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>

Как видно из таблицы 5, по мере увеличения индекса массы тела отмечалось увеличение как жировой, так и тощей массы тела. Наряду с этим по сравнению с пациентами с ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> у лиц с избыточной массой тела и ожирением отмечалось достоверное повышение ПТ белков (соответственно на 18,1% и 40,2%), жиров (на 20,2% и 35,7%) и углеводов (на 15,7% и 36,1%).

Для выяснения причин повышения ПТ у лиц с ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> оценивали корреляционные взаимосвязи пищевого термогенеза и различных параметров пищевого статуса. В результате анализа было выявлено, что пищевой термогенез белка ( $r=0,89$ ,  $p < 0,05$ ), жира ( $r=0,88$ ,  $p < 0,05$ ) и углеводов ( $r=0,93$ ,  $p < 0,05$ ) положительно коррелировал с величиной тощей массы тела.

Обнаружена регрессионная зависимость величины пищевого термогенеза от состава тела: с каждым килограммом тощей массы термогенный эффект белка усиливался на 0,63 ккал, углеводов - на 0,38 ккал, жиров - на 0,19 ккал (рисунок 5).

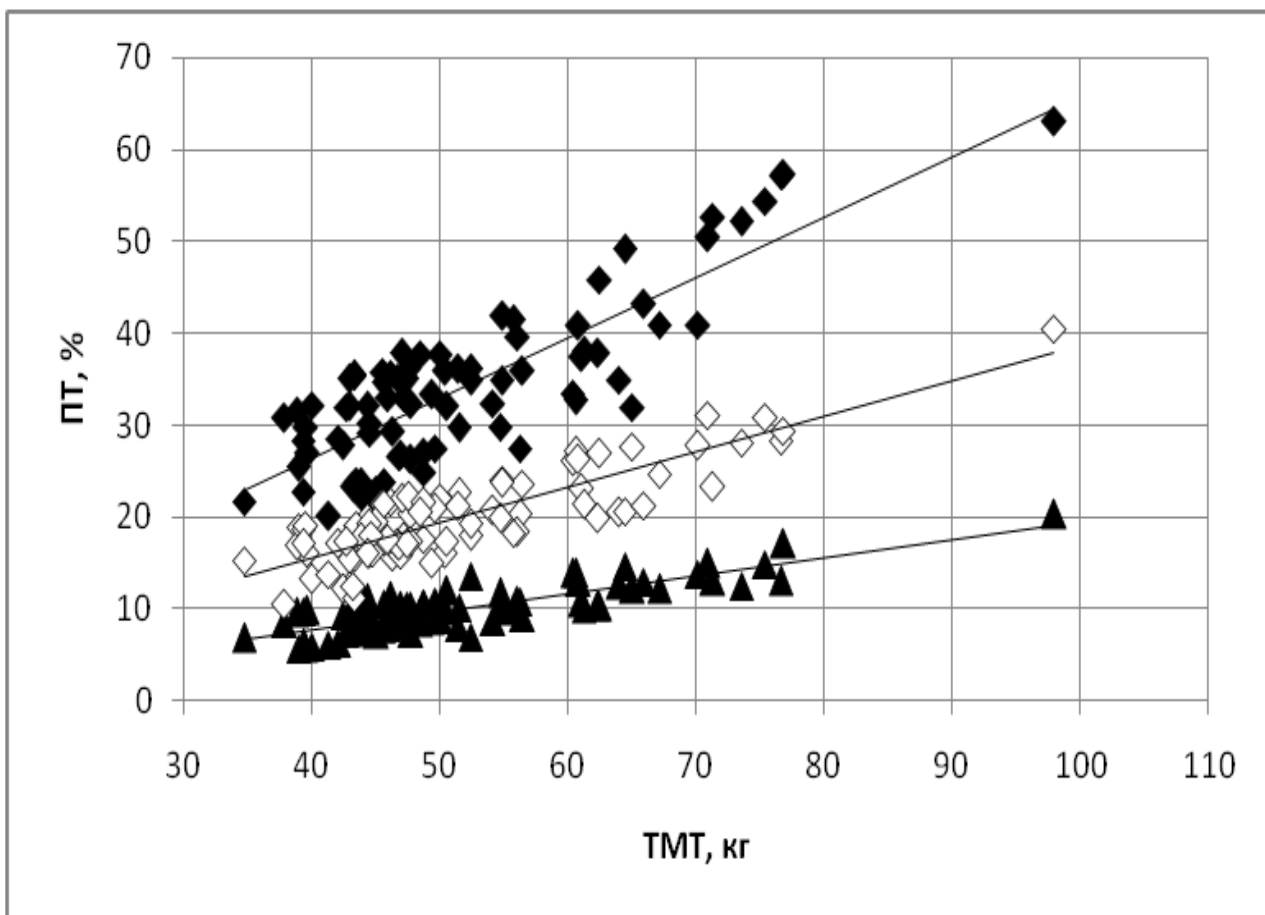


Рисунок 5. Зависимость пищевого термогенеза белковой, углеводной и жировой нагрузки от величины тощей массы тела (черный ромб – пищевой термогенез белков; белый ромб – пищевой термогенез углеводов, черный треугольник – пищевой термогенез жиров; Вертикальная ось ПТ, % - пищевой термогенез в% от калорийности пищевой нагрузки; Горизонтальная ось ТМТ, кг – содержание жировой массы тела в кг).

В отличие от тощей массы влияние жировой массы тела на пищевой термогенез незначительно и недостоверно (белков  $r=0,3$ ,  $p=0,4$ ; углеводов  $r=0,15$ ,  $p=0,36$ ; жиров  $r=0,08$ ,  $p=0,35$ ) (рисунок 6).

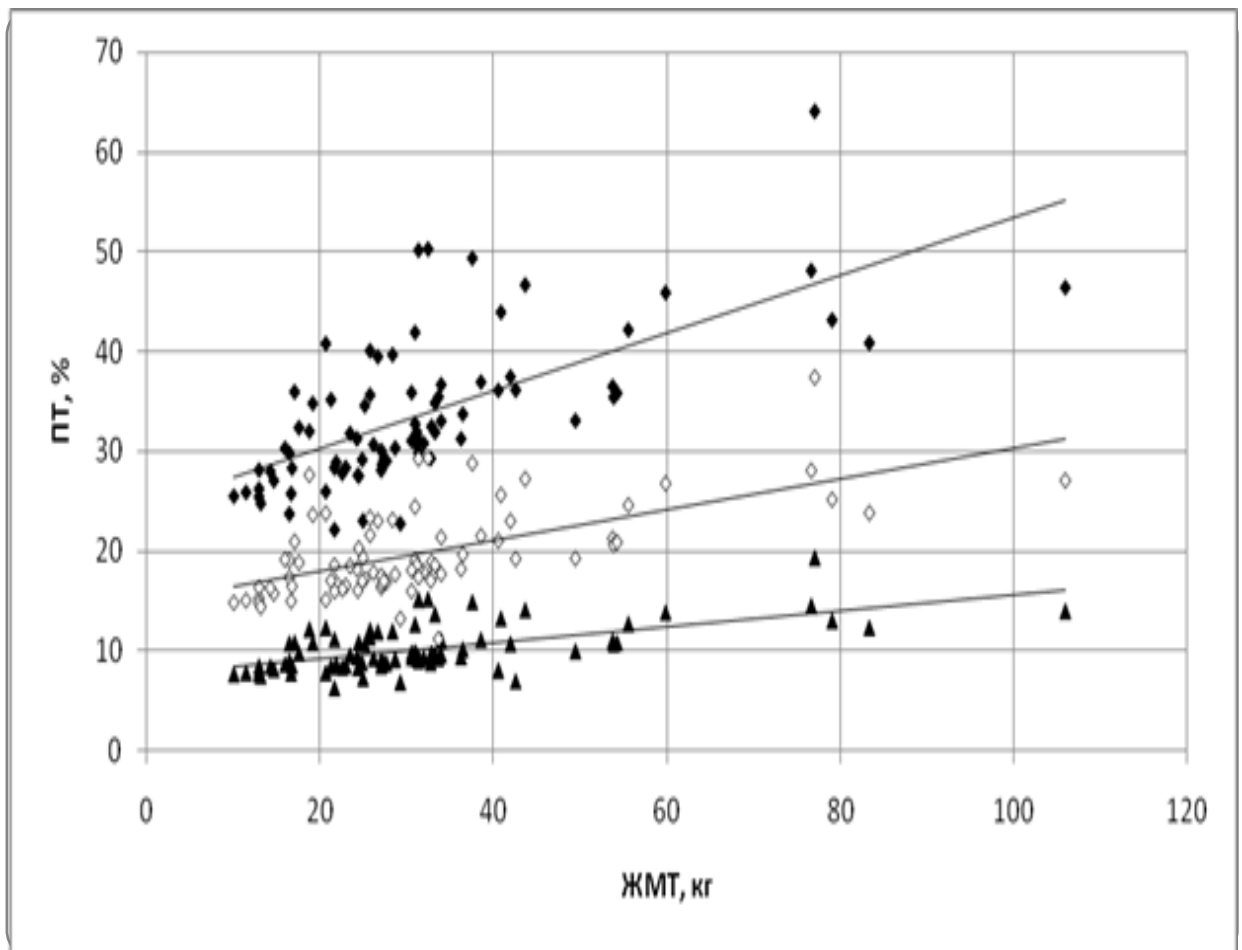


Рисунок 6. Зависимость пищевого термогенеза белков, жиров и углеводов от величины жировой массы тела (черный ромб – пищевой термогенез белков; белый ромб – пищевой термогенез углеводов, черный треугольник – пищевой термогенез жиров; Вертикальная ось ПТ, % - пищевой термогенез в% от калорийности пищевой нагрузки; Горизонтальная ось ЖМТ, кг – содержание жировой массы тела в кг).

Интенсивность пищевого термогенеза может также зависеть и от энергетического статуса организма. Если основной обмен (или обмен покоя) отражает скорость энергетического обмена в целом, можно ожидать, что между обменом покоя и пищевым термогенезом существует корреляционная зависимость.

Взаимосвязь величины обмена покоя и пищевого термогенеза представлена на рисунке 7.

