

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Федеральный исследовательский центр питания,
биотехнологии и безопасности пищи

На правах рукописи

БОРОДИНА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА

**ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ
ЗНАЧИМОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ
ОЖИРЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Зайнудинов З.М.

Москва – 2019

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1 Обзор литературы.....	8
1.1 Современные представления об ожирении.	8
1.2 Генетические предикторы развития ожирения.....	15
1.2.1 Полиморфизм rs9939609 гена FTO	15
1.2.2 Полиморфизм rs4994 гена ADRB3.....	17
1.2.3 Полиморфизм rs1801133 гена MTHFR.....	18
1.2.4 Полиморфизм rs1801282 гена PPARG.....	20
1.3 Лечение ожирения.....	22
1.3.1 Диетотерапия.....	22
1.3.2 Хирургические методы лечения ожирения.....	24
1.3.3 Медикаментозное лечение ожирения.	28
Глава 2 Материалы и методы исследования	32
2.1 Характеристика лиц, включенных в исследование	32
2.2 Характеристика методов исследования.....	34
2.3 Диетотерапия.....	40
2.4 Статистическая обработка материала.....	41
Глава 3 Результаты собственных исследований.....	45
3.1 Распространенность полиморфизмов rs9939609 гена FTO, rs4994 гена ADRB3, rs1801133 гена MTHFR и rs1801282 гена PPARG.	45
3.2 Оценка вероятности развития и степени тяжести ожирения в зависимости от полиморфизмов rs9939609 гена FTO, rs4994 гена ADRB3, rs1801133 гена MTHFR и rs1801282 гена PPARG.....	47
3.3 Характеристика компонентного состава тела.....	57
3.4 Характеристика показателей основного обмена	59
3.5 Характеристика уровня метаболомных маркеров в зависимости от изучаемых полиморфизмов.....	67
3.6 Влияние степени физической активности на показатели физического развития и основного обмена.....	71

3.7 Оценка домашнего рациона.....	73
3.8 Оценка эффективности терапии с применением стандартных диет	88
3.9 Оценка эффективности персонализированной терапии	99
Обсуждение	107
Выводы	115
Практические рекомендации	117
Список сокращений	118
Список литературы	119

Введение

Ожирение является глобальной проблемой 21 века. Официальная мировая статистика утверждает, что 1,9 млрд. человек страдают ожирением или имеют избыточную массу тела. В России такой диагноз имеют около 24,9% людей от общего населения страны, и эта цифра постоянно растет. За последние 5 лет доля россиян, с этим диагнозом выросла на 30%. А к 2025 году, как утверждает ВОЗ, число людей, страдающих ожирением будет около 300 миллионов [37]. Огромный вклад в повышение распространенности ожирения вносит изменившийся характер образа жизни и питания, но значимыми предикторами развития заболевания остаются генетические факторы [97, 174, 197].

Актуальность проблемы ожирения не вызывает сомнения, не только из-за высокой распространенности, но и большого риска развития тяжелых сопутствующих патологий.

Наиболее эффективным методом лечения ожирения является оптимизация рациона питания, но она больше подходит для этапа профилактики ожирения. Так как для лечения уже существующего заболевания нужны более серьезные методы. При этом подходы к диетотерапии должны учитывать особенности метаболизма, которые в значительной степени обусловлены генетическими факторами. Именно на основе комплексного изучения генетических, морфологических и метаболических особенностей организма можно разработать максимально персонализированный рацион питания. Эти вопросы изучает нутригеномика, в основу которой ложатся различные подходы к максимальной персонализации рационов питания, которые в свою очередь опираются на идентификацию генетических маркеров [24, 73, 14].

Учеными исследуется достаточно большое количество генов, которые могут принимать участие в развитии ожирения. Генетические полиморфизмы могут влиять как на сроки заболевания, так и на эффективность диетотерапии. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, направленные

на изучение этой проблемы. Однако большинство работ по генетическому тестированию населения проводится за рубежом, и имеется недостаточное количество исследований, учитывающих этнические особенности популяции РФ. Кроме того, дизайн имеющихся исследований зачастую разрабатывается без учета полового диморфизма и отличается недостаточным объемом выборок, т.е. малой мощностью. Нет точных данных, характеризующих особенности энергетического баланса, в зависимости от полиморфизмов генов [14]. В связи с этим представляется актуальным изучение полиморфизмов генов, влияющих на развитие ожирения с целью разработки максимально персонализированных рационов питания и оценки их эффективности, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования разработка и оценка эффективности диетотерапии у больных с различными полиморфизмами генов *FTO*, *ADRB3*, *PPARG*, *MTHFR*.

Задачи исследования

1. Оценить связь полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs4994 гена *ADRB3*, rs1801133 гена *MTHFR* и rs1801282 гена *PPARG*:

- с вероятностью развития и степенью тяжести ожирения;
- с показателями состава тела у больных ожирением;
- с показателями метаболического статуса у больных ожирением;
- с показателями углеводного и липидного обменов у больных ожирением;
- с пищевым статусом больных ожирением.

2. В зависимости от полиморфизмов изучаемых генов

- разработать рекомендации и рационы питания;
- оценить эффективность диетотерапии.

Научная новизна

1. Впервые на основании молекулярно-генетических исследований, установлена связь полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs4994 гена *ADRB3*,

rs1801133 гена *MTHFR* и *rs1801282* гена *PPARG* с особенностями пищевого и метаболического статуса.

2. Впервые на основании молекулярно-генетического анализа, в зависимости от полиморфизмов изучаемых генов, разработаны персонализированные рационы питания, отличающиеся по составу белков, жиров и углеводов.

3. Доказано, что разработанные персонализированные рационы питания более эффективны в лечении ожирения, чем стандартные методы диетотерапии.

Практическая значимость

Интерпретация результатов генетического анализа дает возможность максимально персонализировать рационы питания больных с ожирением и достоверно увеличить эффективность лечения таких пациентов.

Личный вклад автора

Автором был проведен сбор и обработка современной литературы по теме диссертационной работы, вместе с научным руководителем поставлены задачи и цели исследования. Автор лично проводила исследования: оценку фактического питания, оценку состава тела методом биоимпедансометрии с использованием мультимодального анализатора «InBody 720» (Biospace, Южная Корея), оценку метаболического статуса методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метаболографа «QuarkRMR» (COSMED, Италия), программное обеспечение «Cosmed RMR», молекулярно-генетические исследования. Также автор проводила статистическую обработку полученных данных и разработку рационов питания, в зависимости от генетических полиморфизмов, для больных ожирением.

Внедрение в практику

Разработаны и внедрены методические рекомендации «Персонализация диетотерапии пациентов с ожирением на основе исследования полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO* и *rs4994* гена *ADRB3*».

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения профилактической и реабилитационной диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Апробация работы

Основные положения работы доложены и одобрены на общеклинической конференции клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Объем и структура диссертации

Работа состоит из 3 глав, введения, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 40 отечественных и 160 зарубежных источников, изложена на 140 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 таблицами и 25 рисунками.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, индексируемых ВАК, 4 тезисов.

Глава 1

Обзор литературы

1.1 Современные представления об ожирении.

Ожирение является глобальной проблемой 21 века. Официальная мировая статистика утверждает, что 1,9 млрд. человек страдают ожирением или имеют избыточную массу тела. В России такой диагноз имеют около 24,9% людей от общего населения страны, и эта цифра постоянно растет. За последние 5 лет доля россиян, с этим диагнозом выросла на 30%. А к 2025 году, как утверждает ВОЗ, число людей, страдающих ожирением будет около 300 миллионов [37]. Огромный вклад в повышение распространенности ожирения вносит изменившийся характер образа жизни и питания, но значимыми предикторами развития заболевания остаются генетические факторы [97, 174, 197].

Доступность разнообразных продуктов питания, значительное превышение калорийности употребляемых продуктов энергозатратам способствует повышению распространенности заболевания [16].

Ожирение является хроническим воспалительным заболеванием, с наличием таких сопутствующих патологий, как СД2, НЖБП, а также оно поражает сердечно-сосудистую систему. Наиболее распространенными факторами, ведущими к развитию ожирения, является переизбыток пищи, генетическая предрасположенность, гиподинамия, нарушение функционирования эндокринной системы, особенности окружающей среды [14, 193].

Существует много классификаций ожирения, которые основываются на анатомических особенностях строения человека, степени увеличения индекса массы тела, этиологических факторах, распределении жира.

Этиопатогенетическая классификация ожирения (Дедов И.И. и др., 2000г.) [1, 2, 37, 38]:

Первичное ожирение:

1. Алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное)

- 1.1. Гиноидное (нижний тип, ягодично-бедренное)
- 1.2. Андроидное (верхний тип, абдоминальное, висцеральное)
 - 1.2.1. С отдельными компонентами метаболического синдрома
 - 1.2.2. С развернутой симптоматикой метаболического синдрома
- 1.3. С выраженными нарушениями пищевого поведения
 - 1.3.1. Синдром ночной еды
 - 1.3.2. Сезонные аффективные колебания
 - 1.3.3. С гиперфагической реакцией на стресс
- 1.4. С синдромом Пиквика
- 1.5. С вторичным поликистозом яичников
- 1.6. С синдромом апноэ во сне
- 1.7. При пубертатно-юношеском диспитуитаризме
- 1.8. Смешанное

Симптоматическое (вторичное) ожирение [1, 2, 37, 38]:

- 1. С установленным генетическим дефектом
 - 1.1. В составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением
 - 1.2. Генетические дефекты вовлеченных в регуляцию жирового обмена структур
- 2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, болезнь Бабинского-Фрелиха)
 - 2.1. Опухоли головного мозга, других церебральных структур
 - 2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания
 - 2.3. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли»
 - 2.4. На фоне психических заболеваний
- 3. Эндокринное
 - 3.1. Гипотиреоидное

3.2. Гипоовариальное

3.3. При заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы

3.4. При заболеваниях надпочечников [1, 2, 37, 38]:

Вследствие дисбаланса между энерготратами, в том числе низкой физической активностью, и энергопоступлением, имеет место первичное ожирение, которое чаще всего носит семейный характер из-за устоявшихся привычек питания. Эндокринное же ожирение развивается вследствие нарушений в эндокринной системе (инсулинома, гиперкортицизм, гипогонадизм, гипотироз). Доказано, что при ожирении, не зависимо от его этиологии, развиваются гипоталамические нарушения, которые могут быть разной степени выраженности. Также установлено, что распределение жировой ткани в организме человека взаимосвязано с риском развития метаболических осложнений. Показано, что у женщин при андроидном типе ожирения чаще всего развиваются патологии обмена веществ, такие как сахарный диабет второго типа или нарушение толерантности к глюкозе [37, 38].

Актуальной в современной медицине является классификация, в которой степень ожирения ставится по уровню индекса массы тела. Она была предложена ВОЗ в 1998 году [37]. Согласно данной классификации выделяют 3 степени ожирения: индекс массы тела от 30,0 до 34,9 кг/м² определяют как 1 степень ожирения, когда индекс массы тела от 35,0 до 39,9 кг/м² – это соответствует ожирению 2 степени ожирения и при наличии индекса массы тела более 40,0 кг/м², выставляется ожирение 3 степени [37]. Однако для выявления риска развития сердечно-сосудистых заболеваний отмечается большая информативность оценки абдоминального ожирения, основанного на измерении величины окружности талии (ОТ). Критической величиной этого показателя для мужчин установлено 94 см, для женщины - 80 см [17].

Основой развития ожирения является дисбаланс между калорийностью питания и расходом энергии, именно предпочтение более энергоемкой пищи

на фоне гиподинамии является основной причиной повышения риска развития заболевания [37, 38].

В настоящее время отмечается три составляющих расхода энергии:

- основной обмен – величина энергии, которая расходуется на процессы жизнедеятельности организма, такие как дыхание и работа сердечно-сосудистой системы, также она необходима для поддержания теплообмена и удерживания ионов калия вне клетки, а ионов натрия внутри;
- тепловой эффект пищи (ТЭП) – количество энергии, которую расходует организм для пищеварения;
- количество энергии, которую организм тратит на физическую активность [37, 38].

Известно, что интенсивность основного обмена связана с тощей (мышечной) массой тела, при этом крайне незначительное количество исследований позволяют предположить, что снижение уровня основного обмена повышает вероятность развития ожирения. Вопрос о наличии снижения ТЭП при ожирении активно исследуется, но остается спорным и до конца не изученным. Не вызывает сомнения важная роль в развитии заболевания недостаточного уровня физической активности. Количество исследований, подтверждающих это, постоянно увеличивается. Так было проведено исследование с применением стабильных изотопов для измерения общих затрат энергии у детей с низкой физической активностью, результаты которого показали, что снижение затрат энергии может быть предрасполагающим фактором в увеличении массы тела [1, 22, 35].

Исследование, проведенное финскими авторами, продемонстрировало долгосрочное (в течение 4 лет) снижение массы тела при сочетании средней физической активности (30 мин/день) и диеты с суточной энергетической ценностью пищи в 1200-1800 ккал (потреблении общего жира <30%, насыщенного жира <10%) [14, 181].

В настоящее время постоянно растет интерес к взаимосвязи между характером питания и ожирением [14].

Данные обзора по национальному здравоохранению и питанию США продемонстрировали значимое увеличение суточной энергетической ценности потребляемых продуктов питания за период 1971-2000 гг. У мужчин этот показатель увеличился с 2450 ккал до 2 618 ккал, у женщин - с 1542 до 1877 ккал. И именно в это время в США отмечался выраженный рост распространенности ожирения - с 14,5% до 30,9% [61]. В некоторых исследованиях отмечено, что употребление высококалорийной пищи связано с увеличением массы тела [45, 75, 108]. Доказано, что превышение потребления от рекомендованных норм углеводов, в частности простых, может также привести к избыточной массе тела или ожирению, однако вопрос о прямом участии углеводов в этом процессе до сих пор не решен [14, 96]. Также может играть роль в развитии ожирения и повышенный аппетит, но этот фактор, вероятно, объясняет только часть существующей проблемы.

Некоторые ученые считают, что диета с повышенным содержанием пищевых волокон способна вызывать увеличение массы тела за счет низкой абсорбции, которая возникает из-за затруднения процесса эвакуации пищи и, как следствие, возможным возникновением нарушений работы желудочно-кишечного тракта [14]. Данные исследований, направленных на выявление связи других продуктов и данной проблемы, остаются не однозначными [14, 50, 79, 130, 103].

В 90-х годах прошлого века, параллельно с ростом распространенности ожирения, в США стали популярными сладкие напитки. Результаты ряда клинических испытаний подтвердили очевидность взаимосвязи увеличения потребления сладких напитков и избыточной массы тела [140,165].

Также выявлена зависимость параметров массы тела и регулярности приема пищи, в том числе с наличием регулярного завтрака, как у детей и подростков, так и у взрослых [14, 109]. Исследование A.O.Odegaard et al. продемонстрировало статистически достоверно меньшее повышение массы тела взрослых обследуемых, регулярно получавших завтрак, по сравнению с испытуемыми без наличия завтрака [151].

Пищевое поведение нельзя расценивать только в качестве сознательного акта. В современных исследованиях показано, что за процесс приема, а также за кратность приема пищи отвечает подсознательная биологическая система, которая обеспечивает баланс между поступившей в организм пищей и ее эвакуацией из желудочно-кишечного тракта [116, 198]. Установлено, что на аппетит имеет влияние выбор продуктов питания, семейные пищевые привычки, физиологические потребности, социальные условия и многие другие факторы [14, 67]. В то же время неопровержимые доказательства указывают и на зависимость привычек питания от генетических факторов [160, 63, 118]. Также результаты некоторых исследований доказывают, что увеличение массы связано с наличием наследственных факторов [124].

N.I.Steinle et al. проводили исследование привычек питания. В нем участвовали свыше 600 человек из 28 разных по социальному статусу семей. Результаты показали, что 28% из испытуемых имеют наследственную предрасположенность к ограничению приемов и количества пищи, 40% испытуемых предпочитали подавлять чувство голода, 23% имели привычку голодать [14, 170]. A.L.Hasselbalch et al. в своем исследовании изучали влияние наследственных факторов на употребление хлеба. Ученые обнаружили у 23-40% генетически обусловленное наличие хлеба в рационе питания. Генетическая предрасположенность достоверно влияла на наличие белого хлеба в рационе питания в 24-31% случаев, а на употребление других сортов хлебо-булочных изделий - у мужчин в 41-45% случаев, а у женщин в 24-33% [14, 102]. По результатам исследования T.Rankinen et al. семей с близнецами доля наследственности в потреблении относительного количества белков, жиров и углеводов составили 11-65% [14, 160]. Напротив, в работе T.Rankinen et al. анализ результатов указывает на незначительную роль наследственных факторов в употреблении тех или иных групп продуктов [63].

Ряд исследований, посвященных изучению полиморфизмов генов, связанных с ожирением и их взаимодействию, продемонстрировал

неэффективность единого, шаблонного подхода к определению оптимальных рационов для пациентов, имеющих избыточную массу тела и ожирение [14, 143, 153, 152]. Совершенно очевидно, что для профилактики и лечения ожирения нужен комплексный подход, в который необходимо включить и данные генетических исследований [14, 34, 77, 94]. Исследование генетических полиморфизмов, потенциально имеющих влияние на увеличение массы тела, по средствам энергетического обмена, становится важным вопросом, требующим дальнейшего изучения [14, 34, 91, 94].

Генетические исследования являются основополагающими в профилактической медицине, а также позволяют повысить эффективность лечения [28]. Однако идентификация генетических маркеров мультифакторных заболеваний, необходимая для оценки риска их развития и оценки особенности течения связана с рядом затруднений. Безусловно, сочетание генетических полиморфизмов являются совершенно уникальным для отдельной популяции [13]. Существуют и такие исследования, результаты которых показывают минимальную взаимосвязь генов с мультифакторными заболеваниями. Нужно отметить и тот факт, что проявления полиморфизмов генов, конечно, зависит и от внешних факторов [31, 104].

Генетические исследования у больных могут выявлять предрасположенность к ожирению, что является важным для профилактики ожирения. При лечении ожирения возможна разработка персонализированных рационов питания [5, 6, 20]. Персонализация диеты для каждого индивида, в зависимости от генетических особенностей человека, является целью нутригенетики [14, 73]. Нутригенетика позволяет достичь оптимального содержания питательных веществ в рационе каждого отдельного человека. Безусловно, назначение максимально персонализированной диетотерапии на основе изучения генетических полиморфизмов повышает комплаентность пациентов [14, 105].

1.2 Генетические предикторы развития ожирения.

1.2.1 Полиморфизм *rs9939609* гена *FTO*

Ген *FTO* (fat mass and obesity associated), безусловно, вызывает интерес современных ученых, так как относится к генам, которые потенциально могут влиять на развитие избыточной массы тела и ожирения. Ген *FTO* кодирует соответствующий белок (FTO), принимающий участие в энергетическом обмене организма [26]. Экспрессируется этот ген в гипоталамусе, он опосредованно отвечает за чувство голода и насыщения. Однако вопрос о прямой роли этого гена в развитии ожирения полностью не решен [26, 81].

Ген *FTO* оказывает влияние на различные аспекты жирового и углеводного обмена, но большее внимание в настоящее время уделяется его роли в развитии ожирения. В настоящее время активно изучается полиморфизм *rs9939609*, в котором в первом интроне гена *FTO* существует или тимин, или аденин [10, 23]. Исследования доказывают статистически достоверную связь носительства аллеля *A* полиморфизма *rs9939609* с ожирением или избыточной массой тела [23, 82, 87, 168, 23]. Многие ученые проявляют интерес к данному полиморфизму, но до конца изучить влияние этого гена на течение ожирения не удалось [122, 162]. Ученые Китая установили, что у носителей гомозиготы по аллелю риска *A*, возрастное снижение массы тела наступало достоверно позже, чем у носителей других полиморфизмов [62]. Также отмечалось, что для носителей аллеля *A* была более характерна гиподинамия [110].

В исследовании, проведенном на крысах, установлено, что экспрессия гена *FTO* в гипоталамусе повышается при голодании. Выявлено, что носительство аллеля *T* ассоциировано с более высокой липолитической активностью адипоцитов, что приводит к меньшей доле жирового компонента в организме [83].

Крайне интересен также вопрос о влиянии полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* на эффективность диетотерапии, однако в настоящее время этой

проблеме посвящено лишь небольшое количество исследований и их результаты довольно противоречивы. Некоторые ученые отмечают наибольшее, под влиянием ограничения питания, снижения массы тела, ОТ и ОБ у носителей генотипа *A/A* [122, 162, 23]. Другие отмечают, что у гомозигот по аллелю *A*, редукция массы ниже, чем у лиц с генотипами *A/T* и *T/T*. Есть мнение и об отсутствии какой-либо зависимости данного полиморфизма и результатов диетотерапии [141].

R.M.Freathy et. al. установили, что носители аллеля *A* полиморфизма *rs9939609* имеют высокий риск развития сахарного диабета 2 типа, который не зависит от расы. Подобная взаимосвязь подтверждается у афроамериканцев, европейцев и у индейцев Пима [83, 18].

Было проведено генетическое исследование жителей Китая, пациенты, вошедшие в исследование, были 60 лет и старше. У носителей генотипа *A/A* доказана взаимосвязь с риском развития сахарного диабета 2 типа, которая сохранялась также и после снижения массы тела [159, 18]. Также у носителей данного полиморфизма установлена связь со снижением скорости клубочковой фильтрации почек, что является маркером хронического заболевания почек [83].

Исследования показывают и ассоциацию полиморфизмов гена *FTO* с риском развития артериальной гипертензии. Однако при выравнивании по уровню ИМТ подобная зависимость не сохранялась в группе европейцев, но оставалась достоверной при оценке данных азиатских обследуемых [86].

В Швейцарии было проведено исследование, по результатам которого установлено, что носители аллеля *A* имеют повышенный риск развития болезни Альцгеймера [110].

Cunha et.al. установили зависимость между раком груди и полиморфизмами гена *FTO*. Возможно, эта зависимость объясняется тем, что превышение массы тела, которое, как известно, ассоциировано с аллелем *A rs9939609 FTO*, является фактором риска развития этого заболевания [64].

1.2.2 Полиморфизм *rs4994* гена *ADRB3*

Ген *ADRB3* безусловно важный компонент симпатической нервной системы. Он участвует в процессе липолиза и теплообразования, эти процессы, в свою очередь, регулируются норадреналином [78]. *ADRB3* относится к основному типу рецепторов в бурой и белой жировой ткани. Активация аденилатциклазы происходит при помощи β -3-агонистов, она в свою очередь увеличивает количество цАМФ [38, 68]. По причине уменьшения активности *ADRB3* может происходить снижение скорости липолиза и, как следствие, повышение накопления жиров в белой жировой ткани, а это, безусловно, может способствовать увеличению массы тела [40, 158].

Наибольший интерес современных ученых вызывает полиморфизм *rs4994* гена *ADRB3*, в котором происходит замена нуклеотида тиамина на цитозин, и как следствие, к замене аминокислоты триптофана на аргинин в белке (*T/C* или *Trp64Arg*) [40, 158].

Исследования, проведенные в 1995 г. показали, что носители полиморфизма *C/C rs4994* гена *ADRB3* имеют высокий риск увеличения массы тела и развития СД 2 типа [46]. В дальнейшем рядом авторов отмечалась ассоциация этого полиморфизма с превышением массы тела [123, 111, 196], другие же не наблюдали подобную зависимость [89, 44, 180].

В настоящее время можно утверждать, что имеются выраженные этнические различия в фенотипических проявлениях полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*.

Так, мета-анализ, включавший в себя 23 исследования, не выявил взаимосвязи *T/C* полиморфизма гена *ADRB3* с избыточной массой тела [14, 41]. Результаты другого мета-анализа, проведенного на основании 97 исследований, показали ассоциацию *T/C* с превышением массы тела у жителей Восточной Азии, но у европейцев подобной зависимости не отмечалось [14,

113]. D.A.de Luis et al. выявили в группе европейцев достоверную взаимосвязь носительства аллеля *C* этого полиморфизма с избыточной массой тела и увеличенной окружностью талии [14, 69]. Датские исследователи не выявили повышение риска развития ожирения у носителей аллеля *C*, но отмечали у них большую вероятность развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2 типа [93]. LC.Groop выдвинул теорию «экономного генотипа», где предположил, что носители мутации *T/C* гена *ADRB3* отличаются сниженным ежедневным расходом энергии, измененным липолизом и повышением риска абдоминального ожирения [14, 95].

Результаты проведенных исследований доказывают гендерные различия полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* [14]. У жителей Японии, у мужчин с полиморфизмом *T/C* выявлена достоверно меньшая скорость окисления жиров, по сравнению с генотипом *T/T*, а для женщин подобной связи установлено не было [139]. Исследования в Дании установили, что женщины, носители полиморфизма *T/C* гена *ADRB3* имеют высокий риск развития избыточной массы тела и ожирения [76, 24], у мужчин подобной зависимости не наблюдалось [200].

Немаловажно, что носительство рецессивного аллеля *C* возможно способствует развитию дислипидемии. Так снижение ЛПВП было выявлено у датских женщин, носителей аллеля *C* гена *ADRB3* в постменопаузе [76], а у здоровых японских носителей аллеля *C*, независимо от пола отмечался повышенный уровень ЛПНП [112]. Urhammer et. al. выявили повышенный уровень холестерина, ЛПНП и триглицеридов у гетерозигот полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* [182].

1.2.3 Полиморфизм *rs1801133* гена *MTHFR*

Ген *MTHFR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), катализирует восстановление активной формы фолиевой кислоты, необходимой для конвертации гомоцистеина в метионин, далее – в S-аденозилметионин. За счет последнего

осуществляется метилирование ДНК. При дефиците МТГФР, в частотности, происходит избыточное накопление гомоцистеина.

Интерес ученых вызывает полиморфизм *rs18011* гена *MTHFR*. Аминокислота аланин заменяется на валин в белке, вследствие замены в 677 позиции цитозина на тимин [40]. У носителей гомозиготы по аллелю *T* выявлено, что функциональная активность МТГФР более низкая, по сравнению с носителями других полиморфизмов, и как следствие происходит повышение уровня гомоцистеина в сыворотки крови [29, 171].

Большинство работ, направленных на изучение полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* посвящены исследованию его влияния на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушению развития плода, колоректальной аденомы, рака молочной железы и яичников. Ученые провели исследования, в котором оценивали уровень гомоцистеина у больных ожирением и у здоровых людей. Оказалось, что в основной группе (с ожирением) показатели гомоцистеина были достоверно выше, чем в контрольной группе (без ожирения) [107, 129, 131]. Механизм этой зависимости остается неясным, однако некоторые авторы отмечали, что повышенный уровень гомоцистеина мог эпигенетически влиять на регулирование жирового обмена, т.к. метаболизм гомоцистеина тесно связан с метилированием ДНК [119, 176]. Вследствие этого были проведены исследования, рассматривающие возможное влияние полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* на развитие ожирения.

Результаты проведенных исследований противоречивы и, возможно, указывают на этнический диморфизм этих процессов. Не было выявлено отчетливой зависимости *rs1801133* гена *MTHFR* с развитием избыточной массы тела и ожирением исследователями Туниса [90], Саудовской Аравии [166], Италии [176] и Таиланда [177]. Однако, работы, выполненные в Англии и Индии, показали, что носительство аллеля *T* значительно повышает риск развития ожирения [119, 172]. Ученые установили связь между

полиморфизмом *rs1801133* гена *MTHFR* и риском развития ожирения у европейских подростков [51,40].

1.2.4 Полиморфизм *rs1801282* гена *PPARG*

Ген *PPARG* (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом) [26]. Белок *PPARG* существует в двух изоформах: *PPARg1* и *PPARg2*, отличительной чертой является присутствие 28-аминокислот на NH₂-конце *PPARg2* [26]. Экспрессия *PPARg1* происходит во многих тканях организма [185], в то время как *PPARg2* – в жировой ткани и в органах, обладающим хорошим катаболизмом ЖК, таких как сердце, почки, печень [49, 14].

Белки *PPAR* принимают непосредственное участие в таких процессах, как углеводный обмен, жировой обмен, а также регулируют транскрипцию других генов. Белки *PPAR* имеют способность объединять различные лиганды, в том числе ЖК и их производные и некоторые фармакологические препараты (фибраты, тиазолидиндионы) [14, 46, 47, 115, 148, 199].

Ген *PPARα* принимает участие в гомеостазе энергии [117]. Активируя катаболизм жиров в печени, он опосредованно увеличивает глюконеогенез и синтез кетоновых тел. А в сборке ЛП играет важную роль. [92, 149]. *PPARα* влияет на повышение катаболизма жирных кислот в адипоцитах и скелетных мышцах, а также на снижение уровня триглицеридов [14, 40, 11, 127, 155, 186, 175].

PPARG участвует в подавлении продукции провоспалительных цитокинов [40, 163, 183]. Также установлено, что *PPARG* влияет на состояния, связанные с повышенным содержанием в рационе питания жиров, такие как артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда [40, 188, 71, 74, 147].

Наибольший интерес вызывает полиморфизм *rs1801282* гена *PPARG*, так как именно этот полиморфизм может участвовать в процессе развития избыточной массы тела [40, 136]. Также *PPARG* способен влиять на уменьшение транскрипционной активности лептина, который принимает участие в энергетическом обмене и по своей природе является пептидным

гормоном, а так же гормона жировой ткани резистина, который регулирует чувствительность клеток к инсулину и ингибитора активации плазминогена 1 [14, 40, 138].

Неоднозначны данные результатов исследований взаимосвязи полиморфизма *C/G* гена *PPARG* с такими заболеваниями как ожирение, патологий сердечно-сосудистой системы и метаболического синдрома. Так, датские исследователи выявили снижение риска развития метаболического синдрома у носителей генотипа *G/G* [14, 84, 40]. В русской популяции отмечено повышение риска развития метаболического синдрома у носителей аллеля *C* и генотипа *C/C* данного гена [12, 14]. Во французской же популяции ассоциации полиморфизма *C/G* с вероятностью развития метаболического синдрома обнаружено не было [14, 135].

В некоторых исследованиях доказано, что носители аллеля *G* имеют уровень триглицеридов [14, 72] и общего холестерина меньше, чем носители других полиморфизмов, но при этом они обладают более высоким уровнем ЛПВП [14, 106]. Показатели артериального давления также достоверно ниже у носителей аллеля *G* [14, 84]. В то же время другие ученые утверждают, что этот же аллель имеет совершенно другие связи, например, установлена взаимосвязь аллеля *G* и повышением ЛПНП [14, 98], снижением ЛПВП, а артериальное давление у таких пациентов достоверно выше [14, 169]. По результатам других научных работ, отмечается, что носители аллеля *G* имеют меньший риск развития инфаркта миокарда, в сравнении с носителями других аллелей [14, 194, 156]. А вот для прогнозирования развития ишемической болезни сердца, носители гомозиготы по аллелю *G* попадают в группу с высоким риском [14, 52].

В некоторых работах ученые доказали взаимосвязь генотипа *C/C* гена *PPARG* и повышенного риска развития СД 2 типа [114, 121]. В других работах отмечена связь пониженной массы тела при рождении и высокого риска развития инсулинорезистентности у носителей генотипа *C/C* [114]. По данным других работ, доказано, что аллель *G* имеет меньшую вероятность развития

диабетической нефропатии [40, 59] и ретинопатии [125] у больных сахарным диабетом 2 типа, по сравнению с носителями других аллелей. У носителей аллеля *G* выявлена обратная корреляция риска развития СД 2 типа и применения синтетического агониста рецепторов PPAR γ – пиоглитазона [144].

1.3 Лечение ожирения

В лечении ожирения в современной медицине используются такие методы как диетотерапия, хирургическое лечение и фармакотерапия.

1.3.1 Диетотерапия

Несмотря на то, что рациональное изменение образа жизни приводит к снижению веса, достаточного для улучшения здоровья, зачастую крайне сложной задачей является поддержание веса на целевых значениях [14, 184, 195]. Изменения образа жизни, привычек питания, наличие постоянной физической нагрузки должны быть значительными, но не обязательно радикальными или невыполнимыми, если планируется в течение нескольких лет постепенно снизить вес [14].

Национальные институты здравоохранения рекомендуют снижать вес на 10% от общей массы в первые шесть месяцев - 0,25–1 кг в неделю с последующей индивидуальной программой поддержания или снижения массы тела [14]. Терапия должна быть направлена как на нормализацию ИМТ, так и на компенсацию сопутствующих патологий и метаболических нарушений [17, 15, 66]. Можно выделить два этапа терапии. Первый этап (3-6 месяцев) заключается в снижении массы тела, второй (6- 12 месяцев) его стабилизации [53].

Существуют противопоказания для снижения веса, такие как некоторые соматические заболевания, обострение психических заболеваний, беременность и послеродовые состояния, ну и конечно, в отдельных случаях, когда снижение веса может спровоцировать обострение хронических

заболеваний. В данной ситуации усилия должны быть в первую очередь направлены на поддержание массы тела на одном уровне. Многие авторы, пытаясь найти причину отсутствия стойкого положительного эффекта в лечении ожирения, связывают ее с низкой комплаентностью пациентов.

В настоящее время существует большое разнообразие диет, применяемых для коррекции массы тела. Одни авторы предлагают диеты со значительным снижением общей калорийности суточного рациона [120], указывая, что ограничения в питании приводят к снижению массы тела, за счет уменьшения общей калорийности суточного рациона, не зависимо от квоты белков, жиров и углеводов [43]. Другие отмечают необходимость сокращения квоты жиров или углеводов, не снижая общую суточную калорийность [43, 164]. Также доказано, что немалую роль в эффективности терапии ожирения играет и кратность приема пищи.

Актуальны рекомендации ВОЗ, представляющие собой систему питания со сниженной калорийностью и ограничением жиров. Для расчета суточной калорийности рациона питания нужно учитывать пол пациента, возраст, вес и рост, а также его физическую активность [33]. Предлагается следующее распределение употребляемых макронутриентов: белки от 10 до 15%, углеводы от 55 до 60% (предлагается ограничить простые углеводы), общие жиры должны составлять от 25 до 30% (животных жиров от общего числа должно быть 1/3, растительных- 2/3). Для эффективного снижения массы тела достаточно ограничения суточной калорийности рациона питания на 20% от общего числа калорий. Диетологи пришли к выводу, что оптимальным количеством приемов пищи в сутки является 4 или 5, необходимо учитывать распределение калорий по приемам пищи, так для ужина необходимая энергетическая ценность около 20% от суточной калорийности рациона. Для разработки персонализированных рационов важным моментом является наличие сопутствующих патологий. Для пациентов, имеющих склонность к повышению артериального давления необходимо строго соблюдать рекомендации по суточному потреблению поваренной соли, не более пяти

грамм в сутки. Также в рационе питания таких больных не должно быть соленых и маринованных овощей, соленой рыбы и крепких бульонов. Для больных с нарушениями жирового обмена, должна быть назначена диета с низким содержанием жиров, в которой обязательно не должно быть превышение употребления в питании рекомендованных норм холестерина (максимум до 300 мг в сутки) [33, 21]. Рекомендуется исключить из рациона питания простые углеводы тем пациентам, у которых имеются нарушения углеводного обмена. Изменения в рационе питания должны иметь плановый характер и применяться постепенно.