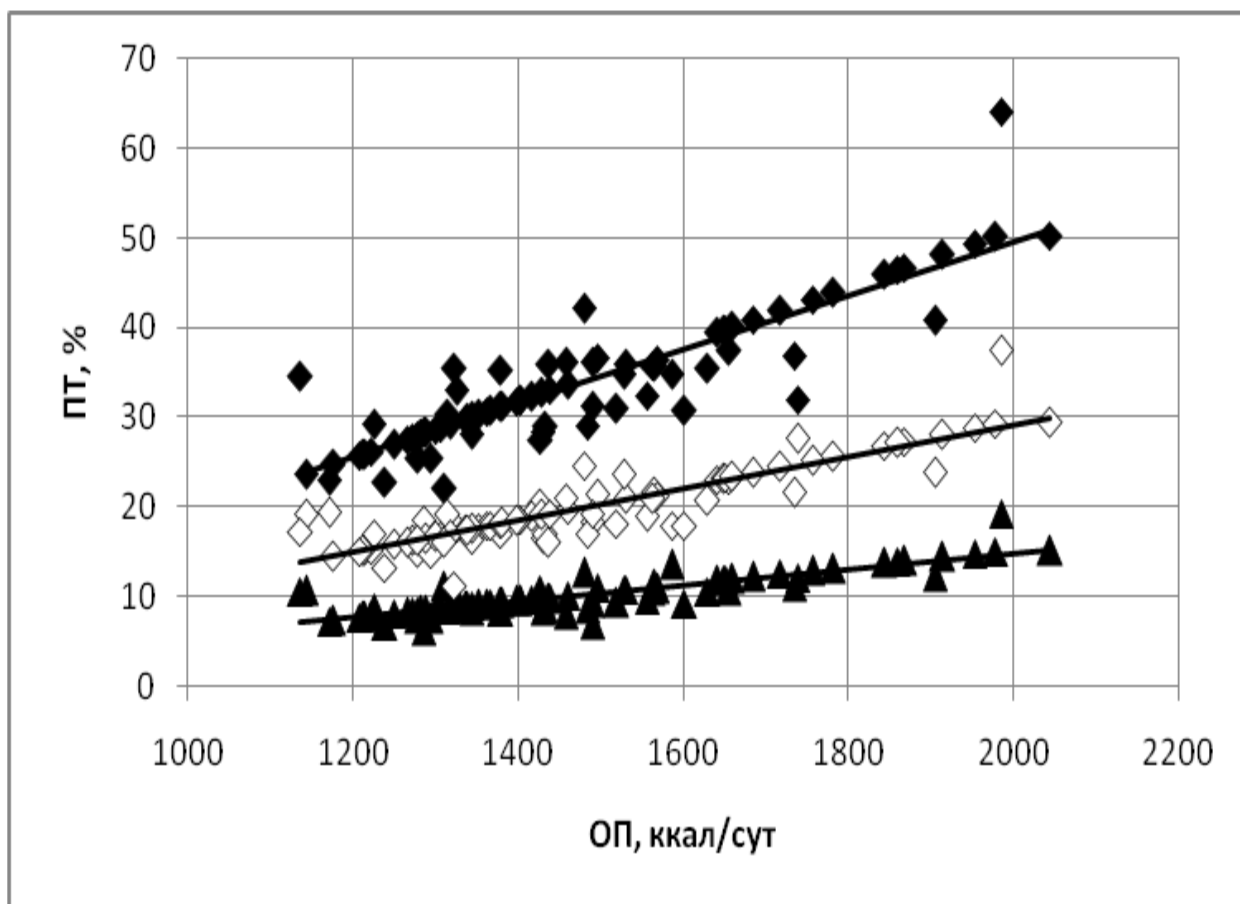


Рисунок 7. Зависимость пищевого термогенеза от обмена покоя (черный ромб – пищевой термогенез белка, белый ромб – пищевой термогенез углеводов, черный треугольник – пищевой термогенез жиров. Вертикальная ось ПТ, % - пищевой термогенез в% от калорийности пищевой нагрузки. Горизонтальная ось ОП, ккал/сутки -обмен покоя, ккал/сутки)

Как видно из рисунка 7, при увеличении обмена покоя величина пищевого термогенеза углеводной, и особенно, белковой нагрузки повышалась (белки  $r=0,8$ ,  $p<0,05$ ; углеводы  $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ; жиры  $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, величина пищевого термогенеза зависит не только от химического состава пищи, но и от индивидуальных особенностей пищевого статуса.

Представлялось интересным установление корреляционной связи между величиной пищевого термогенеза белков, жиров, углеводов и значением биомаркеров интенсивности белкового, жирового, углеводного обмена (таблица 6).

Таблица 6

Корреляционная зависимость между величиной пищевого термогенеза белков, жиров, углеводов и биохимическими маркерами пищевого статуса

Переменные	ОБ	МК	ОХС	ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	Глюкоза
ПТБ	0.12	0.54*	-0.11	0.35	-0.38	-0.27	0.20
ПТЖ	-0.13	-0.10	-0.19	0.27	-0.19	-0.45	0.12
ПТУ	-0.01	0.12	-0.17	-0.04	0.19	-0.35	-0.01

Примечание: \*- при  $p < 0,05$ .

Таким образом, не удалось подтвердить связь биохимических показателей крови с пищевым термогенезом. Достоверная положительная корреляция обнаружена только для пищевого термогенеза белка и содержания мочевой кислоты в крови ( $r=0,54$ ,  $p < 0,05$ ).

### 3.3 Изучение зависимости пищевого термогенеза от полиморфизма генов

#### 3.3.1 Полиморфизм rs9939609 гена FTO и пищевой термогенез

Результаты исследования полиморфизма rs9939609 гена FTO свидетельствовали, что частота встречаемости мутантного аллеля у



обследованных составляла 47,0%, при этом генотип ТТ был выявлен в 25,0% случаев, АТ – в 56,0%, АА – в 19,0%.

У мужчин частота распространенности аллеля риска ожирения (А) была выше, чем у женщин, однако это различие не достигало статистической значимости: OR-1,33; CI (0,64-2,73),  $p=0,44$ . У обследованных с ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup> значительно (в 2 раза) чаще отмечалось наличие генотипа АА, а также аллеля риска А, по сравнению с обследованными с индексом массы тела менее 30 кг/м<sup>2</sup>.

Особенностей распределения генотипов и частоты встречаемости мутантного аллеля полиморфизма этого гена в зависимости от индекса массы тела у мужчин и женщин также не отмечалось. В связи с этим в дальнейших исследованиях гендерные особенности группы пациентов не учитывались. Влияние генотипа на антропометрические и метаболические показатели пациентов представлено в таблице 7.

Таблица 7.

Антропометрические и метаболические показатели обследованных в зависимости от генотипа rs9939609 гена FTO (M±m)

Показатели	Генотипы rs9939609 гена FTO		
	ТТ	АТ	АА
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,7±0,88	29,1±1,05	32,1±2,45*
Окружность талии, см	81,5±2,23	86,1±2,18	95,5±5,2*
Окружность бедер, см	102,4±1,66	106,4±1,67	113,6±4,65*
ОТ/ОБ	0,79	0,81	0,84
Жировая масса, кг	25,6±1,68	30,9±2,32	39,8±5,48*
Тощая масса, кг	47,2±1,29	50,4±1,39	55,7±3,47*
Мышечная масса, кг	21,9±0,72	24,0±0,85	25,3±1,44*
Энерготраты покоя, ккал	1459,0±27,4	1532,7±29,7	1606,0±64,7
ПТБ (ккал %)	31,8 ± 1,19	33,1 ± 1,09	37,2 ± 2,47*

ПТЖ (ккал %)	9,61 ± 0,36	10,1 ± 0,35	11,0 ± 0,77
ПТУ (ккал%)	18,9 ± 0,67	19,3 ± 0,67	21,9 ± 1,43

Примечание. Достоверность отличий от группы обследуемых с генотипом ТТ: \* при -  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы 6, по сравнению с лицами, имеющими генотип ТТ, у обследованных с генотипом АА полиморфизма rs9939609 гена FTO отмечалось достоверное увеличение ИМТ, окружности талии, бедер, величины жировой, тощей и мышечной массы.

Соотношение окружность талии/ бедер имело тенденцию к увеличению. Как видно из той же таблицы, у лиц с гомозиготным типом АА rs9939609 гена FTO по сравнению с диким генотипом было выявлено достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокое значение пищевого термогенеза белков (на 17%), что скорее всего, связано с большей величиной тощей массы у этой группы пациентов.

Анализ данных биохимических исследований свидетельствовал о более выраженных отклонениях от нормы величины метаболических показателей у лиц с мутантным аллелем гена FTO.

Как видно из таблицы 7, у обследованных с генотипом АА rs9939609 гена FTO по сравнению с генотипом ТТ отмечалось достоверное снижение в сыворотке крови уровня ЛПВП на фоне достоверного повышения концентрации мочевой кислоты. В связи с этим можно полагать, что полиморфизм rs9939609 гена FTO ассоциируется не только с ожирением, но и с метаболическим синдромом.

Содержание лептина в сыворотке крови у женщин было практически в 2 раза выше, чем у мужчин независимо от генотипа. Как у мужчин, так и у женщин, уровень этого гормона был достоверно выше при наличии мутантного аллеля rs9939609 гена FTO (таблица 8).

Таблица 8

Биохимические показатели обследованных в зависимости от генотипа  
rs9939609 гена FTO (M±m)

Показатели	Генотип		
	ТТ	АТ	АА
Триглицериды, ммоль/л	1,18±0,10	1,36±0,12	1,47±0,17
Глюкоза, ммоль/л	4,81±0,25	5,05±0,11	4,85±0,18
Общий холестерин, ммоль/л	4,97±0,24	5,46±0,17	5,22±0,22
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,35±0,26	3,11±0,16	3,17±0,22
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,08	1,40±0,08	1,18±0,10*
Мочевая кислота, мкмоль/л	285,9±15,7	315,0±17,9	377,0±36,7*
Общий белок, г/л	69,2±1,8	72,3±1,0	70,4±1,4
Лептин, нг/мл	19,6±2,9	39,6±5,2*	

Примечание. Достоверность отличий от группы обследуемых с генотипом ТТ: \* при -  $p < 0,05$ .