1.3.2 Хирургические методы лечения ожирения

Хирургический метод лечения ожирения остается востребованным и достаточно современным. Количество больных, нуждающихся в лечении ожирения хирургическим методом, стремительно растет. В 2011 году в мире было проведено более 340000 бариатрических операций. В 46,6% случаев выполнялось Ру-АН-У желудочное шунтирование, в 27,8% - рукавная гастрэктомия, в 17,8% - регулируемое бандажирование желудка и в 2,2% - билиопанкреатическое шунтирование с исключением двенадцатиперстной кишки [57].

Показаниями к бариатрическому лечению являются: увеличение индекса массы тела более 40 кг/м^2 ; сопутствующие заболевания: СД, дислипидемия, синдром апноэ во сне, заболевания опорно-двигательного аппарата, которые могут ограничивать подвижность пациента; возраст больного может составлять от 18 до 60 лет [37]. Существуют и обязательные дополнительные условия, включающие в себя полное понимание пациентами целей и принципа хирургического лечения, его информированное согласие на лечение и одобрение типа предполагаемой операции, готовность к сотрудничеству в послеоперационном периоде и отсутствие общих противопоказаний для хирургического вмешательства и общей анестезии. При ИМТ $30\text{-}35 \text{ кг/м}^2$ показания к хирургическому лечению определяются индивидуально, в

зависимости от типа сопутствующих заболеваний. В настоящее время наличие в анамнезе безуспешных попыток консервативного лечения не являются обязательным условием для проведения хирургического лечения [58].

Основным механизмом хирургического лечения является ограничение объема потребляемой пищи и ограничение ее усваивания, что приводит к снижению энергетической ценности потребляемой пищи. Рестриктивные операции используются часто. В первую очередь к ним относится лапароскопическая пликация желудка, рукавная резекция желудка и вертикальное регулируемое бандажирование желудка. В настоящее время гораздо реже проводится бандажированная гастропластика.

При проведении оценки эффективности хирургического лечения ожирения было выявлено, что через 12 месяцев после трансоральной вертикальной гастропластики 43,1% больных достигли положительного результата, Ру-АН-У желудочного шунтирования – 73%, билиопанкреатическое шунтирование с исключением двенадцатиперстной кишки – 77,8%, после 24 месяцев: 37,7%, 81,1% и 79,1% соответственно. Осложнения не наблюдалось ни в одном из случаев [145].

Трансоральная вертикальная гастропластика.

При проведении этой процедуры под общим наркозом, через ротовую полость под эндоскопическим контролем на желудок с помощью специального степлера накладываются манжеты. Затем на требуемую длину и диаметр накладываются скобы, создается манжета [145].

Регулируемое бандажирование желудка.

На верхнюю часть желудка, ниже пищеводно-желудочного перехода, помещают кольцо, изготовленное из синтетического материала, таким образом, чтобы над кольцом образовался маленький резервуар объемом 20-30 мл. При этом остается возможность контролировать степень сужения просвета желудка через соединительную трубку, которая располагается под кожей живота с помощью подкожного порта, который имеет связь с кольцом.

Серьезным недостатком этого метода является относительно высокий процент повторов вследствие развития поздних осложнений или смены места положения кольца. В Европе относительное количество операций, проведенных этим методом, снизилось с 63,7% в 2003 году до 17,8% в 2011 году [58].

В основе лапароскопической пликациии желудка лежит сокращение объема желудка путем прошивания нерассасывающимися хирургическими нитками его стенки, в результате чего формируется желудочная трубка меньшего диаметра. Преимуществом метода является отсутствие нарушения пищеварительного тракта, отсутствие анастомозов и редкое развитие послеоперационных осложнений. В ранний послеоперационный период часто наблюдается рвота. Долгосрочная эффективность этого метода не очень высока. Было проведено исследование эффективности лапароскопической пликациии желудка, включающее 244 пациента. По истечении 6 месяцев положительная динамика в редукции массы тела отмечалась у 31,8% пациентов [85].

Рукавная резекция желудка.

При проведении этой операции проводится резекция 80-90% желудка, что снижает его объем до 100-150 мл. В ряде случаев это является первым этапом лечения, перед выполнением технически более сложных процедур у пациентов с высоким риском осложнений [161]. Положительный эффект в виде снижения массы тела после такой операции длится в течение 12 месяцев, далее от 50% до 60% [55, 88].

Мини шунтирование желудка. В лечении ожирения такие операции используются сравнительно недавно, ранее они использовались по поводу язвы желудка. При проведении хирургического вмешательства первым этапом создается мини-желудочек в виде небольшой узкой трубки. Затем создается анастомоз этого желудочка и тонкого кишечника на уровне 150-200 см. При этом не только уменьшается количество потребляемой пищи, но и часть тонкой кишки отключается от всасывания. Однако в области анастомоза

существует высокий риск образования язвы. Проведенное в 2012 году исследование, включающее 1000 пациентов, выявило долгосрочную потерю веса в течение 18 месяцев у 95% [150].

Желудочное шунтирование. При проведении этой операции желудок делят на два разных по размеру отдела, прошивая его скрепками. Малый желудок может быть до 100 мл в объеме, а большой включает всю оставшуюся часть. Далее устанавливается анастомоз между желудком малого объема и тонкой кишкой.

Целью проведенной операции является подключение секрета поджелудочной железы и желчи в процесс пищеварения на более низком уровне терминального отдела подвздошной кишки. Манипуляции с тонкой кишкой приводят к снижению усвояемости питательных веществ (Рисунок 1).

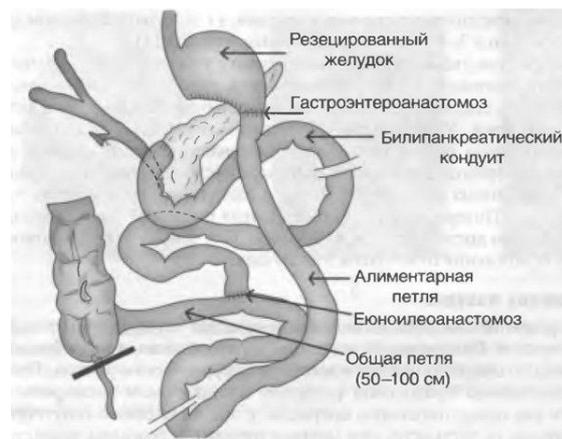


Рисунок 1 - Схема операции билиопанкреатического шунтирования

В результате операции происходит выключение из пассажа пищи двенадцатиперстной кишки. Из части тощей и подвздошной кишки формируют билиопанкреатическую петлю, посредством этой петли желчь и панкреатический сок поступает сразу в подвздошную кишку. Терминальный отдел подвздошной кишки составляет общую петлю. В итоге проведенной операции расщепление и всасывание белков происходит под воздействием протеолитических ферментов в желудке и алиментарной петле тонкой кишки.

Метод позволяет добиться значительного снижения массы тела, также в 90% случаев наблюдается ремиссия СД2, в 83% - артериальной гипертензии и в 99% - дислипидемии [56].

1.3.3 Медикаментозное лечение ожирения

Показанием к медикаментозному лечению взрослых больных избыточной массой тела и ожирением является ИМТ ≥ 27 и сопутствующие заболевания: СД 2 типа, артериальная гипертензия [146].

В современной медицине выделяют две основные группы препаратов, направленных на лечение ожирения: препараты центрального действия, механизм действия которых заключается в подавлении аппетита или быстрому появлению чувства насыщения, и препараты, направленные на снижение всасывания пищи. В практике долгосрочного применения препаратов используются два основных: орлистат – препарат периферического действия и сибутрамин – препарат центрального действия. Исследования показывают достоверно большую эффективность применения сибутрамина, в сравнении с орлистатом [154, 38].

Препараты центрального действия.

В долгосрочном лечении распространение получил препарат сибутрамин. Он имеет смешанное норадренергическое/серотонинергическое действие. В краткосрочном применении в некоторых странах применяют норадренергические аноректики, такие как диэтилпропион, фентермин, бензфетамин и фендиметразин. Эти препараты рекомендуется принимать не более 3 месяцев, так как они обладают высоким риском привыкания.

Постепенное, постоянное снижение массы тела, при применении норадренергических препаратов, подтверждено результатами многих исследований. Побочные эффекты при применении вышеперечисленных препаратов разнообразны: повышение артериального давления, тахикардия, сухость во рту, эйфория, может присутствовать бессонница, в редких случаях запор. Имеются противопоказания: повышенное артериальное давление, так

как препараты могут вызывать его повышение, а также сердечно-сосудистые заболевания в стадии обострения, такие заболевания как гипертиреоз, глаукома, психическое возбуждение различной этиологии, особое внимание следует уделять пациентам с наличием лекарственной зависимости в анамнезе [146].

Серотонинэргические препараты обладают анорексигенным действием. Они так же, как и норадренергические препараты постепенно снижают массу тела. Но проведенные в 1997 году исследования доказали наличие серьезных осложнений, связанных с их применением, таким образом эти препараты были запрещены к использованию [190, 142].

В настоящее время в России из группы препаратов центрального действия применяется только сибутрамин, как для снижения веса, так и его длительного поддержания на одном уровне. Препарат и его активные метаболиты ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, пролонгируя, таким образом, их взаимодействие с постсинаптическими рецепторами [134]. Следует отметить, что сибутрамин также обладает слабым ингибирующим действием обратного захвата дофамина.

Механизм действия сибутрамина основан на подавлении чувства голода и повышении термогенеза. Он влияет на повышение энергозатрат организма, а также стимулирует липолиз в тканях и увеличивает скорость основного обмена. Согласно результатам проведенных исследований, препарат повышает расход энергии в среднем на 0,15 кДж/мин в течение 5,5 часа. Такой эффект играет большую роль для поддержания массы тела в течение длительного промежутка времени. Доказано, что сибутрамин обладает термогенным эффектом, но механизм до конца не исследован. Некоторые литературные данные показывают связь активации эфферентных путей симпатической нервной системы, что повышает секрецию адреналина, и может влиять на термогенный эффект препарата [38, 101].

Ученые провели исследование, в котором доказали, что применение препарата в дозах от 5 до 30 мг в сутки в течение 8-24 недель, приводит к

постепенному снижению массы тела [33, 54]. Оптимальная дозировка сибутрамина, с которой следует начинать лечение это десять мг, если нет эффекта, можно увеличить до пятнадцати мг в сутки. При выявлении побочных эффектов или низкой переносимости, доза препарата может быть снижена до 5 мг в день. В случае отсутствия положительного эффекта (снижение массы тела менее чем на 5% за 3 месяца) применение препарата отменяется. Рекомендованная длительность лечения сибутрамином не более 1 года, так как безопасность его применения на более длительном сроке не изучена.

Результаты мета-анализа, проведенного D.E.Arterburn et. al. показали, что вследствие приема в течение 12 месяцев сибутрамина 19-34% добивались 5% потери массы тела [42]. Ряд авторов отмечали, что эффект применения сибутрамина сохранялся и после отмены препарата. Оценивались также и показатели метаболического статуса у больных, принимающих сибутрамин. Достоверно снижался уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов. Отмечалось повышение уровня антиатерогенных ЛПВП, в плазме крови снижался уровень мочевой кислоты, а также гликированный гемоглобин.

Препараты, действие которых направлено на уменьшение абсорбции компонентов пищи.

Орлистат, являясь кишечно-активным ингибитором липазы, снижает всасывание жиров на 30% [19]. При приеме препарата в стандартной дозе 120 мг три раза в день приводит к устойчивому снижению массы тела на 2,9% больше, по сравнению с плацебо [32]. Ряд авторов указывали на снижение прогрессирования сахарного диабета [100, 178]. Побочными эффектами приема орлистата являются выделение газов с некоторым количеством содержимого толстой кишки, маслянистые выделения из прямой кишки, императивные позывы к дефекации, стеаторея, учащение дефекации и недержание кала, в том случае, если больные продолжают потреблять продукты, богатые жирами. Избежать или снизить выраженность побочных эффектов можно, снизив количество жира в потребляемой пище. Ряд авторов

выдвигает гипотезу, что эффективность орлистата основана именно на вынужденных диетических ограничениях [27].

Применение под врачебным контролем орлистата в сочетании с повышением физической активности и изменением образа жизни у больных с ожирением значительно повышает эффективность лечения.

Для развития фармакотерапии ожирения непременным условием является понимание механизмов потребления и расходования энергии. В настоящее время эти вопросы окончательно не решены. Также требуются исследования, направленные на понимание возможности неблагоприятных последствий. Все еще предстоит выяснить, возможно ли достичь надежной потери веса без бариатрической хирургии, используя медикаментозную терапию. Т.е. вопрос об эффективности фармакотерапии ожирения остается до сих пор нерешенным.

Глава 2

Материалы и методы исследования

2.1 Характеристика лиц, включенных в исследование

Было обследовано 269 больных ожирением в возрасте от 18 до 63 лет, составивших основную группу. На первом этапе все больные находились на лечении 14 дней в отделении профилактической и реабилитационной диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (зав. отделением – к.м.н. Гаппарова К.М.). На втором этапе при амбулаторной консультации 164 пациентам из основной группы выдавались персонализированные рационы питания.

Выборки были этнически однородны и составлены из пациентов, проживающих в г. Москва и Московской области (на основании паспортных данных).

Критерии включения больных в исследование:

1. ИМТ >25
2. Возраст от 18 до 63 лет
3. Подписанное информированное согласие

Критерии исключения больных из исследования:

1. Наличие хронических заболеваний в стадии обострения
2. Сахарный диабет
3. Возраст младше 18 и старше 63 лет

Из 269 больных основной группы - 183 женщины, 109 (59,6%) - 1-2 степени ожирения, 74 (40,4%) – 3 степени и 86 мужчин, 34 (39,5%) – 1-2 степени ожирения, 52 (60,5%) – 3 степени.

Группу контроля составили 100 лиц с ИМТ<25, в возрасте от 18 до 63 лет (Рисунок 2).

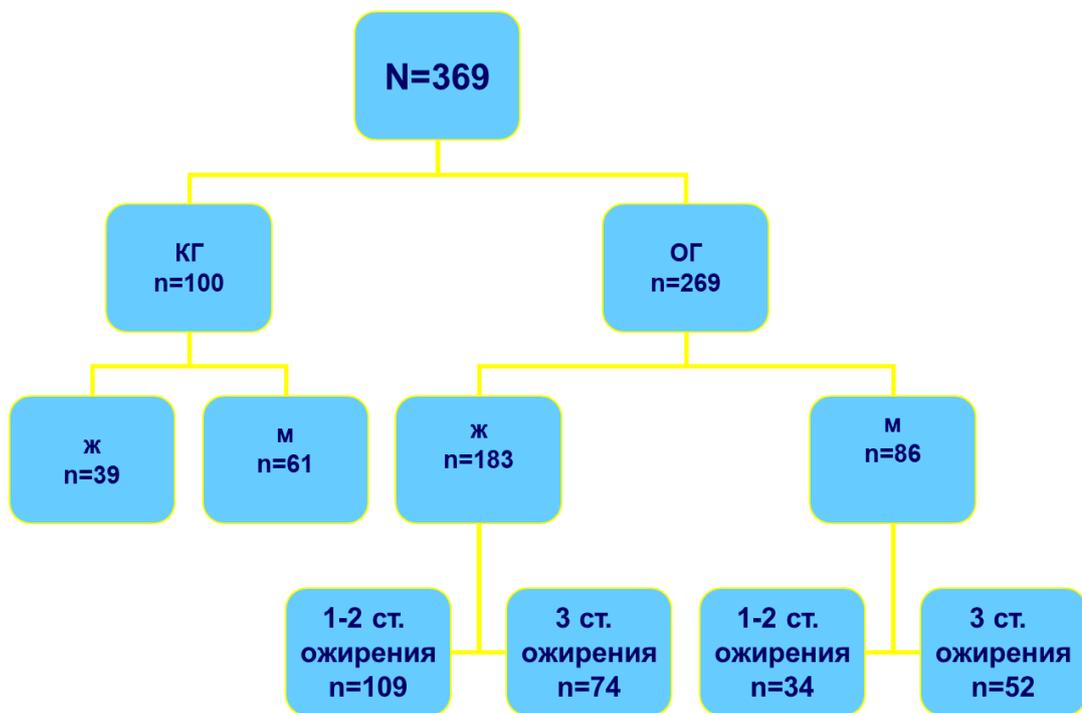


Рисунок 2 - Распределение пациентов по группам

Больные основной и контрольной групп были сравнимы по полу и возрасту (Таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика лиц, включенных в исследование по полу и возрасту

пол/возраст	ОГ (n=269)	КГ (n=100)	p
возраст (лет)	37 [22; 55]	32 [20; 61]	0,689
м	86 (32,0%)	39 (39,0%)	0,252
ж	183 (68,0%)	61 (61,0%)	

У больных основной группы отмечались такие сопутствующие заболевания как ИБС, гипертоническая болезнь, заболевания ЖКТ, заболевания гепатобилиарной системы, заболевания бронхолегочной системы, аллергические заболевания (Таблица 2).