Представлялось интересным изучение частоты встречаемости генотипов и мутантного аллеля rs9939609 гена FTO у лиц с высоким и низким термогенезом белков, жиров и углеводов.

Таблица 9.

Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs9939609 гена FTO в зависимости от величины ПТ

Группа обследованных	Частота генотипов rs9939609 гена FTO, %			Частота аллелей, %	
	ТТ	АТ	АА	Т	А
ПТ белков					
Высокий ПТБ (>33,8), ккал %	16,1	51,6	32,3	41,9	58,1
Низкий ПТБ (<33,8), ккал %	27,2	61,4	11,4	57,9	42,1
ПТ жиров					
Высокий ПТЖ (>10,2), ккал %	17,3	51,7	31,0	43,1	56,9
Низкий ПТЖ (<10,2), ккал %	26,1	60,9	13,0	53,1	46,9
ПТ углеводов					

Высокий ПТУ (>19,9), ккал %	15,4	46,2	38,4	38,4	61,6
Низкий ПТУ (<19,9), ккал %	26,5	63,3	10,2	58,1	41,9

Как видно из таблицы 9, носительство аллеля А в гомозиготном состоянии (генотип АА) по сравнению с носительством генотипа ТТ было статистически значимо связано с высоким ПТБ - OR=4,8; CI (1,07-21,4) при p=0,03.

Аллель А изучаемого полиморфизма был ассоциирован с высоким уровнем ПТБ -OR=1,91, CI (0,99-3,69) при p=0,049 и ПТУ -OR=2,2; CI (1,12-4,43) при p=0,02.

Частота встречаемости аллеля А в группе с высоким ПТЖ была также выше (но не достоверно), чем в группе с низким ПТЖ - OR=1,49; CI (0,78-2,87) при p=0,23.

### **3.3.2. Полиморфизм гена β3-адренорецепторов (ADRB3) и пищевой термогенез**

Результаты исследования полиморфизма rs4994 гена ADRB3 свидетельствовали, что частота встречаемости мутантного аллеля у обследованных составляла 8,0%, при этом генотип Trp64Trp был выявлен в 84,0% случаев, а Trp64Arg – в 16,0%, тогда как гомозиготный тип не встречался. У мужчин частота распространенности аллеля 64Arg была несколько выше, чем у женщин, однако эти различия не достигали статистической значимости: OR - 1,06; CI (0,28-3,92), p=0,94. В связи с этим в дальнейших исследованиях гендерные особенности группы пациентов не учитывались.

Как видно из таблицы 10, по сравнению с носителями дикого генотипа у обследованных с генотипом Trp64Arg гена ADRB3 отмечалось достоверное

увеличение жировой массы. Величина ИМТ, окружности талии, бедер, соотношение окружность талии/бедер у мужчин были выше при наличии мутантного аллеля, однако различия не достигали уровня статистической значимости.

Средние показатели энерготрат покоя у пациентов обеих групп практически не отличались. Величины пищевого термогенеза белков, жиров и углеводов у лиц с полиморфизмом rs4994 гена ADRB3 были аналогичны дикому типу, что можно связать с одинаковым значением тощей массы тела у пациентов обеих групп.

Анализ данных биохимических исследований свидетельствовал о более выраженных отклонениях от нормы величины метаболических показателей у пациентов, имеющих мутантный аллель 64Arg гена ADRB3 (таблица 10).

Таблица 10

Антропометрические и метаболические показатели обследованных в зависимости от полиморфизма rs4994 гена ADRB3 (M±m)

Показатели	Генотип	
	Trp64Trp	Trp64Arg
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2±0,82	30,4±2,24
Окружность талии, см	85,1±1,82	88,6±4,52
Окружность бедер, см	105,3±1,50	109,5±3,27
ОТ/ОБ	0,80	0,81
Жировая масса, кг	28,9±1,65	37,6±6,73*
Тощая масса, кг	49,5±1,10	50,9±2,65
Мышечная масса, кг	23,4±0,66	23,4±1,23
Энерготраты покоя, ккал	1576,8±66,6	1563,2±149,4
ПТБ, ккал(%)	33,7 ± 0,98	33,0 ± 1,63
ПТЖ, ккал(%)	10,2 ± 0,30	9,8 ± 0,48
ПТУ, ккал(%)	19,9 ± 0,57	19,1 ± 1,09

Примечание. Достоверность отличий от группы обследуемых с генотипом Trp64Trp: \* при -  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы 11, у обследованных лиц с генотипом Trp64Argrs4994 гена ADRB3 по сравнению с генотипом Trp64Trp в сыворотке крови отмечался достоверно более низкий уровень ХС ЛПВП. При этом у мужчин с наличием мутантного аллеля была выявлена достоверно более высокая концентрация холестерина ЛПНП в сыворотке крови.

Содержание лептина в сыворотке крови у женщин было практически в 2,0-2,5 раза выше, чем у мужчин. Как у мужчин, так и у женщин, уровень этого гормона в сыворотке крови был достоверно выше при наличии мутантного аллеля 64Arg гена ADRB3 (таблица 11).

Таблица 11.

Биохимические показатели пациентов в зависимости от генотипа rs4994 гена ADRB3(M±m)

Показатели	Генотипы	
	Trp64Trp	Trp64Arg
Триглицериды, ммоль/л	1,31±0,10	1,47±0,65
Глюкоза, ммоль/л	4,93±0,11	5,19±0,28
Общий холестерин, ммоль/л	5,30±0,14	5,14±0,32
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,09±0,12	3,68±0,37
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,06	1,12±0,10*
Мочевая кислота, мкмоль/л	305,8±13,7	349,1±34,2
Общий белок, моль/л	71,2±0,83	72,0±3,21
Лептин, нг/мл	38,6±3,06	52,7±6,01*
ПТБ (ккал%)	33,7 ± 0,98	33,0 ± 1,63
ПТЖ (ккал%)	10,2 ± 0,30	9,8 ± 0,48

ПТУ (ккал%)	19,9 ± 0,57	19,1 ± 1,09
-------------	-------------	-------------

Примечание. Достоверность отличий от группы обследуемых с генотипом Trp64Trp: \* при -  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы 12, у пациентов с мутантным аллелем 64Arg гена ADRB3 отмечались более низкие (но не достоверно) значения термогенеза всех макронутриентов. Была выявлена ассоциация аллеля 64Arg полиморфизма rs4994 гена ADRB3 с низким уровнем ПТБ: OR= 1,45, CI (0,42-5,05) при  $p=0,56$ ; ПТЖ: OR=1,99, CI (0,52-7,67) при  $p=0,46$  и ПТУ: OR=1,65, CI (0,43-6,39) при  $p=0,46$ .

Таблица 12. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs4994 гена ADRB3 в зависимости от величины ПТ

Группа обследованных	Частота генотипов, %		Частота аллелей, %	
	Trp64Trp	Trp64Arg	T	A
ПТ белков				
Высокий ПТБ (>33,8), ккал %	87,1	12,9	93,5	6,5
Низкий ПТБ (<33,8), ккал %	81,8	18,2	90,9	9,1
ПТ жиров				
Высокий ПТЖ (>10,2), ккал %	89,7	10,3	94,8	5,2
Низкий ПТЖ (<10,2), ккал %	80,4	19,6	90,2	9,8
ПТ углеводов				



Высокий ПТУ (>19,9), ккал %	88,5	11,5	94,2	5,8
Низкий ПТУ (<19,9), ккал %	81,6	18,4	90,8	9,2

## Заключение

Большинством исследований показано, что величина пищевого термогенеза зависит от химического состава пищи. Среди макронутриентов термическая реакция белков является максимальной [48,129,150,151,160]. Johnston C.S и соавторы в проводимом исследовании показали увеличение пищевого термогенеза в рационах с высоким содержанием белка, по сравнению с углеводами и жирами, что подтверждает результаты нашего исследования [92]. Известно, что окисление липидов выше при употреблении высокобелковой диеты [103].

Углеводы, по сравнению с белками, обладают меньшим пищевым термогенезом, а жиры - самым низким. Поэтому термогенез пищи, различающейся по составу, будет также различным. В зависимости от аминокислотного состава пищевой термогенез белков тоже может быть различным. Жирнокислотный состав продукта способен оказывать влияние на термогенез жиров [7]. От состава углеводов также зависит интенсивность термической реакции суммарных углеводов пищи. Поэтому данные по термогенезу белков, жиров и углеводов различны при исследовании различных пищевых нагрузок.

В нашей работе проводилось изучение пищевого термогенеза стандартизованных пищевых нагрузок, преимущественно белковой, жировой или углеводной природы. Полученные результаты свидетельствуют, что величина пищевого термогенеза зависит от химического состава пищи, тем самым подтверждая ранее проведенные исследования [10,19,21,52,77,92,93,104,147,159,178,179]. Наши результаты имеют отличия от общепринятых величин, указанных в литературе, согласно которым пищевой термогенез белков составляет 15-30% углеводов от 5 до 10%, жиров до 3%. Различия с другими исследованиями объясняются разницей в методике определения пищевого термогенеза.

Нами был модифицирован метод определения пищевого термогенеза по кривой из 6 временных точек с использованием кинетического анализа ферментативной реакции 1 го порядка. Данный метод позволил уменьшить методическую ошибку в 3-5 раз, по сравнению с методикой определения величины пищевого термогенеза по одной точке в максимуме. Таким образом, использованная нами методика определения пищевого термогенеза позволила рассчитать полный термогенез нутриента, включая его отдаленные эффекты.

В качестве белковой нагрузки использовали обезжиренный творог. Углеводная нагрузка была представлена тремя видами каш: овсяной, пшенной, гречневой, приготовленные традиционным способом. Жировая нагрузка состояла из сливочного масла и минимального количества (25 г) ржаного хлеба (таблица 1).

Одной из задач нашей работы была сравнительная оценка термогенеза пищевой нагрузки. Как показали результаты исследования, величина термогенеза (% от калорийности) для обезжиренного творога составила для обезжиренного творога составила 30,80%, сливочного масла – 14,79%, каш – 18,70% (рисунок 2)

На основании определения термогенеза пищевых тестов был рассчитан термогенез чистых белков, жиров и углеводов. Термогенез белка составил  $33,63 \pm 0,79\%$ , термогенез жира -  $12,38 \pm 0,36\%$ , термогенез углеводов –  $19,66 \pm 0,48\%$  от калорийности продуктов.

Пищевой термогенез является важной и значимой частью суточных энергозатрат. Его величина зависит химического состава пищи и индивидуальных особенностей пищевого статуса человека. Так, на пищевой термогенез способны оказывать влияние генетические, гуморальные, гендерные, возрастные, метаболические факторы [136,141,143,161,171].

Состав тела [124] и интенсивность энергообмена являются одними из значимых факторов, рассматриваемых в данной работе. Тощая и жировая масса тела являются факторами, определяющими основной обмен. До 80%

дисперсии в потреблении энергии и расхода энергии объясняется составом тела [122].

В своем обзоре литературы De Jonge L. и Bray G.A. оценили 49 исследований, пытаясь найти связь пищевого термогенеза с различными факторами, в том числе, с жировой массой тела. В 22 исследованиях было сообщено о статистически значимом снижении пищевого термогенеза при избыточном содержании жировой массы тела [53]. Granata G.P., Brandon L.J. также показали, что лица с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> обладают пониженным пищевым термогенезом [75,147].

С увеличением содержания тощей массы тела пищевой термогенез белков ( $r=0,89$ ,  $p < 0,05$ ), углеводов ( $r=0,93$ ,  $p < 0,05$ ) и жиров ( $r=0,88$ ,  $p < 0,05$ ) увеличивается. Таким образом, содержание тощей массы тела определяет величину пищевого термогенеза. [91].

Содержание жировой массы тела оказывает влияние на пищевой термогенез. Но, по сравнению с тощей массой, где пищевой термогенез возрастал при использовании всех трех тестов, влияние жировой массы оказалось неоднозначным. Согласно полученным нами результатам, при увеличении содержания жировой массы тела пищевой термогенез углеводов и жиров снижался, а пищевой термогенез белковой нагрузки возрастал...

Marques-Lopes и соавторы показали, что после приема углеводов, у лиц с избыточной массой тела был более высокий термогенез, чем у лиц с нормальной массой тела, и пришли к выводу, что пищевой термогенез положительно коррелирует с жировой массой тела и тощей массой тела. Что отчасти подтверждает полученные нами результаты о положительной корреляции пищевого термогенеза с тощей массой тела, но опровергает результаты других авторов о взаимосвязи пищевого термогенеза углеводов с жировой массой тела [116].

Тем не менее, NarumiNagai в исследовании с участием юношей подростков, страдающих ожирением первой степени, показали пониженный термогенный ответ на углеводную пищу, что подтверждает полученные нами

данные [126]. Вдругом исследовании авторами не было отмечено разницы в термогенезе между приемами пищи с высоким содержанием жиров с у лиц избыточной и нормальной массой тела. Более того, у лиц с нормальной массой тела при приеме пищи с высоким содержанием жира значительно увеличивался пищевой термогенез, который обеспечивал кратковременное метаболическое преимущество по сравнению с маложировой диетой [139].

Величина энергообмена покоя также оказывает влияние на пищевой термогенез. Известно, что основной обмен тесно связан с тощей массой тела, и при его увеличении наблюдается повышение интенсивности пищевого термогенеза белков и углеводов, и жиров.

Полученные нами данные о термогенезе белков, жиров и углеводов можно использовать для расчета термогенеза любых пищевых продуктов и рационов различного состава. Этот показатель важно учитывать при составлении различных рационов, в том числе, лечебно-профилактических для лиц, контролирующей массу тела.

Величину термогенеза пищевых продуктов можно использовать как их дополнительную характеристику к таблицам химического состава пищи.

Известно, что генотипирование может помочь предсказать изменения в липидном профиле, развитие сердечно-сосудистых заболеваний и чувствительности к инсулину в ответ на потерю веса. При этом в настоящее время рассматриваются данные исследований человека, которые поддерживают существование генетического компонента и при участии различных полиморфизмов в прогнозе снижения веса, приводящих к отрицательному энергетическому балансу [120].

## **Выводы**

1. На основании исследования динамики термической реакции пищевой нагрузки определены кинетические закономерности, позволившие рассчитать суммарный термогенез.

2. Выявлены различия величин термогенеза изокалорийных пищевых нагрузок углеводной, белковой и жировой направленности. Величина пищевого термогенеза: для каш на основе различных круп (пшено, овес, гречиха) составила 18,7%, творога - 30,8%, сливочного масла - 14,8% от калорийности пищевых продуктов и блюд.

3. Установлена величина пищевого термогенеза белков (33,8% от калорийности белка), жиров (10,2% от калорийности жиров) и углеводов (19,9% от калорийности углеводов).

4. Установлено, что величина пищевого термогенеза зависит от состава тела. Обнаружена прямая коррелятивная связь между величиной тощей массы тела и термогенным эффектом белков ( $r=0,89$ ,  $p < 0,05$ ), жиров ( $r=0,88$ ,  $p < 0,05$ ) и углеводов ( $r=0,93$ ,  $p < 0,05$ ). Количество жировой массы не оказывает существенного влияния на величину пищевого термогенеза макронутриентов.

5. Обнаружена достоверная прямая корреляция между обменом покоя и интенсивностью термогенеза белков, жиров и углеводов белков, жиров и углеводов. При увеличении основного обмена на 100 ккал пищевой термогенез макронутриентов возрастает в среднем на 1,8%.

6. У лиц с ИМТ = 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> и с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> выявлено достоверное увеличение интенсивности пищевого термогенеза белков (соответственно на 18,1% и 40,2%), жиров (на 20,2% и 35,7%) и углеводов (на 15,7% и 36,1%) по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела.

7. Показана достоверная связь полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs4994 гена ADRB3 с величиной ИМТ, параметрами состава тела (жировой, тощей и мышечной массой), биомаркерами пищевого статуса (ЛПВП, мочевая кислота, лептин) и величиной обмена покоя.

8. Установлено, что наличие мутантного аллеля А rs9939609 гена FTO в гомозиготном состоянии, по сравнению с диким генотипом, проявляется достоверно более высоким пищевым термогенезом белков (на 17%), величиной ИМТ (на 20%), жировой (на 55,5%) и тощей массы (на 18%), уровнем лептина в сыворотке крови (в 2 раза).

### **Практические рекомендации**

1. Для более детальной характеристики пищевой ценности отдельных пищевых продуктов и блюд рекомендуется проводить расчет термогенеза белков, жиров, углеводов, используя данные, полученные в настоящем исследовании.

2. Результаты исследования термогенеза белков, жиров и углеводов необходимо использовать при уточнении «Норм физиологической потребности в энергии и пищевых веществах различных групп населения Российской Федерации».

3. Выявленную взаимосвязь величины пищевого термогенеза с персональными особенностями пищевого статуса рекомендуется применять для прогноза интенсивности индивидуальной термической реакции человека на пищу.

4. Определение термогенных свойства пищевых продуктов и блюд целесообразно использовать при составлении персонализированных рационов питания для лиц с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.



## **Список сокращений**

FTO- (fat mass and obesity-associated gene) - альфа-кетоглутаратзависимая диоксигеназа

ADRB3- $\beta$ 3-адренорецепторы

ИМТ- индекс массы тела

ЛПНП-липопротеиды низкой плотности

ЛПВП-липопротеиды высокой плотности

МК-мочевая кислота

ОБ-окружность бедра

ОТ-окружность талии

ПТУ- пищевой термогенез углеводов

ПТЖ-пищевой термогенез жиров

ПТБ- пищевой термогенез белков

ПТ- пищевой термогенез

СОЖ-скорость окисления жиров

СОУ-скорость окисления углеводов

ТГ-триглицериды

## Список литературы

1. Аметов А.С., Избранные лекции по эндокринологии. – МИА. М.: 2009. - 496 с.
2. База данных Национального Центра Биотехнологической информации США, [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=FTO>]
3. Батурин А.К. Изучение полиморфизма генов при ожирении у жителей России. / Батурин А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Тутельян В.А. // РМЖ. - 2015. - С. 7.
4. Батурин А.К., Погожева А.В., Акользина С.Е. и др. /Особенности витаминного статуса у мужчин и женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением. / Батурин А.К., Погожева А.В., Акользина С.Е. и др.// - Вопр. питания. - 2012. – Т. 4. - С. 58-64.
5. Батурин А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Изучение полиморфизма rs9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы питания. - 2011. - Т.80. № 3. - с.13-17.
6. Батурин А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Левин Л.Г., Сото С.Х., Аристархова Т.В, Коростелева М.М., Денисова Н.Н., Солнцева Т.Н., Алешина И.В., Тоболева М.А., Редзюк Л.А., Полякова А.В. Роль консультативно-диагностических центров «Здоровое питание» в диагностике и алиментарной профилактике неинфекционных заболеваний. // Вопросы питания. - 2014. - Т. 2. - С.52-57.
7. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Изучение региональных особенностей полиморфизма rs9939609 гена FTO и Trp64Arg гена ADRB3 у населения Российской Федерации. // Вопросы питания. - 2014. – Т. 2. - С.35-41.
8. Богданов А.Р., Дербенева С.А., Богданова А.А., Клинические рекомендации /Диетотерапия с применением энтерального питания у

- больных ожирением с синдромом обструктивного апноэ сна. Методические рекомендации. // Москва. – 2015.
9. Бутрова С.А. Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома / Бутрова С. А., Дзгоева Ф. Х // Ожирение и метаболизм. - 2004. - Т. 1. – С. 10–16.
  10. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б., Питание человека, М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. - 576с.
  - 11.Мартыросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. / МартыросовЭ.Г., НиколаевД.В., РудневС.Г. // – М.: Наука, 2006. – 248 с.
  12. Мельниченко Г.А, Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. В книге: Дедов И.И., Мельниченко Г.А Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты М.: Медицинское информационное агенство 2006г.- 465 с.: ил. С. 16-36.
  - 13.Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г. и др. Биоимпедансный анализ состава тела человека. - М.Наука, 2009. - 392 с.
  - 14.Товрик Н. Н. Особенности питания женщин с избыточной массой тела и ожирением при аэробных физических тренировках. Автореферат дис. канд. мед.наук. – 2006. - С.-Петербург.
  - 15.Тутельян В.А. Международный симпозиум: Приоритеты и научное обеспечение реализации государственной политики здорового питания в России. Федеральные и регионарные аспекты политики здорового питания. - Кемерово, 2003. - С. 11-13.
  16. Тутельян В.А., Погожева А.В., и др. Диагностика алиментарно-зависимых заболеваний. / Тутельян В.А., Погожева А.В., Егоренкова Н.П., Аристархова Т.А., Денисова Н.Н., Солнцева Т.Н., Алешина И.В., Тоболева М. А., Батулин А. К. // Якутский медицинский журнал. - 2015. - Т. 3 №51. – С. 74.