Таблица 2 - Сопутствующие заболевания у больных основной группы

Заболевания	абс.	%
ИБС	54	20,1%
гипертоническая болезнь	67	24,9%
заболевания ЖКТ	16	5,9%
заболевания гепатобилиарной системы	27	10%
заболевания бронхолегочной системы	11	4,1%
аллергические заболевания	13	4,8%

2.2 Характеристика методов исследования

Пациентам, как основной группы, так и контрольной проводили исследование антропометрических данных: измеряли рост, вес, окружность талии, окружность бедер, далее по формуле высчитывали индекс массы тела (ИМТ), также индекс талия/бедр (ИТБ).

Массу тела измеряли в утреннее время, перед завтраком.

Измерение объема талии проводили сантиметровой рулеткой, на 5-6 см выше подвздошного гребня кости в горизонтальной плоскости.

Измерение окружности бедер проводили сантиметровой рулеткой, под ягодичной складкой в горизонтальной плоскости.

Определение состава тела (композиционный анализ)

Определение состава тела: содержание жировой, тощей массы, подкожно-жировой клетчатки, общей жидкости проводили с использованием мультиспектрального анализатора «InBody 720» (Biospace, Южная Корея) методом биоимпедансометрии [38].

Метод основывается на том, что качественно отличающиеся компоненты тела обладают различным электрическим сопротивлением. По результатам значения активного сопротивления прибор определяет массу в кг

общей жидкости и тощей массы. Жировой компонент высчитывается анализатором по формуле: МТ-ТМ.

Оценка метаболического статуса

Оценку метаболического статуса проводили методом непрямой калориметрии на стационарном метаболографе «QuarkRMR» (COSMED, Италия), программное обеспечение «Cosmed RMR». Аппаратом измеряли концентрацию потребляемого пациентом O_2 и выдыхаемого CO_2 , по данным показателям высчитывали дыхательный коэффициент [38].

За сутки до исследования пациентам не рекомендовали физическую активность. Также накануне назначали анализ суточной мочи (24 часа), по результатам которого определяли количество экскретируемой суточной мочевины, что позволило вычислить остаточный азот по формуле: $N = \frac{M * V}{35,7}$,

где [38]:

N – остаточный азот (г/сут),

M – суточная мочевина (г/сут),

V – объем суточной мочи.

По данным исследования остаточного азота вычисляли суточную потерю белка [38].

До начала исследования обязательно проводили калибровку датчика потока с помощью калибровочного шприца, а также кислородного датчика и датчика углекислого газа с использованием стандартных газовых смесей (смесь 5% CO_2 , 16% O_2 , bal. N_2) [38].

Всем пациентам исследование проводили рано утром перед завтраком после непрерывного несколько часового сна. Пациент находился в состоянии полного покоя в помещении с хорошей шумоизоляцией, при температуре воздуха 21–23°C [38, 25].

Пациента укладывали на кушетку, в удобное положение на спине, голову и шею накрывали дилуционным шлемом, который подключали к аппарату.

Прибор считывал и анализировал потребления кислорода и выделения углекислого газа, при этом регистрируемые параметры стандартизировали по температуре, барометрическому давлению и влажности в соответствии с международными протоколами стандартизации STPD [38, 25].

Расчет энерготрат покоя осуществлялся с помощью модифицированного уравнения Вейра-Ферранини:

$$E = 3,78 * VO_2 + 1,16 * VCO_2 - 2,98 * N, \text{ где}$$

E – энерготраты в состоянии основного обмена (ккал/сут);

VO_2 – потребление кислорода, л/сутки;

VCO_2 – продукция углекислого газа, л/сутки;

N – экскреция азота мочевины мочи, г/сутки.

Расчетным способом определяли показатели окисления макронутриентов: скорость окисления белков, скорость окисления жиров и скорость окисления углеводов [38, 25].

Биохимические методы исследования

Работа проводилась на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Никитюк Д.Б.) в отделении клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (вр.и.о. зав.- к.м.н. Ворожко И.В.).

Биохимические показатели в сыворотке крови (общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), активность аланин- и аспаратаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), мочевины, креатинин, мочевая кислота) определяли на биохимическом анализаторе «KONELAB Prime 60i» («Thermo Scientific», Финляндия).

Оценка фактического питания

Оценку фактического питания в домашних условиях проводили всем больным основной группы на компьютерной программе-опроснике «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003-2005 гг.). Данная программа-опросник самостоятельно рассчитывает суточное потребление калорий и химический состав домашнего рациона питания испытуемого.

Молекулярно-генетические методы

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

Нами определялись полиморфизмы *rs9939609* гена *FTO*, *rs4994* гена *ADRB3*, *rs1801133* гена *MTHFR* и *rs1801282* гена *PPARG*.

ДНК выделяли из крови стандартным методом с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком и последующей сорбцией на магнитные частицы, покрытые силикагелем, с использованием набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3», производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия [7].

Выделение ДНК осуществляли на автоматической станции «epMotion 5075» фирмы Eppendorf, Германия.

Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени [7].

Исследование полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* проводили с применением следующей программы амплификации: 15 мин - 95° С, далее 45 циклов - 95° С –15 секунд, 46° - 60 секунд.

Праймеры и зонды.

forward primer, CTAGGTTCCCTTGCGACTGCT;

reverse primer, ACCTATTAAAACCTTTAGAGTAACAGAGACTATCCA;

probe 1, VIC-CATCACA AAAATTTCAC-BHQ, и

probe 2, FAM-CATCACTAAATTTCAC-BHQ.

Температура отжига - 46° С.

Исследование полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* проводили с применением следующей программы амплификации: 95°С – 15 мин, далее 50 циклов 95°С- 15 сек., 59,3 °С – 45 сек.

Праймеры и зонды

forward primer: 5'-CAA CCT GCT GGT CAT CGT-3';

reverse primer: 5'-AGG TCG GCT GCG GC-3'),

probe 1, 5'-Fam- CCATCG CCT GGA CTC CG-BHQ-1-3' и

mutant probe: 5'-Hex-CAT CGC CCG GAC TCC G-BHQ-1-3 .

Температура отжига – 59°С.

Исследование полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* проводили с применением следующей программы амплификации: 94°С – 5 мин.; далее 35 цикл *jd*: 94°С - 45 секунд, 60°С -45 секунд, 72°С – 50 секунд; далее 72°С – 10 минут.

Паспорт 1902. Праймеры 5 и 6.

Состав реакционной смеси: на 1 пробу.

КОМПОНЕНТ	мкл	примечания
вода деонизированная	37,0	---
ПЦР-буфер	5,6	---
смесь нуклеотидов	1,14	10 mMol раствор
праймер Forward	0,35	В расчете 10 pMol/на пробу
праймер Reverse	0,35	В расчете 10 pMol/на пробу
ДНК полимеразы	0,6	Интерлабсервис
всего	45,0	---

Проба ДНК – 5 мкл (выделение сорбционный метод «ДНК сорб-В», интерлабсервис.

Forward:- 5_- TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3_

Reverse: 5_-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3_.

Рестрикция. Рестриктаза Hinf 1. Состав смеси реактивов на 1 пробу: 15 мкл ДНК после амплификации, Буфер – 4 мкл, BSA – 0,4 мкл, рестриктаза – 1 мкл.[25].

Температура рестрикции – 37°C, на ночь.

Электрофорез: гель агарозный 3,0%. Время 85 минут.

Результат ПЦР – 198 п.н.restriction enzyme HinfI , гомозигота мутантная – (Т/Т) – 175 + 23, гомозигота дикого типа – (С/С) – 198 (линии 1,3,5) , гетерозигота – (С/Т) 198, 175, 23- (линии 2 и 4) [25].

Исследование полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG*

Праймеры и зонды

Forward: TCCATGCTGTTATGGGTGAAACT,

Reverse: CTTTACCTTGTGATATGTTTGCAGACA,

Probe (Fam labelled): TCTCSTATTGACCCAGAAAGCGATTCCTT,

Probe (HEX labelled) TCTCSTATTGACGCAGAAAGCGATTCCTT

Температура отжига- 63°C

2.3 Диетотерапия

На первом этапе при поступлении в стационар, пациенты с ожирением в течение 14 дней получали следующие варианты диетотерапии: вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью (НКД) и основной вариант стандартной диеты (ОВД). Стандартная низкокалорийная диета НКД включала белок 87 г/сут; жиры – 62 г/сут; углеводы – 207,0 г/сут, с энергетической ценностью 1730 ккал/сут и применялась у пациентов с 1 и 2 степенью ожирения. Основной вариант диеты (ОВД) характеризовался содержанием белка в количестве 109 г/сут; жира – 76 г/сут; углеводов - 360 г/сут; энергетической ценностью 2556 ккал/сут и назначался пациентам с 3 степенью ожирения [38].

На втором этапе пациентам выдавались персонализированные рационы питания. Выбор варианта диеты проводился на основании показателей энерготрат покоя, композиционного состава тела, результатов генетического анализа, а также корреляционного анализа полученных результатов. Калорийность персонализированного рациона питания вычисляли отдельно для каждого пациента. Учитывали результаты исследования уровня основного обмена, пользовались коэффициентом физической активности 1,4, что соответствует низкой физической активности, далее вычитали 500 из суточной калорийности [25]. Учитывая результаты генетического тестирования пациентам с ожирением назначались следующие индивидуальные рационы:

женщинам, носителям аллеля *A* гена *FTO* был рекомендован низкожировой вариант диеты с долей белков в рационе 14-16%, жиров 23-26%, углеводов 60-62% от суточной калорийности; для мужчин, носителей генотипа *A/A* гена *FTO* и генотипа *C/T* гена *MTHFR* был рекомендован низкожировой вариант диеты, с ограничением белка до 10-12%, жиров 24-26%, углеводов 61-63% от суточной калорийности; мужчинам, носителям генотипа *T/T* гена *MTHFR*- низкожировой вариант диеты с содержанием белка 19-21%, жиров 24-26%, углеводов 55-57%. Результаты терапии, проведенной на госпитальном этапе у мужчин, носителей генотипа *T/T* гена *MTHFR*, показали, что при использовании стандартной низкокалорийной диеты снижение массы тела происходило преимущественно за счет жидкости и мышечной массы. Вследствие этого подобным пациентам предписывалась ежедневная физическая нагрузка. Она представляла собой дозированную ходьбу при ожирении: III степень – очень медленная – от 60 до 70 шагов/мин (от 2 до 3 км/ч), медленная – от 70 до 90 шагов/мин (от 2 до 3 км/ч); II-I степени – средняя – от 90 до 120 шагов/мин (от 4 до 5,6 км/ч), быстрая – от 120 до 140 шагов/мин. (от 5,6 до 6,4 км/ч), очень быстрая – более 140 шагов/мин в течение 30 минут ежедневно [15, 36].

Каждый персонализированный рацион характеризовался ограничением потребления поваренной соли до 5 грамм в сутки.

2.4 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.).

Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей.

Количественные – с помощью медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ) (Me [-95%ДИ; +95%ДИ]) [30].

Для оценки статистической достоверности различий между группами определялись следующие параметры [30]:

1. Количественные показатели, две независимые группы – метод Манна-Уитни.
2. Количественные показатели, две зависимые группы – метод Вилкоксона.
3. Количественные показатели, более двух независимых групп – метод Краскела-Уоллиса.
4. Качественные показатели, независимые группы – метод хи-квадрат, при необходимости двусторонний точный критерий Фишера [30].

Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$; в случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. В этом случае p определялось как $p = 0,05/n$, где n – количество сравнений (попарных) одних показателей на одном и том же массиве данных. В том случае, если различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают заявленного критического уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони, уровень достоверности рассматривался как статистическая тенденция [30].

При проведении корреляционного анализа использовалась τ -корреляция Кендалла (ранговые показатели) или r -корреляции Спирмана (порядковые показатели). При этом принято, что если модуль корреляции:

$|r| \leq 0,25$ – корреляция слабая;

$0,25 < |r| < 0,75$ – корреляция умеренная;

$|r| \geq 0,75$ – корреляция сильная.

С целью большей информативности в необходимых случаях данные представлялись с использованием таблиц и рисунков [30].

Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (ОШ).

исследуемая группа	событие произошло	событие не произошло
условие есть	A	B
условия нет	C	D

$$ОШ = \frac{A/B}{C/D}$$

Доверительный интервал (ДИ) для ОШ вычислялся следующим образом.

$$\text{Нижняя граница ОШ: } L = \ln(ОШ) - t * m;$$

$$\text{Верхняя граница ОШ: } U = \ln(ОШ) + t * m, \text{ где}$$

$$m = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$$

t- значение t-критерия (табличное).

При этом, если ДИ для ОШ включает единицу, то различия между группами по изучаемому бинарному признаку статистически незначимы. С целью большей информативности в необходимых случаях данные представлялись с использованием таблиц и рисунков [30].

Соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию хи-квадрат. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ [30].

$$\text{Частоту аллелей вычисляли по формуле: } f = \frac{n}{2N},$$

где n – количество раз встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды) [30].

Расчет для определения соответствия распространения аллелей и генотипов изучаемых генов равновесию Харди-Вайнберга производился следующим образом.

Рассмотрим в популяции один аутосомный ген, представленный двумя аллелями A и a . При этом: N – общее число особей популяции, D – число доминантных гомозигот (A/A), H – число гетерозигот (A/a), R – число рецессивных гомозигот (a/a). Тогда: $N=D+H+R$ и число всех аллелей по рассматриваемому гену будет $2N$. Суммарное число аллелей A и a : $A = 2D + H$; $a = H + 2R$. Обозначим долю (или частоту) аллеля A через p , а аллеля a – через g , тогда $p + g = 1$. Соотношение генотипов для подобного полиморфизма: p^2AA : $2pgAa$: g^2aa , и соотношение Харди–Вайнберга представлено формулой: $p^2AA + 2pgAa + g^2aa = 1$. Таким образом, мы вычисляем ожидаемое соотношение генотипов изучаемого полиморфизма.

Глава 3

Результаты собственных исследований

3.1 Распространенность полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO*, *rs4994* гена *ADRB3*, *rs1801133* гена *MTHFR* и *rs1801282* гена *PPARG*

FTO

На основании генетического типирования 369 больных было выявлено, что частота встречаемости генотипа *A/A rs9939609* гена *FTO* составила 45 (12,2%), генотипа *A/T* – 195 (52,8%), генотипа *T/T* – 129 (35,0%).

Распределение аллелей и генотипов не противоречило равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 - Проверка выполнения соотношения Харди-Вайнберга для полиморфного маркера *rs9939609* гена *FTO*

аллель	частота аллеля		
<i>A</i>	0,349		
<i>T</i>	0,650		
генотип	распределение генотипов		p
	наблюдаемое	ожидаемое	
<i>A/A</i>	45	45	0,102
<i>A/T</i>	195	168	
<i>T/T</i>	129	156	

ADRB3

Частота встречаемости генотипа *T/T rs4994* гена *ADRB3* составила 238 (64,5%), генотипа *T/C* – 130 (35,2%), генотипа *C/C* – 1 (0,3%).

Распределение аллелей и генотипов не противоречило равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Проверка выполнения соотношения Харди-Вайнберга для полиморфного маркера *rs4994* гена *ADRB3*

аллель	частота аллеля		
<i>T</i>	0,803		
<i>C</i>	0,197		
генотип	распределение генотипов		p
	наблюдаемое	ожидаемое	
<i>T/T</i>	238	238	0,098
<i>T/C</i>	130	124	
<i>C/C</i>	1	7	

MTHFR

Частота встречаемости генотипа *C/C rs1801133* гена *MTHFR* составила 194 (52,6%), генотипа *T/T* – 71 (19,2%), генотипа *C/T* – 104 (28,2%).

Распределение аллелей и генотипов не противоречило равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5 - Проверка выполнения соотношения Харди-Вайнберга для полиморфного маркера *rs1801133* гена *MTHFR*

аллель	частота аллеля		
<i>C</i>	0,725		
<i>T</i>	0,275		
генотип	распределение генотипов		p
	наблюдаемое	ожидаемое	
<i>C/C</i>	194	193	0,230
<i>C/T</i>	104	124	
<i>T/T</i>	71	52	

3.2 Оценка вероятности развития и степени тяжести ожирения в зависимости от полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO*, *rs4994* гена *ADRB3*, *rs1801133* гена *MTHFR* и *rs1801282* гена *PPARG*

Известно, что условиями, определяющими развитие ожирения, являются как средовые (уровень физической активности, особенности питания и пр.), так и генетические факторы, оказывающие влияние на варьирование ИМТ в пределах 65–80% [126]. Генетические факторы, безусловно, могут влиять на характер питания [132, 189]. Таким образом, в вопросе риска развития ожирения и избыточной массы тела поможет поиск полиморфизмов генов, связанных с ожирением [60, 128, 167].

Нами оценивалась вероятность развития и степень тяжести ожирения в зависимости от полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO*, *rs4994* гена *ADRB3*, *rs1801133* гена *MTHFR* и *rs1801282* гена *PPARG*.

FTO

В основной группе у 269 пациентов генотип *A/A* гена *FTO* был выявлен у 41 (15,2%), генотип *A/T* – у 154 (57,3%), *T/T* – у 74 (27,5%). Различий в подгруппах мужчин и женщин не выявлено ($p=0,931$). Частота встречаемости аллеля *A* составила 56,2%, аллеля *T* – 43,8% (Рисунок 3).

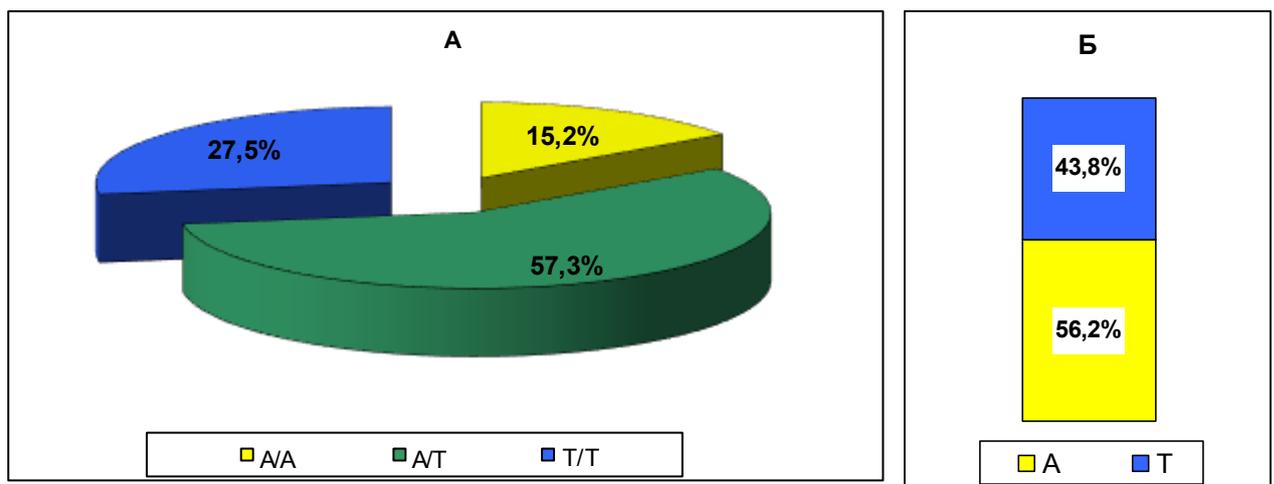


Рисунок 3 - Частота встречаемости генотипов (А) и аллелей (Б) полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у больных ожирением

В контрольной группе генотип *A/A* гена *FTO* был выявлен у 3 (3,0%), генотип *A/T* – у 42 (42,0%), *T/T* – у 55 (55,0%). Частота встречаемости аллеля *A* составила 24,0%, аллеля *T* – 76,0% (Рисунок 4).

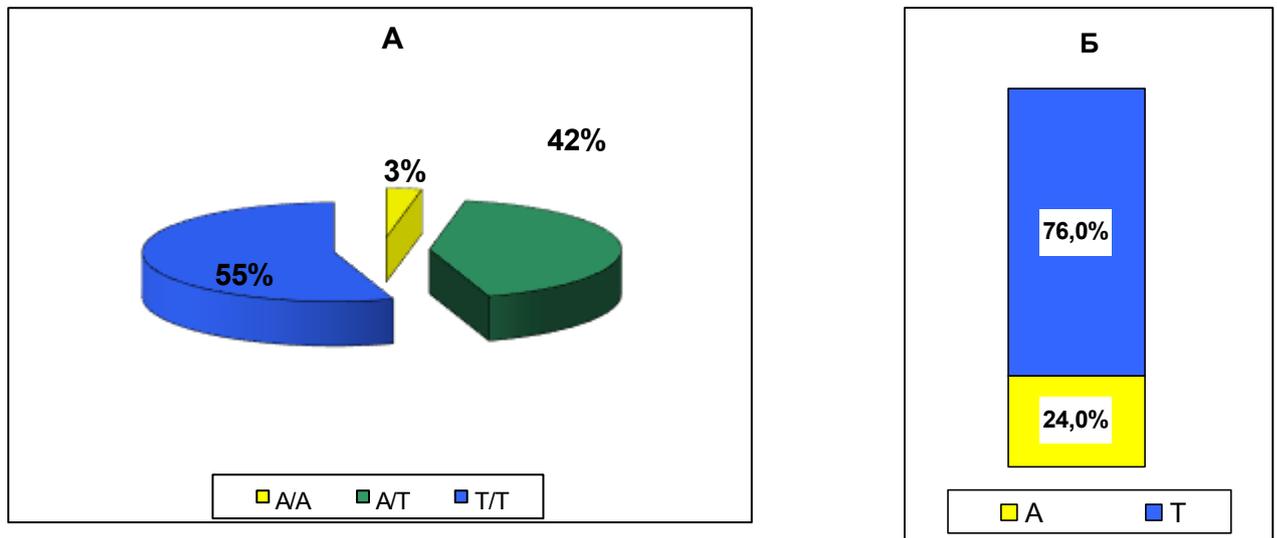


Рисунок 4 - Частота встречаемости генотипов (А) и аллелей (Б) полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* в контрольной группе

На основании изучения полиморфного маркера *rs9939609* гена *FTO* было выявлено, что носители аллеля *A* имеют повышенный риск развития ожирения, наибольший шанс развития ожирения отмечается у носителей гомозигот по аллелю риска, ОШ= 5,98 [1,76; 20,38] (Таблица 6).

Таблица 6 - Распределение частот аллелей и генотипов *rs9939609* гена *FTO* у больных ожирением в основной и в контрольной группе

генотип/ аллель	частота аллелей и генотипов		ОШ [ДИ ₉₅₋ ; ДИ ₉₅₊]	p
	больные ожирением (n=269)	контрольная группа (n=100)		
аллель <i>A</i>	0,441	0,240	2,49 [1,71; 3,63]*	<0,001*
аллель <i>T</i>	0,559	0,760	0,40 [0,28; 0,58]*	<0,001*
генотип <i>A/A</i>	0,156	0,030	5,98 [1,76; 20,38]*	0,002*
генотип <i>A/T</i>	0,569	0,420	1,82 [1,13; 2,93] *	0,015*
генотип <i>T/T</i>	0,275	0,550	0,31 [0,19; 0,51]*	<0,001*

* достигнут статистически значимый уровень

Ассоциации полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* со степенью ожирения выявлено не было (Таблица 7).

Таблица 7 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у больных 1-2-й и 3-й степени ожирения

генотип/ аллель	Женщины		p	мужчины		p
	степень ожирения			степень ожирения		
	1-2	3		1-2	3	
<i>A/A</i>	16 (14,7%)	12 (16,2%)	0,360	6 (17,6%)	8 (15,4%)	0,669
<i>A/T</i>	59 (54,1%)	46 (62,2%)		17 (50,0%)	31 (59,6%)	
<i>T/T</i>	34 (31,2%)	16 (21,6%)		11 (32,4%)	13 (25,0%)	
<i>A</i>	91 (41,7%)	70 (47,3%)	0,346	29 (42,6%)	47 (45,2%)	0,864
<i>T</i>	127 (58,3%)	78 (52,7%)		39 (57,4%)	57 (54,8%)	

Ни в подгруппе женщин, ни в подгруппе мужчин нами не было выявлено зависимости ИМТ, ИТБ от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*. Не отмечалось также связи этих показателей с представленностью и/или наличием в генотипе аллеля риска (A).

ADRB3

Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* в основной группе показал, что генотип *T/T* отмечался у 221 (82,2%) пациентов, *T/C* – у 48 (17,8%), генотип *C/C* у больных ожирением выявлен не был. Различия встречаемости в подгруппах мужчин и женщин не достигли статистически значимого уровня ($p=0,448$); частота встречаемости аллеля *T* составила 91,1%, аллеля *C* - 8,9% (Рисунок 5).

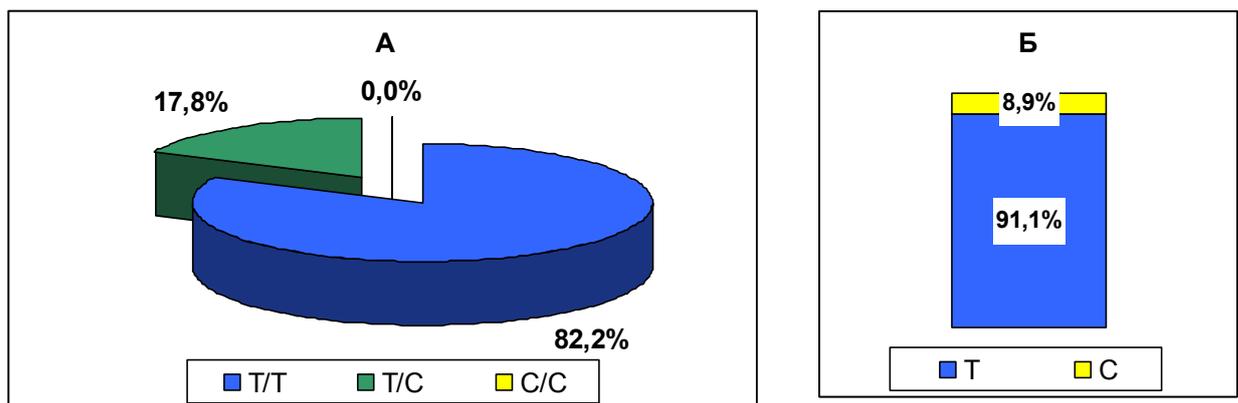


Рисунок 5 - Частота встречаемости генотипов (А) и аллелей (Б) полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* в основной группе

В контрольной группе генотип *T/T* выявлен у 80 (80,0 %) пациентов, *T/C* – у 19 (19,0 %), генотип *C/C* - у 1 (1%). Частота встречаемости аллеля *T* составила 89,5%, аллеля *C* - 10,0% (Рисунок 6).

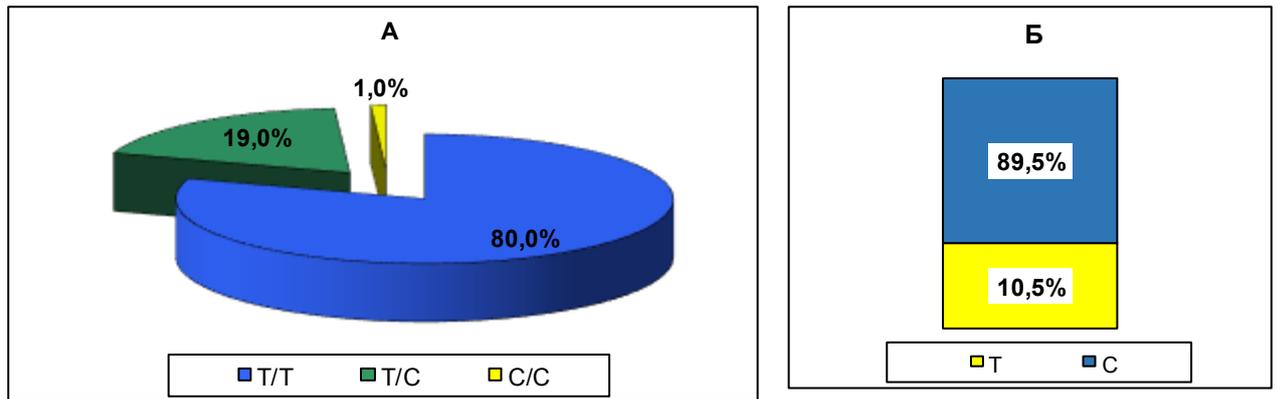


Рисунок 6 - Частота встречаемости генотипов (А) и аллелей (Б) полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* в контрольной группе

При исследовании в основной группе нам не удалось выявить гомозиготных носителей полиморфизма *C/C*, мы выявили его только в контрольной группе, что составило 1% и это, в свою очередь, свидетельствует о редкой представленности данного полиморфизма в обследуемой популяции.

Существенных отличий при сравнении с группой контроля в распределении генотипов и аллелей полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* не выявлено, соответственно, не отмечено статистически значимого повышения риска развития ожирения (Таблица 8).

Таблица 8 - Распределение частот аллелей и генотипов *rs4994* гена *ADRB3* больных ожирением в основной и в контрольной группе

генотип / аллель	частота аллелей и генотипов		ОШ [ДИ ₉₅₋ ; ДИ ₉₅₊]	p
	больные ожирением (n=269)	контрольная группа (n=100)		
аллель <i>T</i>	0,911	0,895	1,20 [0,69; 2,08]*	<0,001*
аллель <i>C</i>	0,089	0,105	0,83 [0,48; 0,1,45]*	<0,001*
генотип <i>T/T</i>	0,822	0,800	1,15 [0,63; 2,09]*	<0,001*
генотип <i>T/C</i>	0,178	0,190	0,93 [0,51; 1,69]*	<0,001*
генотип <i>C/C</i>	0,000	0,010	0,16 [0,02; 2,18]	0,603

* достигнут статистически значимый уровень

Ассоциации полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* со степенью ожирения выявлено не было (Таблица 9).

Таблица 9 - Частота встречаемости генотипов и аллелей *rs4994* гена *ADRB3* у больных 1-2-й и 3-й степени ожирения

генотип / аллель	женщины		p	Мужчины		p
	степень ожирения			степень ожирения		
	1-2	3		1-2	3	
<i>T/T</i>	88 (81,4%)	65 (86,6%)	0,309	29 (85,3%)	39 (75,0%)	0,285
<i>T/C</i>	20 (18,6%)	10 (13,4%)		5 (14,7%)	13 (25,0%)	
<i>T</i>	196 (90,7%)	140 (93,3%)	0,436	63 (92,6%)	91 (87,5%)	0,317
<i>C</i>	20 (9,3%)	10 (6,7%)		5 (7,4%)	13 (12,5%)	

При анализе корреляции представленности аллеля риска (*C*) и показателей биоимпедансметрии, у мужчин была выявлена слабая прямая

корреляция с ИМТ ($\tau=0,17$, $p=0,049$). В группе женщин подобной зависимости не наблюдалось.

MTHFR

При оценке полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у больных ожирением генотип *C/C* отмечался у 139 (51,7%) больных, генотип *T/T* – у 39 (14,5%), гетерозигота – у 91 (33,8%); частота встречаемости аллеля *C* составила 68,6%, аллеля *T* – 31,4% (Рисунок 7). Различий в подгруппах мужчин и женщин не выявлено ($p=0,979$).

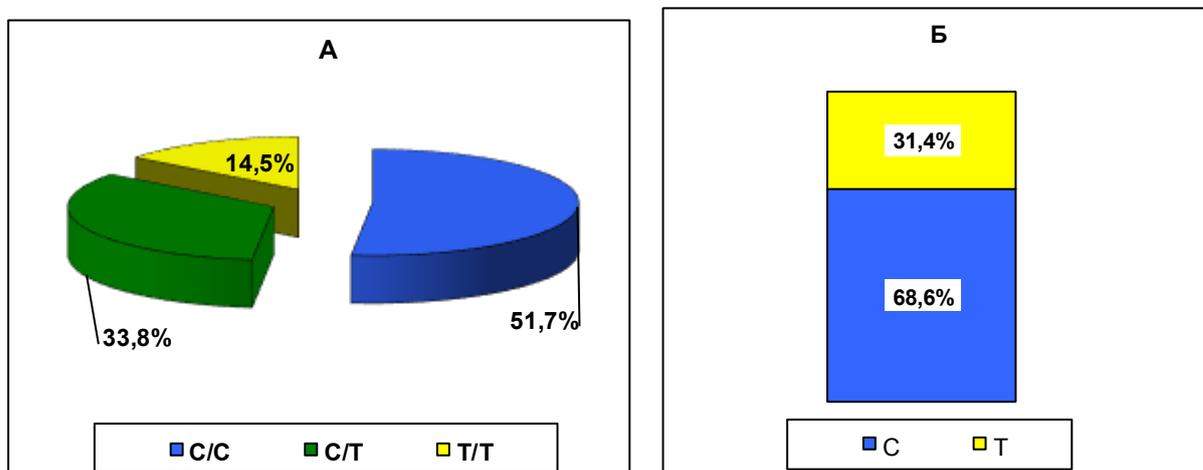


Рисунок 7 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* в основной группе

В контрольной группе генотип *C/C* отмечался в 55 (55,0%) случаях, генотип *T/T* – в 32 (32,0%), гетерозигота – в 13 (13,0%); частота встречаемости аллеля *C* составила 71,0%, аллеля *T* – 29,0% (Рисунок 8).