17. Тутельян В.А., Погожева А.В., Ожирение с.708-725 в книге: Комаров Ф.И. Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: От симптома и синдрома - к диагнозу и лечению. М.: ООО Медицинское информационное агентство», 2007. - 708.
18. Тутельян В.А., Химический состав и калорийность российских продуктов питания: Справочник. - М.: ДеЛи плюс, 2012. - 284 с.
19. Уголев А.М., Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. - Л.: Наука, 1985. - с. 544
20. Федорцова Л.П. Влияние диетотерапии на рефлекторный период термогенеза и гормональный статус у больных ожирением молодого возраста // Автореферат диссертации. М.; 1996.
21. Шлыгин Г.К. Рефлекторная природа начального звена, вызванного пищей термогенеза / Шлыгин Г.К., Гаппаров М.М., Василевская Л.С. и др. // Вопросы питания. - 1990. - №4. - С. 29-32.
22. Шлыгин Г.К. Рефлекторный период вызванного пищей термогенеза в норме и его изменения у больных ожирением / Гаппаров М.М., Василевская Л.С. и др. // Вопросы питания. - 1993. - №1. - С.18-22.
23. Abargouei A.S. Effect of dairy consumption on weight and body composition in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. / Abargouei AS, Janghorbani M, Salehi-Marzijarani M, Esmailzadeh A. // Int. J. Obes. (Lond). – 2012. – Vol. 36. – P. 1485–93.
24. Acheson K.J. Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. / Acheson KJ, Zahorska-Markiewicz B, Pittet PH, Anantharaman K, Jéquier E. // Am. J. Clin.Nutr. – 1980. – Vol. 33. – P. 989–997.
25. Ahima R.S. Adipose tissue as an endocrine organ. // Obesity. – 2006. – Vol. 14. – P. 242–249.
26. Alfenas R.de C. Effects of protein quality on appetite and energy metabolism in normal weight subjects. / Alfenas R. de C., Bressan J., Paiva A.C. // Arq. Bras. Endocrinol.Metabol. – 2010. – Vol. 54. – P. 45–51.

27. Ames B.N. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. / Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – N. 47. – P.17589–17594.
28. Andreasen C.H. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. / Andreasen C.H., Kirstine L. Stender-Petersen, Mette S. Mogensen Signe S. Torekov, Lise Wegner, Gitte Andersen, Arne L. Nielsen, Anders Albrechtsen, Knut Borch-Johnsen, Signe S. Rasmussen, Jesper O. Clausen, Anelli Sandbæk, Torsten Lauritzen, Lars Hansen, Torben Jørgensen, Oluf Pedersen and Torben Hansen. // Diabetes. - 2008. – Vol. 57. N. 1. - P. 95-101.
29. Avogaro A. Hypoglycemia and cardiovascular risk. / Avogaro A // G. Ital. Cardiol. (Rome). - 2014. – Vol. 15. N. 12. (Suppl. 2). – P. 4-12.
30. Azzout-Marniche D. Liver glyconeogenesis: a pathway to cope with postprandial amino acid excess in high-protein fed rats? /Azzout-Marniche D., Gaudichon C., Blouet C., Bos C., Mathe V., Huneau J.F., Tome D. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. - 2007. - Vol. 292. P. 1400-1407.
31. Bandini L.G. Metabolic differences in response to a high-fat vs a high-carbohydrate diet. / Bandini LG, Schoeller DA, Diez WH // Obes. Res. - 1994. – Vol. 2. – P. 348–354.
32. Bardou M. The odd sibling features of  $\beta$ 3-adrenoceptor pharmacology. / Bardou M., Rouget C., Breuiller-Fouché M., Loustalot C. // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2007. – Vol. 7(Suppl 1). – P. 14-21.
33. Belmonte M. A. Rat myocellular and perimysial intramuscular triacylglycerol: a histological approach. / Belmonte M. A., Aoki M. S., Tavares F. L., et al. // Medicine and Science in Sports and Exercise. 2004. - Vol. 36, N. 1. – P. 60–67.
34. Blundell J.E. Control of human appetite (implications for the intake of dietary fat). / Blundell, J.E., Cotton, J.R., Lawton, C.L., Macdiarmid, J.I //Ann. Rev. Nutr. – 1996. – Vol. 16. – P. 285–319.

35. Blundell J.E. Fat as a Risk Factor for Overconsumption. /Blundell J.E., Macdiarmid, J.I. // Journal of the Academy of nutrition and dietetics. – 1997. – Vol. 97. N. 7. - P. 63–69.
36. Bo X. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. / Bo X., Yue S., Meixian Z. et al // BMC Medical Genetics. – 2010. – Vol. 11. – P. 107.
37. Boschmann, M. Water Drinking Induces Thermogenesis Through Osmosensitive Mechanisms. / Boschmann, M et al. // J. Clin.Endocrin.& Metab. – 2007. – Vol. 92. N.8. – P. 3334-3337.
38. Bosma M. Lipid homeostasis in exercise. Regulation of exercise-induced lipid metabolism in skeletal muscle / Bosma M. // Drug Discov. Today. – 2014. – Vol. 19. N.7. – P.1019-23.
39. Bosy-Westphal A. Association between loss in fat mass and adaptive thermogenesis in response to weight loss in obese women. / Bosy-Westphal A, Müller MJ, Göle K, Hitze B, Kossel E, Heller M et al. / International Symposium on In Vivo Body Composition Studies. // Int .J. Body. Comp. Res. – 2008. – Vol. 6. – P. 75–76.
40. Bosy-Westphal A. Familial influences and obesity-associated metabolic risk factors contribute to the variation in resting energy expenditure: The Kiel Obesity Prevention Study. /Bosy-Westphal A, Wolf A, Bührens F, Hitze B, Czech N, Mönig H et al. // Am. J. Clin.Nutr. – Vol. 87. – P. 1695–1701.
41. Bosy-Westphal A. Grade of adiposity affects the impact of fat mass on resting energy expenditure in women. / Bosy-Westphal A., Müller M.J., Boschmann M., Klaus S., Kreymann G., Lührmann P.M. et al. // Br. J. Nutr. – 2009. – Vol. 101. – P. 474–477.
42. Brown C., Water-Induced Thermogenesis Reconsidered: The effects of Osmolality and Water Temperature on Energy Expenditure After Drinking. /Brown, C, Dulloo, A, // J. Clin.Endocrin. & Metab. – 2006. - Vol. 91. N.9. – P. 3598-3602.

43. Brown C.M. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. / Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2008. – Vol. 294. N. 3. – P. 730–737.
44. Casas-Agustench P.P. Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. / Casas-Agustench P.P., López-Uriarte et al // *Clinical Nutrition.* - 2009. – Vol. 28. N.1. – P. 39-45.
45. Chang Y. - C. Common Variation in the Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Confers Risk of Obesity and Modulates BMI in the Chinese Population. / Chang Y.-C., Liu P.L., Lee W. J., et al // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57. – P. 2245-2252.
46. Chapados N. A. Effects of exercise training on hepatic microsomal triglyceride transfer protein content in rats / Chapados N. A., M. Seelaender, E. Levy, and J. M. Lavoie // *Hormone and Metabolic Research.* – 2009. - Vol. 41, N. 4. - P. 287–293.
47. Clifton P.M. Metabolic effects of high-protein diets. / Clifton PM, Keogh J. // *Curr. Atheroscler. Rep.* - 2007. – Vol. 9. P. 472–478.
48. Consultation RFE: Dietary Protein Quality Evaluation in Human Nutrition. 2011, Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations.
49. Correia J.C. Bioenergetic cues shift FXR splicing towards FXR $\alpha$ 2 to modulate hepatic lipolysis and fatty acid metabolism. / Correia J.C., Massart J., de Boer J.F. et al. // *Mol. Metab.* - 2015. - Sep 26; Vol. 4. N.12. –P. 891-902.
50. Cutler D.L. Insulin-resistant diabetes mellitus and hypermetabolism in mandibuloacral dysplasia: a newly recognized form of partial lipodystrophy. / Cutler DL, Kaufman S, Freidenberg GE (1991). // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – Vol. 73. – P. 1056–1061.
51. Dale A. The importance of clinical research: the role of thermogenesis in human obesity / Dale A Schoeller // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. - Vol. 73. N. 3. – P. 511-516.