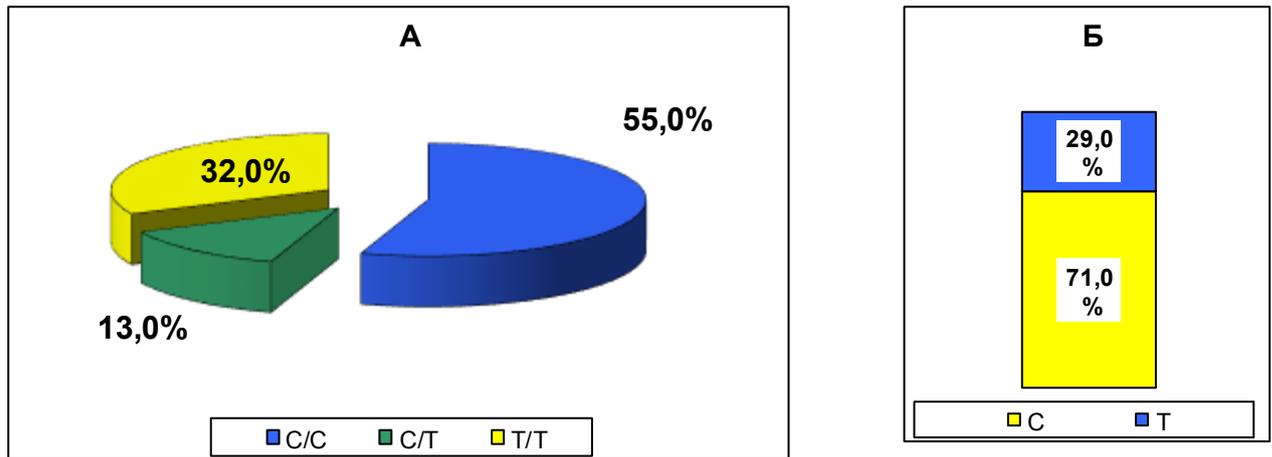


Рисунок 8 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* в контрольной группе

Ассоциации аллелей и генотипов *rs1801133* гена *MTHFR* с вероятностью развития ожирения выявлено не было (Таблица 10).

Таблица 10 - Распределение частот аллелей и генотипов *rs1801133* гена *MTHFR* у больных ожирением в основной и контрольной группе

генотип / аллель	частота аллелей и генотипов		ОШ [ДИ ₉₅₋ ; ДИ ₉₅₊]	p
	больные ожирением (n=269)	контрольная группа (n=100)		
аллель C	0,685	0,710	0,89 [0,62; 1,28]	0,580
аллель T	0,315	0,290	1,12 [0,78; 1,62]	0,580
генотип C/C	0,571	0,550	0,86 [0,56; 1,40]	0,654
генотип C/T	0,337	0,320	1,06 [0,65; 1,79]	0,653
генотип T/T	0,146	0,130	1,14 [0,57; 2,29]	0,622

Как иллюстрирует Таблица 11, нами не было выявлено и ассоциации полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* со степенью ожирения.

Таблица 11 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у больных 1-2-й и 3-й степени ожирения

генотип/ аллель	женщины		р	Мужчины		р
	степень ожирения			степень ожирения		
	1-2	3		1-2	3	
<i>C/C</i>	54 (49,1%)	40 (54,8%)	0,509	19 (55,9%)	26 (50,0%)	0,669
<i>C/T</i>	41 (37,0%)	21 (28,8%)		11 (32,3%)	18 (34,6%)	
<i>T/T</i>	15 (13,9%)	12 (16,4%)		4 (11,8%)	8 (15,4%)	
<i>C</i>	146 (67,6%)	101 (69,2%)	0,839	49 (72,1%)	70 (67,3%)	0,846
<i>T</i>	70 (32,4%)	45 (30,8%)		19 (27,9%)	34 (32,7%)	

Ни у женщин, ни у мужчин нами не было выявлено зависимости ИМТ, ИБТ, состава тела от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR*. Не выявлена также и корреляция этих показателей с представленностью в генотипе аллеля риска (*T*).

PPARG

Генотип *C/C* полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* отмечался у 170 (63,4%) обследованных, страдающих ожирением, генотип *G/G* – у 13 (4,7%) и гетерозигота – у 86 (31,9%). Различия встречаемости в подгруппах мужчин и женщин не достигли статистически значимого уровня ($p=0,172$). Встречаемость аллеля *C* составила 79,3%, аллеля *G* – 20,7% (Рисунок 9).

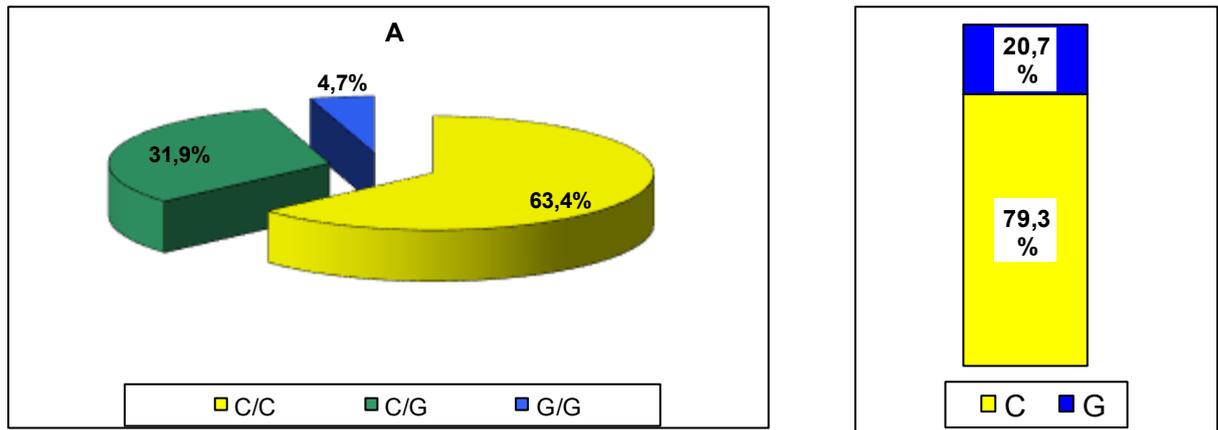


Рисунок 9 - Частота встречаемости генотипов (А) и аллелей (Б) полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG*

Ассоциации полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* со степенью ожирения выявлено не было (Таблица 12).

Таблица 12 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* у больных 1-2-й и 3-й степени ожирения

генотип/ аллель	женщины		р	Мужчины		р
	степень ожирения			степень ожирения		
	1-2	3		1-2	3	
C/C	70 (64,2%)	46 (63,0%)	0,961	21 (67,6%)	33 (63,5%)	0,699
C/G	33 (29,4%)	22 (30,1%)		13 (32,4%)	18 (34,6%)	
G/G	7 (6,4%)	5 (6,9%)		0 (0,0%)	1 (1,9%)	
C	173 (78,9%)	114 (77,7%)	0,866	55 (83,8%)	84 (81,5%)	0,864
G	47 (21,1%)	32 (22,3%)		13 (16,2%)	19 (18,5%)	

Ни в подгруппе женщин, ни в подгруппе мужчин нами не было выявлено зависимости ИМТ, ИТБ от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG*.

Таким образом, можно заключить, что носительство аллеля А полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* ассоциировано с повышенным риском развития ожирения. Взаимосвязи аллелей и генотипов *rs4994* гена *ADRB3*, *rs1801133* гена *MTHFR* и *rs1801282* гена *PPARG* с вероятностью развития ожирения не выявлено [26].

Ни один из исследуемых полиморфизмов (*rs9939609* гена *FTO*, *rs4994* гена *ADRB3*, *rs1801133* гена *MTHFR* и *rs1801282* гена *PPARG*) не ассоциирован со степенью ожирения.

3.3 Характеристика компонентного состава тела

Изменение массы тела в большинстве случаев сопровождается изменением компонентного состава тела. Оценка состава тела больных ожирением методом биоимпедансного анализа показала, что с увеличением степени ожирения отмечается повышение доли жировой массы за счет снижения доли как мышечной ткани, так и жидкости (Таблица 13, Таблица 14).

Таблица 13 - Компонентный состав тела в зависимости от степени ожирения у женщин

компоненты состава тела	степень ожирения		p
	1-2 ст. (n=109)	3 ст. (n=74)	
жир (%)	44,1% [40,7%; 48,9%]	52,2% [50,9%; 55,1%]	<0,001*
мышцы (%)	30,1% [27,6%; 32,7%]	26,5% [25,0%; 27,6%]	<0,001*
жидкость (%)	40,0% [37,2%; 42,8%]	35,2% [33,5%; 36,0%]	<0,001*

* различия достигли статистически значимого уровня

Таблица 14 - Компонентный состав тела в зависимости от степени ожирения у мужчин

компоненты состава тела	степень ожирения		p
	1-2 ст. (n=34)	3 ст. (n=52)	
жир (%)	35,0% [33,0%; 39,0%]	44,7% [41,0%; 47,5%]	<0,001*
мышцы (%)	36,3% [34,3%; 38,6%]	30,7% [27,1%; 33,3%]	<0,001*
жидкость (%)	46,7% [44,8%; 48,8%]	40,8% [38,3%; 43,4%]	<0,001*

* различия достигли статистически значимого уровня

FTO

При анализе особенностей компонентного состава тела в зависимости от изучаемых полиморфизмов было выявлено, что доля жировой массы у женщин, носителей генотипа *A/A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* составила 54,6 [42,0; 55,8] %, носителей генотипа *A/T* – 49,4 [43,1; 51,9] %, генотипа *T/T* – 45,2 [42,0; 50,9] %, т.е. этот показатель увеличивается с повышением представленности аллеля *A* в генотипе ($\tau=0,19$, $p=0,038$), но различия между группами не достигли статистически значимого уровня.

Похожая картина наблюдается и в подгруппе мужчин. Доля жировой массы у носителей генотипа *A/A* составила 48,7 [41,4; 51,0]%, носителей генотипа *A/T* – 44,0 [38,4; 47,7]%, генотипа *T/T* – 40,4 [36,9; 45,3]%, ($\tau=0,21$, $p=0,033$), эти различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают достоверного уровня при использовании поправки Бонферрони.

MTHFR

Относительное количество жидкости в компонентном составе тела повышалось с представленностью аллеля *T* полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* и у женщин, и у мужчин ($\tau=0,20$, $p=0,042$ и $\tau=0,18$, $p=0,045$, соответственно). Отмечалось большее относительное количество жидкости в

составе тела у носителей генотипа *T/T*, по сравнению с генотипами *C/T* и *C/C* (Таблица 15).

Таблица 15 - Относительное количество жидкости по данным биоимпедансометрии в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR*

пол	генотип	Me[25%; 75%] (%)	p	
женщины	<i>C/C</i>	36,6 [36,0; 40,1]	<i>CC-CT</i>	0,449
	<i>C/T</i>	38,6 [36,0; 45,4]	<i>CC-TT</i>	0,036*
	<i>T/T</i>	40,1 [42,3; 48,6]	<i>CT-TT</i>	0,029*
мужчины	<i>C/C</i>	38,4 [39,3; 44,1]	<i>CC-CT</i>	0,982
	<i>C/T</i>	43,9 [43,2; 47,3]	<i>CC-TT</i>	0,047*
	<i>T/T</i>	47,1 [46,2; 48,7]	<i>CT-TT</i>	0,041*

ADRB3 и PPARG

При оценке зависимости компонентного состава тела от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* и полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* взаимосвязей не выявлено.

3.4 Характеристика показателей основного обмена

У большинства обследованных пациентов отмечалось снижение уровня основного обмена (отклонение от референсных значений -3,9 [-8,2; 3,2]% у женщин и - 6,3 [-12,0; 0,6]% – у мужчин). Показатели окисления жиров отличались значительным разбросом (отклонение от референсных значений - 6,5[-25,0; 10,0]% у женщин и - 0,0 [-20,0; 5,0]% – у мужчин); аналогичная картина отмечается и при оценке окисления углеводов (8,0 [-6,0; 25,0]% и 1,0 [-10,0; 22,0]%, соответственно), а вот при оценке скорости окисления белков, данный показатель оставался в пределах нормы (Таблица 16).

Таблица 16 - Показатели основного обмена обследованных больных

показатели	женщины (n=183)		мужчины (n=86)	
	Me[25%; 75%]	отличие от референсных значений (Δ) Me[25; 75]	Me[25%; 75%]	отличие от референсных значений (Δ) Me[25; 75]
общий обмен (ккал/сут)	1736,0 [1469,0; 2021,0]	-3,9[-8,2; 3,2]	2132,0 [1847,0; 2689,0]	-6,3[-12,0; 0,6]
окисление жиров (%)	23,5 [5,0; 45,0]	-6,5[-25,0; 10,0]	-8,0 [-30,0; 11,0]	0,0[-20,0; 5,0]
окисление белков (%)	13,0 [10,0; 16,0]	0,0[0,0; 0,0]	15,0 [12,0; 17,0]	0,0[0,0; 0,0]
окисление углеводов (%)	68,0 [44,0; 85,0]	8,0[-6,0; 25,0]	61,0 [40,0; 82,0]	1,0[-10,0; 22,0]

FTO

При анализе полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у женщин была выявлена обратная корреляция представленности аллеля *A* со скоростью окисления жиров. Наименьшая скорость наблюдалась у носителей генотипа *A/A* (19,0 [2,0; 24,0]%), среднее значение параметра у гетерозигот *A/T* (27,0 [22,0; 33,0]%) и наибольшее у носителей генотипа *T/T* (33,0 [24,0; 50,0]%). $\tau=0,26$, $p=0,019$; $p_{A/A-A/T}=0,027$, $p_{A/A-T/T}=0,014$, $p_{A/T-T/T}=0,037$ (Рисунок 10).

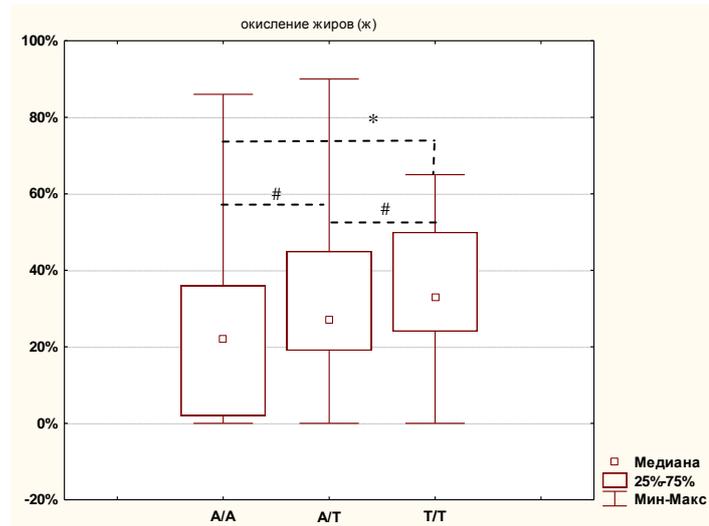


Рисунок 10 - Скорость окисления жиров в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у женщин

Похожая картина наблюдается и в группе мужчин. Скорость окисления жиров у носителей генотипа *A/A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* составляет 16,0 [2,0; 36,0]%, *A/T* – 27,0 [12,0; 46,0]%, *T/T* – 31,0 [19,0; 38,0]%, $\tau=0,21$, $p=0,026$; $p_{A/A-A/T}=0,034$, $p_{A/A-T/T}=0,016$, $p_{A/T-T/T}=0,112$ (Рисунок 11).

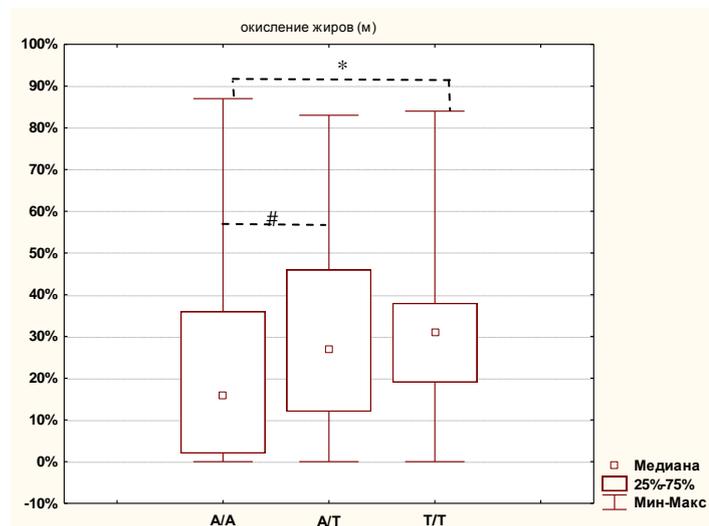


Рисунок 11 - Скорость окисления жиров в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у мужчин

ADRB3

При оценке показателей основного обмена отмечалась достоверно меньшая скорость окисления жиров у мужчин с генотипом *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* (14,0 [0,0; 20,0]%), по сравнению с носителями генотипа *T/T* (31,0 [0,0; 52,0]%), $p=0,041$ (Таблица 17, Рисунок 12).

Таблица 17 - Показатели основного обмена при различных полиморфизмах *rs4994* гена *ADRB3* у мужчин

Показатели	<i>T/T</i> (n=67)	<i>T/C</i> (n=19)	p
общий обмен (ккал/сут)	2141,0 [1895,0; 2689,0]	1904,5 [1726,0; 2583,5]	0,328
окисление жиров (%)	31,0 [0,0; 52,0]	14,0 [0,0; 20,0]	0,041*
окисление белков (%)	15,0 [10,0; 18,0]	15,5 [12,0; 16,5]	0,846
окисление углеводов (%)	58,0 [37,0; 81,0]	72,5 [59,0; 86,0]	0,166

* различия достигли статистически значимого уровня

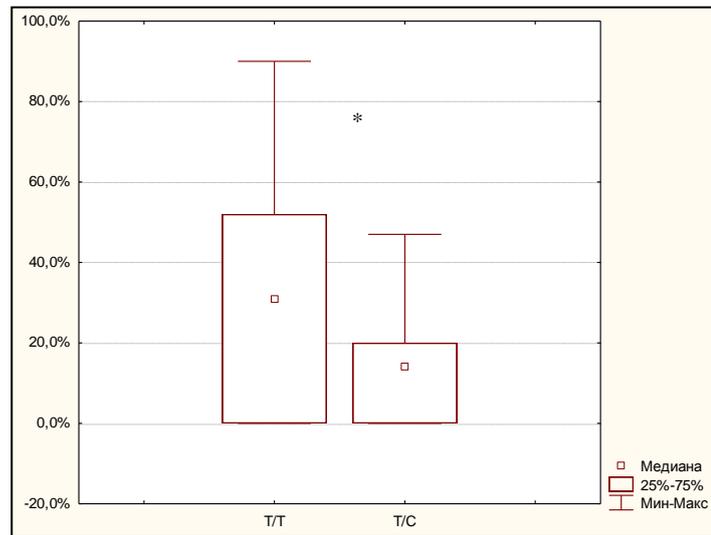


Рисунок 12 - Скорость окисления жиров в зависимости от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* у мужчин

Зависимости показателей основного обмена от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* у женщин не выявлено (Таблица 18).