52. Day C.S. Postprandial thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy, young women. / Day CS, Swan PD // J. Am. Coll. Nutr. - 2002. - Vol. 21. N.1. - P. 55-61.
53. De Jonge L. The thermic effect of food is reduced in obesity. / De Jonge L., Bray G.A. // Nutr. Rev. - 2002. - Vol. 60. - P. 295-297.
54. De Luis D. Association of a Polymorphism in the  $\beta$ 3-Adrenergic-Receptor Gene with Features of the Insulin Resistance Syndrome in Finns. / de Luis D., Sagrado M., Aller R. et al. // European J. Internal Medicine. - 2007. - Vol. 18. - P. 587-592.
55. Dessy C. Endothelial  $\beta$ 3-Adrenoceptors Mediate Vasorelaxation of Human Coronary Microarteries Through Nitric Oxide and Endothelium-Dependent. / Dessy C., Moniotte S., Ghisdal P. et al // Hyperpolarization Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 948-954.
56. Do R. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. / Do R, Bailey SD, Desbiens K, Belisle A, Montpetit A, Bouchard C, Perusse L, Vohl MC, Engert JC: // Diabetes. - 2008. - Vol. 57. N.4. - P. 1147-1150.
57. Dominik H. A high-protein diet for reducing body fat: mechanisms and possible caveats. / Dominik H. // Nutr. Metab. (Lond). - 2014. - Vol. 11. N.1. - P. 53.
58. Dulloo A.G. Efficacy of a green tea extract rich in catechin-polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. / Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, et al // Am. J. Clin. Nutr. - 1999. - Vol. 70. - P. 1040-1045.
59. Dulloo A.G. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. / Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L, Chantre P, Vandermander J // Int. J. Obes. - 2000. - Vol. 24. - P. 252-258.
60. Dulloo A.G. Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and post-obese human volunteers. / Dulloo AG,



- Geissler C, Horton T, Collins A, Miller DS // *Am. J. Clin.Nutr.* - 1989. – Vol. 49. – P. 44–50.
61. Elias M.F. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study / Elias MF, Elias PK, Sullivan LM. // *Neurobiol. Aging.* – 2005. – Vol. 26 (Suppl 1). – P.11–16.
62. Eric S. Bachman. /  $\beta$ AR Signaling Required for Diet-Induced Thermogenesis and Obesity Resistance / Eric S. Bachman<sup>1</sup>, Harveen Dhillon<sup>1</sup>, Chen-Yu Zhang<sup>1</sup>, Saverio Cinti<sup>2</sup>, Antonio C. Bianco<sup>3</sup>, Brian K. Kobilka<sup>4</sup>, Bradford B. Lowell // *Science.* –2002. - Vol. 297. –N. 5582. - P. 843-845.
63. Fábio S. Exercise Intensity Modulation of Hepatic Lipid Metabolism. / Fábio S. Lira,<sup>1,2</sup> Luiz C. Carnevali Jr,<sup>2</sup> Nelo E. Zanchi,<sup>3</sup> Ronaldo VT. Santos,<sup>4</sup> Jean Marc Lavoie,<sup>5</sup> and Marília Seelaender<sup>2</sup> // *Journal of Nutrition and Metabolism.* – 2012. – Vol. – P. 8.
64. Fang H. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with body mass index among Chinese children. / Fang H, Yanping L., Du S. et al // *BMC Medical Genetics.* - 2010. – Vol. 11. – P. 136.
65. Ference B.A. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A Mendelian randomization analysis. / Ference BA<sup>1</sup>, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 25. N. 60. – P. 2631-2369.
66. Fiorentino T.V. Tight glycemic control in the management of diabetic patients: what has changed since the '90s in the clinical approach? / Fiorentino T.V., Sesti G. // *G. Ital. Cardiol. (Rome).* - 2014. – Dec.15. (12 Suppl 2) P. 13-20.
67. Foster G.D. Changes in resting energy expenditure after weight loss in obese African-American and white women. / Foster GD, Wadden TA, Swain RM, Anderson DA, Voge R.A. // *Am. J. Clin.nutr.* – 1999. – Vol. 69. – P. 13–17.
68. Frayling T.M. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. / Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., et al // *Science.* - Vol. 316. – P. 889-894.

69. Fredriksson R. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, upregulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. / Fredriksson R, Hagglund M, Olszewski P K, et al. // *Endocrinology*. – 2008. – Vol. 149. N. 5. – P. 2062-2071.
70. Fuchs C. Bile acid-mediated control of liver triglycerides. / Fuchs C1, Claudel T, Trauner M // *Semin. Liver. Dis.* – 2013. – Vol. 33. N.4. – P. 330-342.
71. Fujisawa T. Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene with body mass index. / Fujisawa T., Ikegami H., Kawaguchi Y., et al T // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 2441-2444.
72. Gallagher D. Body composition, organ mass, and resting energy expenditure. In: Heymsfield S.B., Lohman T.G., “Human body composition”. 2nd. Champaign, IL: Human Kinetics. - 2005.
73. Gerken T., Girard C., Tung Y. et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. / Gerken T., Girard C., Tung Y. et al // *Science*. - 2007. – Vol. 318. - P. 1469–1472.
74. Granata G.P. The thermic effect of food and obesity: discrepant results and methodological variations. / Granata GP, Brandon LJ // *Nutr. Rev.* – 2002. – Vol. 60. N. 8. – P. 223-233.
75. Granata G.P. Methodological variations and inconsistencies compromise the science of examining the thermic effect of food. / Granata G.P., Brandon L.J. // *Nutr. Rev.* – 2002. – Vol. 60. – P. 299–300.
76. Hall J.C. Molecular Subsetting of Interferon Pathways in Sjögren's Syndrome. / Hall JC, Baer AN, Shah AA, Criswell LA, Shiboski CH, Rosen A, Casciola-Rosen L // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67. N. 9. – P. 2437-2446.
77. Halton T.L. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. / Halton T.L., Hu F.B. // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2004. – Vol. 23. - P. 373–385.

78. Hennig B. FTO gene variation and measures of body mass in an African population. / Hennig B., Fulford A., Sirugo G. et al. // BMC Medical Genetics. - 2009. – Vol.10. – P.21.
79. Heymsfield S.B. / The calorie: myth, measurement, and reality. / Heymsfield S.B., Darby P.C., Muhlheim L.S., Gallagher D., Wolper C., Allison D.B. // Am. J. Clin. Nutr. – 1995. – Vol. 62. - P. 1034–1041.
80. Hinney A. Polygenic Obesity in Humans. Obesity Facts. / Hinney A., Hebebrand J. // The European Journal of Obesity. – 2008. – Vol. 1. – P. 35-42.
81. Ho A. J. A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. / Ho AJ, Stein J.L., Hua X., et al // Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. – 2010. – Vol. 107. N.18. – P. 8404-8409.
82. Hopkins M. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity. / Hopkins M, Blundell JE // Clin. Sci. (Lond). – 2016. – Vol. 130. N.18. – P. 1615-28.
83. Horikoshi M. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. / Horikoshi M, Hara K, Ito C, Shojima N, Nagai R, Ueki K, Froguel P, Kadowaki T: // Diabetologia. - 2007. – Vol. 50. N.12. – P. 2461-2466.
84. Hotta K. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. / Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, et al // J. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 53. N.6. – P. 546-553.
85. Huaixing Li. Variants in the Fat Mass–and Obesity–Associated (FTO) Gene Are Not Associated with Obesity in a Chinese Han Population. / Huaixing Li, Ying Wu, Ruth J. et al. // Diabetes. - 2008. - V. 57. - P.264-268.
86. International Obesity Taskforce: Obesity the global epidemic [<http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic>].
87. Jacobsson J.A. Novel genetic variant in FTO influences insulin levels and insulin resistance in severely obese children and adolescents. / Jacobsson JA, Klovins J, Kapa I, Danielsson P, Svensson V, Ridderstrale M, Gyllensten U,

- Marcus C, Fredriksson R, Schioth HB: // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2008. – Vol. 32. N.11. – P.1730-1735.
88. Janssens P.L. Acute effects of capsaicin on energy expenditure and fat oxidation in negative energy balance. /Janssens PL, Hursel R, Martens EA, Westerterp-Plantenga MS. // *PLoS One*. – 2013. - Vol. 8. N. 7.
89. Jess T. Impact on weight dynamics and general growth of the common FTO rs9939609: a longitudinal Danish cohort study. / Jess T, Zimmermann E, Kring SI, Berentzen T, Holst C, Toubro S, Astrup A, Hansen T, Pedersen O, Sørensen TI // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2008. – Vol. 32. N. 9. – P. 1388-1394.
90. Jia G. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO. / Jia G, Yang CG, Yang S, Jian X, Yi C, Zhou Z, He C. // *FEBS Lett*. - 2008. – Vol. 582 N. 23-24. – P. 3313-3319.
91. John E. Blundell / John E. Blundell, Phillipa Caudwell, Catherine Gibbons, Mark Hopkins, Erik Naslund, Neil King, and Graham Finlayson // *Role of resting metabolic rate and energy expenditure in hunger and appetite control: a new formulation*. // *Dis. Model. Mech*. – 2012. – Vol. 5. N.5. – P. 608–613.
92. Johnston C.S. Postprandial thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy, young women. /Johnston CS 1, Day C.S., Swan P.D. // *Am. Coll. Nutr*. - 2002. – Vol. 21. N.1. – P. 55-61.
93. Jones P.J. The effect of dietary oleic, linoleic, and linolenic acids on fat oxidation and energy expenditure in healthy men. / Jones P.J., Jew S., Abu Mweis S. // *Metabolism*. - 2008. – Vol. 57. – P. 1198– 1203.
94. Jordy A.B., Kiens B. // *Exp. Physiol*. – 2014. - Dec 1. – Vol. 99. N. 12. P. 1586-92.
95. Jung R.T. Caffeine: its effect on catecholamines and metabolism in lean and obese humans. / Jung R.T., Shetty P.S., James W.P., Barrand M.A., Callingham B.A. // *Clin.Sci. (Lond)*. - 1981. – Vol. 60. – P. 527–535.

96. Kaplan A.S. Differences in resting energy expenditure in prepubertal black and white children. / Kaplan A.S., Zemel B.S., Stallings V.A // J. Pediatr. – 1996. – Vol. 129. – P. 643–7.
97. Karasawa S. Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population. / Karasawa S, Daimon M, Sasaki S, Toriyama S, Oizumi T, Susa S, Kameda W, Wada K, Muramatsu M, Fukao A, Kubota I, Kawata S, Kayama T, Kato T // Endocr J. – 2010. – Vol. 57. N. 4. – P. – 293-301.
98. Knowler W., Barret-Connor E., Fowler S. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. / N. Engl. J. Med. // – 2002. – V. 346. – P. 393–403.
99. Kopelman P. Obesity as a medical problem. / Kopelman P. // Nature. - 2000. – Vol. 404. – P. 635–643.
100. Koren M.S. Changes in plasma amino Acid levels do not predict satiety and weight loss on diets with modified macronutrient composition. / Koren MS, Purnell JQ, Breen PA, Matthys CC, Callahan HS, Meeuws KE, Burden VR, Weigle DS // Ann. Nutr. Metab. - 2007. – Vol. 51. – P. 182-187.
101. Kullo I.J. Incorporating a Genetic Risk Score into Coronary Heart Disease Risk Estimates: Effect on LDL Cholesterol Levels (the MIGENES Clinical Trial). / Kullo IJ1, Jouni H2, Austin EE2, et al // Circulation. – 2016.
102. Kwon S1. Rapamycin up-regulates triglycerides in hepatocytes by down-regulating Prox1. / Kwon S1, Jeon JS1, Kim SB1, Hong YK2, Ahn C3, Sung JS4, Choi I5. // Lipids. Health. Dis. – 2016. – Vol. 27. N. 15. (1). – P. 41.
103. Labayen I. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a possible link with energy balance control. / Labayen I., Ruiz J., Ortega F. et al // The HELENA study International Journal of Obesity. – 2011. – Vol. 35. – P. 66–71.
104. Labayen I. Basal and postprandial substrate oxidation rates in obese women receiving two test meals with different protein content. / Labayen I, Díez N,

- Parra D, González A, Martínez JA. // ClinNutr. – 2004. - Vol. 23. N.4. – P. 571-578.
105. Lappalainen T. The common variant in the FTO gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: The Finnish Diabetes Prevention Study. / Lappalainen T., Tolppanen A., Kolehmainen M. et al. Lappalainen TJ, Tolppanen AM, Kolehmainen M, et al. // Obesity (Silver Spring). – 2009. – Vol. 17. N.4. – P. 832–836.
106. Lear S.A. Associations of the FTO rs9939609 variant with discrete body fat depots and dietary intake in a multi-ethnic cohort. /Lear S.A., Deng W.Q., Paré G., Sulistyoningrum D.C., Loos R.J., Devlin A// Genet Res (Camb). – 2011. - Vol.93. – N.6. – P. 419-426.
107. Legry V. Effect of an FTO polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. / Legry V., Cottela D, Ferrieresb J. et al. // Metabolism Clinical and Experimental. - 2009. - P. 971 975.
108. Leibel R.L. The role of leptin in the control of body weight. / Leibel RL. // Nutr. Rev. – Vol. 60. – P. 15–19.
109. Leibel R.L. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. / Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 621–628.
110. Lein E. Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. / Lein E., Hawrylycz M., Ao N. et al. // Nature. – 2007. – Vol. 445. – P.168–176.
111. Lilian de Jonge Effect of diet composition and weight loss on resting energy expenditure in the POUNDS LOST study / Lilian de Jonge, George A. Bray, Steven R. Smith et al. // Obesity (Silver Spring). - 2012. – Vol. 20. N.12. – P. 2384–2389.
112. Limonta A. Insulin therapy and parenteral nutrition in intensive care: practical aspects. / Limonta A., Gastaldi G., Heidegger C.P., Pichard C. // Rev. Med. Suisse. – 2015. –Vol. 25.N. 11(467). – P. 728-730,732.

113. Lira F. S. Effect of endurance training upon lipid metabolism in the liver of cachectic tumour-bearing rats / Lira F. S., Tavares F. L., Yamashita A. S. et al. // *Cell Biochemistry and Function*. - 2008. - Vol. 26, N. 6. - P. 701–708.
114. Lira F. S. Acute high-intensity exercise with low energy expenditure reduced LDL-c and total cholesterol in men /Lira F. S., N. E. Zanchi, A. E. Lima-Silva et al. // *European Journal of Applied Physiology*. - 2009. - Vol. 107. - N. 2, - P. 203–210.
115. Maffeis C. Long-term effects of childhood obesity on morbidity and mortality. / Maffeis C. and Tato L. (2001) // *Horm. Res.* – 2001. – Vol. 55. (Suppl. 1). – P. 42–45.
116. Marques-Lopes I. Thermogenesis induced by a high-carbohydrate meal in fasted lean and overweight young men: insulin, body fat, and sympathetic nervous system involvement. / Marques-Lopes I, Forga L, Martínez JA // *Nutrition*. – 2003. – Vol. 19. N.1. - P. 25-29.
117. Mifflin M.D. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. / Mifflin, MD; St Jeor, ST; Hill, LA et al // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1990. - Vol. 51. N. 2. – P. 241-247.
118. Mikkelsen P.B. Effect of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: comparisons between animal protein, vegetable protein and carbohydrate. /Mikkelsen PB, Toubro S, Astrup A // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2000. – Vol. 72. – P.1135–1141.
119. Mitchell J.A. FTO genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise. / Mitchell J.A., Church T.S., Rankinen T., Earnest C.P., Sui X., et al. // *Obesity*. - 2010. – Vol. 18. – P. 641–643.
120. Moreno-Aliaga M.J. Does weight loss prognosis depend on genetic make-up? / Moreno-Aliaga M.J., Santos J.L., Marti A., Martinez J.A. // *Obes Rev.* - 2005. – Vol. 6. P. 155–168.
121. Morrison J.A. Determinants of resting energy expenditure in young black girls and young white girls. / Morrison J.A., Alfaro M.P., Khoury P., Thornton B.B., Daniels S.R. // *J. Pediatr.* - 1996. – Vol. 129. – P. 637–642.

122. Müller M.J. Functional body composition: insights into the regulation of energy metabolism and some clinical applications. / Müller MJ, Bosy-Westphal A, Later W, Haas V, Heller M // Eur. J. Clin.Nutr. - 2009. - Vol. 63. N. 9. – P. 1045-1056.
123. Müller M.J. Advances in the understanding of specific metabolic rates of major organs and tissues in humans. /Müller MJ1, Wang Z, Heymsfield SB, Schautz B, Bosy-Westphal A // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2013. – Vol. 16. N. 5. – P. 501-508.
124. Müller M.J. Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: recent lessons from imaging technologies. / Müller MJ, Bosy-Westphal A, Kutzner D, Heller M. // Obes. Rev. - 2002. – Vol. 3. N. 2. – P. 113-122.
125. Müller T. D. 'Fat mass and obesity associated' gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. / Müller TD, Hinney A, Scherag A. et al // BMC. Med. Genet. - 2008. – Vol. 17. N.9. – P. 85.
126. Narumi Nagai The effect of a high-carbohydrate meal on postprandial thermogenesis and sympathetic nervous system activity in boys with a recent onset of obesity. / Narumi Nagai, Naoki Sakane, Taku Hamada, Tetsuya Kimura, Toshio Moritaniemail // Metabolism Clinical and Experimental. -2005. - Vol. 54. N. 4. – P. 430–438.
127. Nelson K.M. Prediction of resting energy expenditure from fat free mass and fat mass. / Nelson KM, Weinsier RL, Long CL, Schutz Y. // Am. J. Clin. Nutr. -1999. – Vol. 56. – P. 848–856.
128. Ng R.R. Changing glucose control target and risk of surgical site infection in a Southeast Asian population. / Ng R.R., MyatO.A., Liu W., Tan T.E., Ti L.K., Chew ST5 // J. Thorac.Cardiovasc. Surg. – 2015. – Vol. 149. N. 1 – P. 323-328.



129. Noakes M. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional low-fat, high-carbohydrate diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. / Noakes M., Keough J.B., Foster P.R., Clifton P.M. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – P. 1298–1306.
130. Olszewski P. Hypothalamic FTO is associated with the regulation of energy intake not feeding reward. / Olszewski P., Fredriksson R., Olszewska A. et al. // *BMC. Neuroscience.* – 2009. – Vol. 10. – P.129.
131. Orien L. Tulp Characteristics of Thermogenesis, Obesity, and Longevity in the LA/N-cp Rat. / Orien L. Tulp // *ILAR. J.* - 1990. – Vol. 32. N. 3. – P. 32-38
132. Peeters A. Variants in the FTO gene are associated with common obesity in the Belgian population. / Peeters A, Beckers S, Verrijken A, et al. // *Mol. Genet. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 481–484.
133. Poppitt S.D. Energy expenditure and net substrate utilization in men ingesting usual and high amounts of nonstarch polysaccharide. / Poppitt SD, Livesey G, Elia M // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. –Vol. 68. – P. 820–826.
134. Prentice A. M. Leptin and under nutrition. / Prentice AM, Moore SE, Collinson AC, O'Connell MA (2002). // *Nutr.Rev.* – Vol. 60. – P. 56–67.
135. Rankinen T. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. / Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., et al // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 74. – P. 694-700.
136. Ravn A.M. Thermic effect of a meal and appetite in adults: an individual participant data meta-analysis of meal-test trials. /Ravn AM, Gregersen NT, Christensen R, Rasmussen LG, Hels O, Belza A, Raben A, Larsen TM, Toubro S, Astrup A. // *Food Nutr Res.*–2013. – Vol. 23. – P. 57.
137. Ravussin E. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. / Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. // *J. Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 78. – P.1568–1578.
138. Redman L. Pennington CALERIE Team Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. / Redman L, et al.

- Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, Alfonso A, Smith SR, Ravussin E // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. – Vol. 92. N. 3. – P. 865–72.
139. Riggs A.J. Changes in energy expenditure associated with ingestion of high protein, high fat versus high protein, low fat meals among underweight, normal weight, and overweight females. / Riggs A.J., White B.D., Gropper S.S. // Nutr J. – 2007. – Vol. 12. –N.6. – P.40.
140. Rodríguez G.Et al. Determinants of Resting Energy Expenditure in Obese and Non-Obese Children and Adolescents / Rodríguez et al. // J Physiol Biochem. – 2002. – V. 58. № 1. – P. 9-15.
141. Rondanelli M. Acute effect on satiety, resting energy expenditure, respiratory quotient, glucagon-like peptide-1, free fatty acids, and glycerol following consumption of a combination of bioactive food ingredients in overweight subjects. / Rondanelli M, Opizzi A, Perna S // J. Am. Coll. Nutr. - 2013. – Vol. 32. N. 1. – P. 41- 49.
142. Rozec B. Mixed  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist and  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonist properties of nebivolol in rat thoracic aorta. / Rozec B., Serpillon S., Toumaniantz G. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. - P. 351-359.
143. Rush E.C. Prediction of fat-free mass by bioimpedance analysis in migrant Asian Indian men and women: a cross validation study / E.C. Rush, V. Chandu, L.D. Plank // Int. J. Obes. (Lond). – 2006. – Vol. 30. – P. 1125–1131.
144. Rytting K.R. The effect of a soluble die-tary fibre supplement on 24-hour energy expenditure during a standardized physical activity programme. /Rytting KR, Lammert O, Nielsen E, Garby L, Poulsen K // Int. J. Obes. – 1990. – Vol. 14. - P. 451–455.
145. Samanic C. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. /Samanic C., Chow W.H., Gridley G., Jarvholm B., Fraumeni J.F. Jr. (2006) // Cancer Causes Control. – 2006. - Vol.17. – P. 901–909.
146. Schoeller D.A. Energetics of obesity and weight control: does diet composition matter? /Schoeller DA, Buchholz AC. // J. Am. Diet. Assn. – 2005. – Vol. 105. (Suppl 1). – P. 24–28.