Таблица 18 - Показатели основного обмена при различных полиморфных вариантах *rs4994* гена *ADRB3* у женщин

Показатели	<i>T/T</i> (n=152)	<i>T/C</i> (n=31)	p
общий обмен (ккал/сут)	1728,0 [1466,0; 2032,0]	1792,5 [1489,0; 1968,0]	0,694
окисление жиров (%)	22,5 [3,5; 41,5]	34,0 [11,0; 48,0]	0,189
окисление белков (%)	13,0 [10,0; 16,0]	12,0 [10,0; 15,0]	0,411
окисление углеводов (%)	69,5 [44,5; 86,0]	64,0 [44,0; 78,0]	0,225

MTHFR

В подгруппе женщин скорость окисления белков выше у носителей генотипа *C/C* (14,0 [11,0; 16,0]%), в то время как у носителей генотипа *T/T* *rs1801133* гена *MTHFR* скорость окисления белка ниже (11,0 [8,0; 15,0]%), но данные показатели не достигли достоверного уровня $p > 0,05$.

У мужчин же статистически достоверно меньшая скорость окисления белков наблюдалась при генотипе *C/T* 14,5 [9,0; 16,0]% ($p=0,033$), а при генотипе *T/T* - 17,0 [15,0; 25,0]%, ($p=0,044$) (Таблица 19).

Таблица 19 - Скорость окисления белков в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR*

Пол	генотип	Me[25%; 75%] (%)	p	
женщины (n=183)	<i>C/C</i>	14,0 [11,0; 16,0]	<i>CC-CT</i>	0,303
	<i>C/T</i>	12,0 [9,0; 15,0]	<i>CC-TT</i>	0,034*
	<i>T/T</i>	11,0 [8,0; 15,0]	<i>CT-TT</i>	0,344
мужчины (n=86)	<i>C/C</i>	14,5 [9,0; 16,0]	<i>CC-CT</i>	0,303
	<i>C/T</i>	12,0 [10,0; 16,0]	<i>CC-TT</i>	0,033*
	<i>T/T</i>	17,0 [15,0; 25,0]	<i>CT-TT</i>	0,044*

При анализе корреляций представленности аллелей риска изучаемых генов с показателями основного обмена отмечалась статистически достоверная слабая прямая корреляция представленности аллеля *T* гена *MTHFR* и уровня окисления белков у женщин, статистически достоверная слабая обратная корреляция представленности этого аллеля и уровня окисления белков у мужчин. Зависимости корреляции представленности аллелей риска в генотипе других изучаемых генов и показателей основного обмена выявлено не было (Таблица 20).

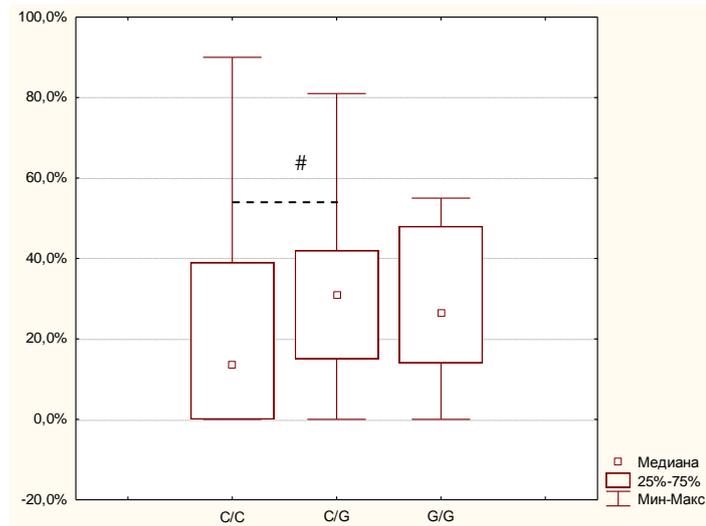
Таблица 20 - Корреляция представленности аллеля риска (T) полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* и показателей основного обмена

показатели	женщины (n=183)		мужчины (n=86)	
	τ	P	τ	p
общий обмен (ккал/сут)	-0,08	0,128	-0,05	0,584
окисление жиров (%)	0,03	0,598	0,02	0,847
окисление белков (%)	-0,13	0,010*	0,18	0,049*
окисление углеводов (%)	0,00	0,987	-0,06	0,532

* корреляция статистически достоверна

PPARG

У женщин, носителей генотипа C/C, наблюдалось более низкая скорость окисления жиров по сравнению с другими вариантами генотипов. При этом различия с носителями гетерозиготы достигли уровня статистической тенденции (13,5 [0,0; 39,0]%, против 31,0 [15,0; 42,0]%, $p=0,019$). Уровень данного показателя у носителей генотипа G/G составил 26,5 [14,0; 26,5]% и его различия с другими вариантами не достигали и уровня тенденции ($p>0,017$) (Рисунок 13).



- различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони ($p_{\text{крит}}=0,017$)

Рисунок 13 - Скорость окисления жиров в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* у женщин

Других зависимостей показателей основного обмена от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* выявлено не было.

Таким образом, можно заключить, что меньшая скорость окисления жиров отмечается: в общей группе (и женщины и мужчины) у носителей аллеля риска А полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*, в отличии от носителей генотипа *T/T*; у мужчин, носителей гетерозиготы *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*, в отличии от пациентов с генотипом *T/T*;

Достоверно меньшая скорость окисления белков выявлена у мужчин, носителей генотипа *C/T* *rs1801133* гена *MTHFR*, по сравнению с носителями генотипа *T/T*.

3.5 Характеристика уровня метаболомных маркеров в зависимости от изучаемых полиморфизмов

FTO

Нами не была выявлена взаимосвязь показателей углеводного и липидного обмена с ИМТ, в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*.

ADRB3

Исследование уровня биохимических маркеров свидетельствует о том, что у мужчин генотип *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* сопряжен со статистически более высокой по сравнению с носителями генотипа *T/T* концентрацией уровня глюкозы крови (5,5 [4,8; 6,0] против 4,9 [4,5; 5,2] ммоль/л, $p=0,026$). Следует отметить, что верхний квартиль в группе носителей генотипа *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* превышает референсные для глюкозы крови значения.

Уровень холестерина (5,6 [4,4; 6,8] и 4,7 [3,9; 5,5] ммоль/л, $p=0,032$) и ЛПНП (3,9 [3,2; 3,9] против 3,6 [2,9; 3,8] ммоль/л, $p=0,035$) также выше у больных с генотипом *T/C*. Подобная тенденция отмечалась и в группе женщин, однако в этом случае различия не достигли статистически значимого уровня (Таблица 21).

Таблица 21 - Зависимость уровня метаболомных маркеров и полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*

Пол	генотип	Ме[25%; 75%] (ммоль/л)	р
Глюкоза			
Мужчины	<i>T/T</i> (n=67)	4,9 [4,5; 5,2]	0,026*
	<i>T/C</i> (n=19)	5,5 [4,8; 6,0]	
Женщины	<i>T/T</i> (n=152)	4,9 [4,4; 5,3]	0,067
	<i>T/C</i> (n=31)	5,3 [4,8; 5,6]	
общий холестерин			
Мужчины	<i>T/T</i> (n=67)	4,7 [3,9; 5,5]	0,032*
	<i>T/C</i> (n=19)	5,6 [4,4; 6,8]	
Женщины	<i>T/T</i> (n=152)	4,8 [4,0; 5,5]	0,053
	<i>T/C</i> (n=31)	5,3 [4,6; 6,2]	
ЛПНП			
Мужчины	<i>T/T</i> (n=67)	3,6 [2,9; 3,8]	0,035*
	<i>T/C</i> (n=19)	3,9 [3,2; 3,9]	
Женщины	<i>T/T</i> (n=152)	3,4 [2,5; 3,7]	0,124
	<i>T/C</i> (n=31)	3,6 [3,0; 4,1]	

* различия достигли статистически значимого уровня

В группе мужчин с генотипом *T/C* наблюдалось повышение уровня ЛПНП по мере нарастания ИМТ ($r=0,77$, $p=0,003$). У больных с генотипом *T/T* корреляция этих показателей отсутствовала.

MTHFR

В подгруппе женщин статистически значимых зависимостей показателей углеводного и липидного обмена от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* выявлено не было (Таблица 22).

Таблица 22 - Показатели углеводного и липидного обмена в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у женщин

показатели (ммоль/л)	C/C (n=94)	C/T (n=62)	T/T (n=27)	p		
				C/C-CT	C/C-T/T	C/T-T/T
глюкоза	5,3 [4,8; 5,7]	5,0 [4,7; 5,5]	5,2 [4,7; 5,7]	0,097	0,752	0,097
ХС	4,8 [4,3; 5,7]	4,7 [4,2; 5,9]	5,0 [4,0; 5,6]	0,853	0,685	0,853
ЛПНП	3,4 [2,8; 4,1]	3,2 [3,0; 3,8]	3,4 [2,8; 4,2]	0,929	0,740	0,929
ЛПВП	1,1 [0,9; 1,4]	1,2 [1,0; 1,4]	1,1 [0,9; 1,3]	0,291	0,417	0,291
ТГ	1,1 [0,8; 1,6]	1,1 [0,9; 1,8]	1,1 [0,9; 1,6]	0,929	0,973	0,929

У женщин статистически значимая корреляция ИМТ с уровнем холестерина была выявлена только для гетерозиготы ($r=0,33$, $p=0,010$). Для генотипов *C/C* и *T/T*, подобной зависимости выявлено не было ($r=-0,04$, $p=0,711$ и $r=-0,02$, $p=0,916$, соответственно).

Наименьший уровень ЛПНП (3,2 [2,7; 3,5] ммоль/л) отмечался у мужчин, носителей генотипа *T/T*. Причем в этой группе квартиль значения показателя находился в границах референсных значений 3,2 [2,7; 3,5] ммоль/л. У больных с генотипами *C/C* и *C/T* верхний квартиль превышал референсные для ЛПНП показатели (3,6 [2,6; 4,1] и 3,8 [3,4; 4,5] ммоль/л, соответственно). Различия между носителями *C/T* и *T/T* находились на уровне статистической тенденции ($p=0,029$) (Таблица 23).

Таблица 23 - Показатели углеводного и липидного обмена в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у мужчин

показатели (ммоль/л)	C/C (n=45)	C/T (n=29)	T/T (n=12)	p		
				CC-CT	CC-TT	CT-TT
глюкоза	5,1 [4,5; 5,6]	5,1 [4,7; 5,7]	5,9 [4,9; 6,1]	0,786	0,165	0,222
ХС	5,0 [4,1; 6,0]	5,1 [3,9; 6,0]	4,8 [3,9; 5,2]	0,729	0,424	0,313
ЛПНП	3,6 [2,6; 4,1]	3,8 [3,4; 4,5]	3,2 [2,7; 3,5]	0,283	0,341	0,029 [#]
ЛПВП	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	0,308	0,581	0,811
ТГ	1,5 [1,0; 2,0]	1,4 [0,9; 2,4]	1,5 [0,9; 2,2]	0,922	0,924	0,791

[#] различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони ($p_{\text{крит}}=0,017$)

Также у мужчин, носителей генотипа *T/T* была обнаружена прямая корреляция ИМТ с уровнем триглицеридов сыворотки крови ($r=0,79$, $p=0,021$). Для генотипов *C/C* и *C/T* подобная зависимость не отмечалась ($r=0,17$, $p=0,399$ и $r=-0,03$, $p=0,219$, соответственно).

PPARG

Нами не была выявлена взаимосвязь показателей углеводного и липидного обмена с ИМТ, в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG*. Но можно отметить наличие прямой, умеренной корреляции уровня холестерина и ЛПВП с ИМТ только у женщин, носителей генотипа *C/G* (Таблица 24).

Таблица 24 - Корреляции уровня холестерина и ЛПВП с ИМТ у женщин, в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* у женщин

показатели (ммоль/л)	r		p		R		p	r	p
	C/C (n=116)	C/G (n=55)	C/G (n=55)	C/G (n=55)	G/G (n=12)	C/G (n=12)	C/C- C/G	C/C- G/G	C/G- G/G
ХС	-0,02	0,864	0,42	0,001*	-0,17	0,612	0,006*	0,993	0,091
ЛПНП	0,03	0,733	0,46	<0,001	0,05	0,884	0,006*	0,995	0,220

Таким образом, выявлена вероятность повышения уровня глюкозы сыворотки крови у мужчин, носителей аллеля *C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*. И у мужчин, и у женщин, носителей аллеля *C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*, отмечается более высокий уровень холестерина, по сравнению с носителями генотипа *T/T*.

Обнаружено, что уровень холестерина выше у носителей аллеля *C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* по сравнению с лицами с генотипом *T/T*.

Также выявлена вероятность повышения уровня ЛПНП референсных значений у носителей аллеля *C* полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR*.

3.6 Влияние степени физической активности на показатели физического развития и основного обмена

На основании корреляционного анализа антропометрических данных, основного обмена и КФА можно отметить только умеренную отрицательную корреляцию с ИМТ и только у мужчин. Иных статистически значимых корреляций выявлено не было (Таблица 25).

Таблица 25 - Корреляция показателей физического развития, основного обмена и коэффициента физической активности

показатели	женщины (n=183)		мужчины (n=86)	
	r	P	r	p
ИМТ	-0,03	0,726	-0,25	0,049*
ИТБ	0,01	0,904	-0,07	0,619
Обмен	-0,03	0,729	0,03	0,839
окисление жиров (%)	-0,03	0,675	0,19	0,182
окисление белков (%)	0,07	0,380	-0,12	0,429
окисление углеводов (%)	0,01	0,906	-0,17	0,244

* корреляция статистически достоверна

FTO

Сравнение корреляций показателей ИМТ и КФА выявило наличие статистически достоверной прямой корреляции КФА с долей мышечной ткани, определяемой на биоимпедансометрии у пациентов с генотипом A/A полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у женщин, в то же время у больных с генотипами A/T и T/T значимых корреляций выявлено не было (Таблица 26).

Таблица 26 - Сравнение корреляций показателей состава тела и КФА в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у женщин

(только значимые)

компоненты состава тела	R	p	r	p	R	p	p (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	A/A (n=28)		A/T (n=105)		T/T (n=50)		A/A- A/T	A/A- T/T	A/T- T/T
мышцы (%)	0,48	0,011*	0,09	0,350	-0,06	0,684	0,053	0,020 [#]	0,385

* корреляция статистически достоверна

- различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони ($p_{\text{крит}}=0,017$)

Зависимости ИМТ и показателей состава тела от коэффициента физического развития для других исследуемых полиморфизмов выявлено не было.

3.7 Оценка домашнего рациона

На основании анализа результатов нашего исследования можно заключить, что у обследованных больных в подгруппах как мужчин, так и женщин наблюдалась повышенная энергетическая ценность рациона и избыточное потребление белков, жиров, НЖК, ПНЖК, n-6, холестерина, моно- и ди- сахаров, Mg, витаминов P, A, и C; недостаточное потребление пищевых волокон (Таблица 27).

Таблица 27 - Показатели фактического питания обследованных пациентов

показатели	женщины (n=183)		мужчины (n=86)	
	фактическое питание	N	фактическое питание	N
эн. ценность	2671,81 [1848,25; 3607,73]	1924,21	3934,80 [2657,37; 5382,81]	2288,39
белок	92,44[62,74; 133,41]	58,04-87,16	131,01[84,99; 186,19]	65,00-117,00
жиры	119,42[86,22; 195,15]	60,05-102,27	171,84[130,19; 256,16]	70,00-154,00
НЖК	38,83[25,79; 64,31]	0,00-21,34	58,93 [35,35; 84,36]	0,00-25,31
ПНЖК	28,30[20,28; 44,67]	12,92-21,33	29,68 [22,68; 55,84]	15,22-25,31
n-6	24,84[17,67; 40,50]	8,00-10,00	27,26 [19,37; 50,95]	8,00-10,00
n-3	2,98[2,09; 5,03]	0,80-1,60	4,26 [2,41; 6,65]	0,80-1,60
ХС	332,58[207,38; 517,54]	0,00-300,00	395,87[234,35; 775,69]	0,00-300,00
моно- и дисахара	117,18[76,52; 180,94]	0,00-50,32	190,24[112,61; 244,20]	0,00-25,31
углеводы	208,52[138,83; 306,72]	257,0-586,0	344,23[216,40; 469,98]	257,0-586,0
пищевые волокна	8,84 [6,33; 14,35]	18,00-20,00	10,63 [7,81; 15,60]	18,00-20,00
Na	3,95 [2,67; 6,15]	4,00-6,00	5,56 [4,01; 8,55]	4,00-6,00
Калий	3636,32 [2587,40; 5366,37]	2500,00	4569,34 [3203,37; 7262,46]	2500,00
Ca	1022,96 [804,34; 1596,68]	500,00- 1200,00	1242,56 [768,98; 2105,58]	500,00- 1200,00
Mg	367,88[269,47; 541,82]	210,00- 350,00	493,07[328,62; 794,73]	210,00- 350,00
P	1592,43 [1092,62; 2242,65]	550,00- 1400,00	2101,48 [1362,52; 3121,92]	550,00- 1400,00
Fe	17,99[13,40; 26,47]	15,00-20,00	25,26[16,45; 40,73]	8,00-10,00
A	1381,71 [871,50; 1843,87]	900,00	1538,76 [804,08; 2373,05]	900,00
B1	1,09 [0,74; 1,50]	1,50	1,62 [0,97; 2,39]	1,50
B2	1,66 [1,14; 2,36]	1,80	2,05 [1,33; 3,02]	1,80

показатели	женщины (n=183)		мужчины (n=86)	
	фактическое питание	N	фактическое питание	N
ниацин	16,97 [10,77; 25,60]	20,00	22,69 [15,91; 32,76]	20,00
C	182,49[109,48; 270,36]	90,00	179,98[120,79; 356,35]	90,00
спирт	1,18 [0,00; 5,02]	0,00	2,51 [0,00; 14,03]	0,00

FTO

Анализ фактического питания показал, что женщины с генотипом A/A полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* потребляют больше общих жиров, ПНЖК и n-6, по сравнению с носителями генотипа A/T (Таблица 28).