147. Segal K.R. Thermic effect of a meal over 3 and 6 hours in lean and obese men. / Segal K.R., Edano A., Tomas M.B. // *Metabolism*. - 1990. – Vol. 39. – P. 985–992.
148. Segal K.R. Postprandial thermogenesis at rest and postexercise before and after physical training in lean, obese, and mildly diabetic men. / Segal KR, Blando L, Ginsberg-Fellner F, Edaño A. // *Metabolism*. – 1992. - Vol. 41. N. 8. – P. 868-878.
149. Shetty P. Energy requirements of adults. /Shetty P. // *Public Health Nutr*. - 2005. – Vol. 8. N. 7A. – P. 994-1009.
150. Smeets A.J. Energy expenditure, satiety, and plasma ghrelin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine-tyrosine concentrations following a single high-protein lunch. / Smeets A.J., Soenen S., Luscombe-Marsh N.D., Ueland O., Westerterp-Plantenga M.S. // *J. Nutr*. – 2008. – Vol. 138. – P. 698–702.
151. Snitker S. The sympathetic nervous system and obesity: role in aetiology and treatment. /Snitker S., Macdonald I., Ravussin E., Astrup A. // *Obes. Rev*. - 2000. – Vol. 1. – P. 5–15.
152. Soenen S, Westerterp-Plantenga M.S.: Proteins and satiety: implications for weight management. / *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. - 2008. – Vol. 11. – P. 747-751.
153. Spriet L.L. New insights into the interaction of carbohydrate and fat metabolism during exercise /Spriet L.L // *Sports Med*. - 2014. – Vol. 44. N. 1. – P. 87-96.
154. Stover P. Human nutrition and genetic variation / Stover P. // *Food Nutr. Bull*. – 2007. – Vol. 28 (Suppl International 1). – P.101-115.
155. Stover P. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. /Stover P., Caudill M // *J. Am. Diet. Assoc*. - 2008. – Vol. 108. – P. 1480-1487.
156. Summermatter S. Thrifty metabolism that favors fat storage after caloric restriction: a role for skeletal muscle phosphatidylinositol-3-kinase activity and AMP-activated protein kinase. / Summermatter S., Mainieri D., Russell A. P., J.

- Seydoux, J. P. Montani, A. Buchala, G. Solinas and A. G. Dulloo // *The FASEB Journal*. – 2008. – Vol. 22. N. 3. – P. 774-785.
157. Tan S. Y. Energy expenditure does not differ, but protein oxidation rates appear lower in meals containing predominantly meat versus soy sources of protein. / Tan S.Y., Batterham M., Tapsell L. // *Obes. Facts*. - 2010. – Vol. 3. N. 2. – P. 101-104.
158. Tappy L. Thermic effect of food and sympathetic nervous system activity in human / Tappy L // *Reprod. Nutr.Dev.* - 1996. - V.36. №4. - P. 391-397.
159. Tappy L. Fructose and dietary thermogenesis. / Tappy L, Jéquier E // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1993. – Vol. 58(Suppl.). – P. 766–770.
160. Tentolouris N. / Diet-induced thermogenesis and substrate oxidation are not different between lean and obese women after two different isocaloric meals, one rich in protein and one rich in fat. *Metabolism*. // Tentolouris N1, Pavlatos S, Kokkinos A, Perrea D, Pagoni S, Katsilambros N. - 2008. – Vol. 57. N.3. - P. 313-320.
161. Tershakovec A.M. Age, sex, ethnicity, body composition, and resting energy expenditure of obese African American and white children and adolescents. / Tershakovec AM, Kuppler KM, Zemel B, Stallings VA // *Am J Clin Nutr.* - 2002. - Vol. 75. N. 5. – P. 867-871.
162. Thomas G. The Trp64Arg polymorphism of the beta 3 adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. / Thomas G., Tomlinson B., Chang J. et al // *Int. J.Obes. Relat. Metab. Disord.* - 2000. - Vol. 25. - P. 545–551.
163. Timpson N. The biology of FTO: from nucleic acid demethylase to amino acid sensor. / Timpson N, Emmett P, Frayling T. et al // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88. – P. 971–978.
164. Tome D. Criteria and markers for protein quality assessment - a review. / Tome D. // *Br. J. Nutr.* - 2012. – Vol. 108. – P. 222-229.
165. Toozé J.A. Total daily energy expenditure among middle-aged men and women: The OPEN Study / Toozé JA, Schoeller DA, Subar AF, Kipnis V,

- Schatzkin A, Troiano RP. // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 86.N. 2. – P. 382-387.
166. Trauner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. /Trauner M., Claudel T., Fickert P., Moustafa T., Wagner M // Dig. Dis. - 2010. – Vol. 28. N.1. - P. 220-224.
167. Van Vught A.J. Association between intake of dietary protein and 3-year-change in body growth among normal and overweight 6-year-old boys and girls (CoSCIS). / Van Vught A.J., Heitmann B.L., Nieuwenhuizen A.G., Veldhorst M.A., Andersen L.B., Hasselstrom H. et. al // Public Health Nutr. – 2010. – Vol. 13. – P. 647–653.
168. Vehapoglu A. Reduced antioxidant capacity and increased subclinical inflammation markers in prepubescent obese children and their relationship with nutritional markers and metabolic parameters. /Vehapoglu A., Turkmen S., Goknar N., Özer Ö.F // Redox. Rep. – 2016. – Feb. 10. – Vol. 21. – P.271-280.
169. Veldhorst M.A. Comparison of the effects of a high- and normal-casein breakfast on satiety, 'satiety' hormones, plasma amino acids and subsequent energy intake. /Selhorst M.A., Nieuwenhuizen A.G., Hochstenbach-Waelen A., Westerterp K.R., Engelen M.P., Brummer R.J., Deutz N.E., Westerterp-Plantenga M.S. // Br. J. Nutr. – 2009. - Vol.101. - P. 295-303.
170. Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. / Wagner M // Dig. Dis. – 2010. – Vol. 28. N. 1. – P. 220-224.
171. Walley A. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. / Walley A., Blakemore A., Froguel P. et al. // Human Molecular Genetics. – 2006. – Vol. 15. N. 2. – P. 124–130.
172. Wang C.C. Studies on the metabolism of obesity III. The specific dynamic action of food. / Wang C.C, Strouse S. // Arch. Intern. Med. – 1924. – Vol.34. – P. 573-583.
173. Wang Y.W. Predictable factors for lymph node metastasis in early gastric cancer analysis of clinicopathologic factors and biological markers. / Wang

- Y.W., Zhu M.L., Wang R.F., Xue W.J., Zhu X.R., Wang L.F., Zheng L.Z. // *Tumour Biol.* – 2016. Jan 5.
174. Wang Z. Evaluation of Specific Metabolic Rates of Major Organs and Tissues: Comparison Between Men and Women. / Wang Z, Going SB. // *Am. J. Hum. Biol.* - 2011. – Vol. 23. N. 3. – P. 333–338.
175. Wang Z. Resting energy expenditure-fat-free mass relationship: new insight provided by body composition modeling. / Wang Z, Heshka S, Gallagher D, Boozer C N, Kotler D P, Heymsfield S B (2000b). // *Am. J. Physiol.* – Vol. 279. – P. 539–545.
176. Wardle J. Appetite is a Heritable Phenotype Associated with Adiposity. / Wardle J, Carnell S // *Ann. Behav. Med.* - 2009. - V.38. - P.25-30.
177. Weinsier R.L. Energy expenditure and free-living physical activity in black and white women: comparison before and after weight loss. / Weinsier RL, Hunter GR, Zuckerman PA, Redden DT, Darnell BE, Larson DE, Newcomer BR, Goran MI // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2000. –Vol. 71. – P. 1138–1146.
178. Westerterp K.R. /Diet induced thermogenesis. // *Nutr. Metab. (Lond).* - 2004. - Vol. 1. - P. 5-10.
179. Westerterp-Plantenga M.S. Satiety related to 24 h diet-induced thermogenesis during high protein/carbohydrate vs high fat diets measured in a respiration chamber. / Westerterp-Plantenga M.S., Rolland V., Wilson S.A., Westerterp K.R. // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 1999. – Vol. 53. – P. 495–502.
180. Westerterp-Plantenga M.S. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. /Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM // *Obes. Res.* - 2005. – Vol. 13. – P. 1195–1204.
181. Westerterp-Plantenga M.S. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. / Westerterp-Plantenga M.S., Nieuwenhuizen A., Tomé D., Soenen S., Westerterp K.R. // *Annu Rev. Nutr.* – 2009. - Vol. 29. - P. 21-41.

182. Westerterp-Plantenga M.S. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. / Westerterp-Plantenga MS, Kristel Deepens, Annemiek M.C.P. Joosen et al. // *Physiology & Behavior.* – 2006. – Vol. 89. – P. 85–91.
183. Whitehead J.M. The effect of protein intake on 24-h energy expenditure during energy restriction. / Whitehead J.M, McNeill G., Smith J.S. // *Intern. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1996. – Vol. 20. – P. 727–732.
184. Wilinska M.E. Glucose control in the intensive care unit by use of continuous glucose monitoring: what level of measurement error is acceptable? /Wilinska M.E., Hovorka R. // *Clin. Chem.* – 2014. Dec. – Vol. 60. N.12. - P. 1500-1509.
185. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. /Wu G. // *Amino Acids.* - 2009. – Vol. 3. – P. 1–17.
186. Zabena C. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. / Zabena C, González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT,et al // *Obes. Surg.* – 2009. – Vol. 19. N.1. – P. 87-95.
187. Zimmermann E. Influences of the Common FTO rs9939609 Variant on Inflammatory Markers Throughout a Broad Range of Body Mass Index. / Zimmermann E., Skogstrand K, Hougaard D.M. et al // *Plops One.* - 2011. – Vol. 5.