Таблица 28 - Отличие фактического питания от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у женщин

показатели	генотип	Me[25%;75%]	p	
		(% от рекомендованных норм)		
жиры	A/A (n=28)	32,0 [0,0; 108,0]	A/A-A/T	0,032 [#]
	A/T (n=105)	0,0 [0,0; 28,7]	A/A-T/T	0,067
	T/T (n=50)	18,1 [0,0; 73,3]	A/T-T/T	0,622
ПНЖК	A/A (n=28)	49,3 [1,5; 132,4]	A/A-A/T	0,006*
	A/T (n=105)	1,1 [0,0; 52,4]	A/A-T/T	0,124
	T/T (n=50)	20,9 [0,0; 124,6]	A/T-T/T	0,251
n-6	A/A (n=28)	181,7 [90,5; 352,8]	A/A-A/T	0,013*
	A/T (n=105)	104,8 [37,9; 186,4]	A/A-T/T	0,091
	T/T (n=50)	143,9 [81,7; 339,8]	A/T-T/T	0,498

* - различия достигли статистически значимого уровня

- различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони ($p_{\text{крит}}=0,017$)

У мужчин различия, ассоциированные с полиморфизмом гена *FTO*, не выявлены.

ADRB3

У женщин мы не выявили особенностей фактического питания в зависимости от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*.

У мужчин же с генотипом *T/C* в фактическом питании наблюдалось большее содержание холестерина. Отличие от рекомендованных норм у них составило 183,0 [43,1; 234,9]%, против 26,6 [0,0; 102,4]% у пациентов с генотипом *T/T*, различия достигли статистически значимого уровня ($p=0,024$). (Рисунок 14)

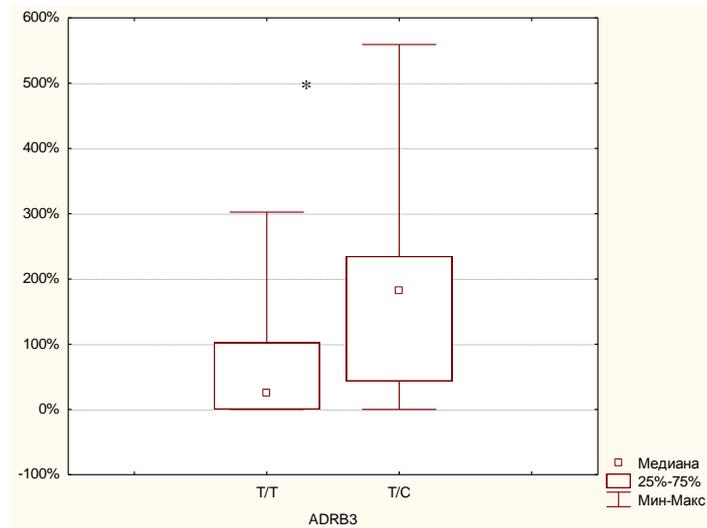


Рисунок 14 - Отличие потребления холестерина от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs 4994* гена *ADRB3* у мужчин

MTHFR

В подгруппе женщин было выявлено, что у носителей генотипа *C/C* *rs1801133* гена *MTHFR* в рационе содержится меньше витамина *C*, по сравнению с другими генотипами этого гена (Таблица 29).

Таблица 29 - Отличие фактического питания от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у женщин

Показатели	генотип	Me [25; 75]	p	
энергетическая ценность	<i>C/C</i> (n=94)	48,2% [-9,7%; 88,7%]	CC-CT	0,760
	<i>C/T</i> (n=62)	26,0% [-4,4%; 92,7%]	CC-TT	0,937
	<i>T/T</i> (n=27)	19,7% [-0,8%; 117,0%]	CT-TT	0,87
Белки	<i>C/C</i> (n=94)	9,2% [0,0%; 42,5%]	CC-CT	0,647
	<i>C/T</i> (n=62)	3,1% [0,0%; 78,7%]	CC-TT	0,635
	<i>T/T</i> (n=27)	2,6% [0,0%; 56,6%]	CT-TT	0,898
Жиры	<i>C/C</i> (n=94)	19,2% [0,0%; 89,7%]	CC-CT	0,930
	<i>C/T</i> (n=62)	15,7% [0,0%; 124,4%]	CC-TT	0,835
	<i>T/T</i> (n=27)	20,2% [0,0%; 65,5%]	CT-TT	0,960
Углеводы	<i>C/C</i> (n=94)	-26,2% [-54,5%; 0,0%]	CC-CT	0,334
	<i>C/T</i> (n=62)	-15,3% [-39,3%; 0,0%]	CC-TT	0,361
	<i>T/T</i> (n=27)	-23,0% [-41,9%; 0,0%]	CT-TT	0,867
С	<i>C/C</i> (n=94)	55,8 [5,2; 159,6]	CC-CT	0,009*
	<i>C/T</i> (n=62)	148,3 [61,7; 243,0]	CC-TT	0,040 [#]
	<i>T/T</i> (n=27)	143,8 [48,6; 240,8]	CT-TT	0,713

* - различия достигли статистически значимого уровня

Мужчины с генотипом *C/T* *rs1801133* гена *MTHFR* превышают рекомендованное употребление белка больше, чем носители генотипа *T/T* (30,5 [5,7%; 62,8%] и 0,0 [-3,1%; 18,7%], соответственно, $p=0,036$). Аналогичная картина представляется и для употребления Mg (57,9 [38,5%; 142,7%] и 0,0 [0,0%; 24,4%], соответственно, $p=0,027$); P (60,5 [20,0%; 144,8%]

и 0,0 [0,0%; 45,2%], $p=0,016$); витамина В2 (17,2 [5,0%; 104,4%] и -26,4 [-34,4%; 20,3%], соответственно, $p=0,023$). Отмечается большее превышение потребления Na у носителей генотипа *T/T*, по сравнению с гетерозиготой (20,5 [0,0%; 59,8%] и 0,0 [-14,4%; 8,0%], соответственно, $p=0,029$), что может играть роль в составе тела у этих больных. Нами было установлено то, что они имеют большее общее количество жидкости. Количество фосфора в фактическом питании в большей степени превышено у носителей генотипа *C/T*, но различия не достигли статистически достоверного уровня, по сравнению с носителями генотипа *T/T* (17,2 [5,0%; 104,4%] и -26,4 [-34,4%; 20,3%], соответственно, $p=0,023$) (Таблица 30).

Таблица 30 - Отличие фактического питания от рекомендованных норм, в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у мужчин

Показатели	генотип	Me [25%; 75%]	p	
энергетическая ценность	<i>C/C</i> (n=45)	57,7% [4,2%; 151,7%]	<i>CC-CT</i>	0,212
	<i>C/T</i> (n=29)	96,2% [68,3%; 136,7%]	<i>CC-TT</i>	0,354
	<i>T/T</i> (n=12)	19,4% [-2,5%; 76,4%]	<i>CT-TT</i>	0,071
Белки	<i>C/C</i> (n=45)	10,8 [0,0%; 55,3%]	<i>CC-CT</i>	0,146
	<i>C/T</i> (n=29)	30,5 [5,7%; 62,8%]	<i>CC-TT</i>	0,435
	<i>T/T</i> (n=12)	0,0 [-3,1%; 18,7%]	<i>CT-TT</i>	0,036#
Жиры	<i>C/C</i> (n=45)	11,6% [0,0%; 48,9%]	<i>CC-CT</i>	0,567
	<i>C/T</i> (n=29)	45,1% [0,0%; 81,0%]	<i>CC-TT</i>	0,223
	<i>T/T</i> (n=12)	0,0% [0,0%; 20,1%]	<i>CT-TT</i>	0,091
Углеводы	<i>C/C</i> (n=45)	0,0% [-5,1%; 0,0%]	<i>CC-CT</i>	0,780
	<i>C/T</i> (n=29)	0,0% [-5,9%; 0,0%]	<i>CC-TT</i>	0,205
	<i>T/T</i> (n=12)	-9,1% [-20,1%; 0,0%]	<i>CT-TT</i>	0,190
Na	<i>C/C</i> (n=45)	0,0 [-9,0%; 18,7%]	<i>CC-CT</i>	0,056
	<i>C/T</i> (n=29)	0,0 [-14,4%; 8,0%]	<i>CC-TT</i>	0,542

Показатели	генотип	Me [25%; 75%]	p	
	<i>T/T</i> (n=12)	20,5 [0,0%; 59,8%]	<i>CT-TT</i>	0,029#
Mg	<i>C/C</i> (n=45)	38,1 [0,0%; 127,1%]	<i>CC-CT</i>	0,202
	<i>C/T</i> (n=29)	57,9 [38,5%; 142,7%]	<i>CC-TT</i>	0,102
	<i>T/T</i> (n=12)	0,0 [0,0%; 24,4%]	<i>CT-TT</i>	0,027#
P	<i>C/C</i> (n=45)	51,6 [0,0%; 110,8%]	<i>CC-CT</i>	0,311
	<i>C/T</i> (n=29)	60,5 [20,0%; 144,8%]	<i>CC-TT</i>	0,130
	<i>T/T</i> (n=12)	0,0 [0,0%; 45,2%]	<i>CT-TT</i>	0,016*
Fe	<i>C/C</i> (n=45)	133,4 [66,2%; 251,6%]	<i>CC-CT</i>	0,120
	<i>C/T</i> (n=29)	253,9 [156,1%; 332,4%]	<i>CC-TT</i>	0,118
	<i>T/T</i> (n=12)	59,0 [26,2%; 123,9%]	<i>CT-TT</i>	0,017*
B2	<i>C/C</i> (n=45)	14,4 [-31,1%; 61,1%]	<i>CC-CT</i>	0,177
	<i>C/T</i> (n=29)	17,2 [5,0%; 104,4%]	<i>CC-TT</i>	0,157
	<i>T/T</i> (n=12)	-26,4 [-34,4%; 20,3%]	<i>CT-TT</i>	0,023#

* - различия достигли статистически значимого уровня

- различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони ($p_{\text{крит}}=0,017$)

PPARG

Ни у мужчин, ни у женщин различия в отклонении фактического питания от рекомендованных норм, в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* не выявлены.

Таким образом, мы рассмотрели особенности рациона больных ожирением. Однако для разработки персонализированной диеты больше информации дадут сведения о том, какие именно отклонения от рекомендованных норм в большей степени влияют на повышение массы тела. Для решения этого вопроса нами: а) проводился корреляционный анализ ИМТ и отличия уровня фактического питания от рекомендованных норм для полиморфизмов исследуемых генов; б) сравнение полученных корреляций.

В таблице 31 представлена корреляция ИМТ и отличия уровня фактического питания от рекомендованных норм для всех обследованных больных. Наибольшее значение для величины ИМТ у женщин имела общая энергетическая ценность питания ($r=0,30$; $p<0,001$), степень превышения от рекомендованных норм жиров ($r=0,30$; $p<0,001$) и ПНЖК ($r=0,27$; $p<0,001$). Для мужчин в общей выборке наибольшую значимость для уровня ИМТ имела степень превышения от рекомендованных норм углеводов ($r=0,44$; $p=0,002$), моно- и дисахаридов ($r=0,40$; $p=0,007$), холестерина ($r=0,38$; $p=0,010$). Общая энергетическая значимость влияла на ИМТ несколько меньше ($r=0,30$; $p=0,037$).

Таблица 31 - Корреляция ИМТ с отклонением уровня фактического питания от рекомендованных норм для всех обследованных больных

Показатели	женщины (n=183)		мужчины (n=86)	
	r	p	r	p
энергетическая ценность	0,30	<0,001*	0,30	0,037*
Белки	0,24	0,003*	0,23	0,049*
жиры	0,30	<0,001*	0,24	0,047*
НЖК	0,25	0,003*	0,24	0,058
ПНЖК	0,27	0,001*	0,18	0,053
n-6	0,25	0,002*	0,24	0,049*
n-3	0,30	<0,001*	0,28	0,044*
ХС	0,17	0,037*	0,38	0,010*
моно и дисахара	0,10	0,213	0,40	0,007*
Углеводы	0,20	0,013*	0,44	0,002*
пищевые волокна	0,17	0,046*	0,33	0,024*
Na	0,24	0,004*	0,26	0,083
K	0,24	0,003*	0,33	0,024*

Показатели	женщины (n=183)		мужчины (n=86)	
	r	p	r	p
Ca	0,22	0,008*	0,17	0,258
Mg	0,27	0,001*	0,19	0,204
P	0,29	<0,001*	0,23	0,049*
Fe	0,28	0,001*	0,28	0,056
A	0,17	0,037*	0,19	0,200
B1	0,27	0,001*	0,34	0,022*
B2	0,22	0,009*	0,22	0,047*
Ниацин	0,24	0,003*	0,27	0,041*
C	0,12	0,151	0,27	0,073

* корреляции статистически достоверны

FTO

При анализе значений отклонения употребления нутриентов от рекомендованных норм для развития избыточной массы тела и ожирения у женщин можно отметить, что существенное влияние на увеличение ИМТ имеет повышенное потребление жира, НЖК и белка у лиц, с наличием аллеля *A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* в генотипе. При этом у носителей генотипа *T/T* подобной зависимости не отмечалось (Таблица 32).

Таблица 32 - Различия корреляций ИМТ с отклонением уровня фактического питания от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* женщин

(только значимые, хотя бы для одного генотипа корреляции)

показатели	T/T (n=50)		A/T (n=105)		A/A (n=28)		p (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	r	p	r	p	r	r	A/A- A/T	A/A- T/T	A/T- T/T
энергетическая ценность	0,12	0,568	0,31	0,005*	0,34	0,025*	0,370	0,345	0,840
белки	-0,12	0,582	0,27	0,015*	0,39	0,010*	0,076	0,033 [#]	0,435
жиры	-0,09	0,662	0,37	0,001*	0,37	0,016*	0,015*	0,052	1,00
НЖК	-0,18	0,400	0,32	0,004*	0,26	0,087	0,015*	0,072	0,705
ПНЖК	0,06	0,789	0,37	0,001*	0,21	0,174	0,148	0,535	0,311
n-3	0,04	0,850	0,42	0,001*	0,23	0,133	0,069	0,432	0,218
ХС	-0,25	0,231	0,22	0,053	0,33	0,031*	0,033 [#]	0,016*	0,491
Na	-0,14	0,539	0,26	0,020*	0,39	0,011*	0,069	0,027 [#]	0,340
K	-0,06	0,778	0,25	0,024*	0,34	0,025*	0,158	0,096	0,568
Ca	-0,14	0,517	0,27	0,014*	0,28	0,070	0,082	0,085	0,950
Mg	-0,02	0,917	0,28	0,011*	0,39	0,009*	0,168	0,083	0,473
P	-0,04	0,839	0,34	0,002*	0,36	0,018*	0,078	0,094	0,895
Fe	0,16	0,479	0,25	0,027*	0,41	0,006*	0,683	0,268	0,298
A	-0,37	0,082	0,29	0,008*	0,16	0,301	0,002*	0,028 [#]	0,428
B1	0,07	0,737	0,28	0,013*	0,36	0,019*	0,329	0,216	0,606
B2	-0,22	0,304	0,28	0,012*	0,30	0,053	0,022 [#]	0,033 [#]	0,899
ниацин	-0,05	0,826	0,24	0,032	0,41	0,008*	0,188	0,052	0,270

* - корреляции достигли статистически значимого уровня

- различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони ($p_{\text{крит}}=0,017$)

В то время как у мужчин, носителей генотипа *A/A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*, было выявлено, что повышенное потребление жиров и

НЖК имеет статистически достоверно большее влияние на повышение ИМТ, по сравнению с генотипом *A/T* (Таблица 33).

Таблица 33 - Различия корреляций ИМТ с отклонением уровня фактического питания от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у мужчин

(только значимые, хотя бы для одного генотипа корреляции)

показа- тели	<i>T/T</i> (n=24)		<i>A/T</i> (n=48)		<i>A/A</i> (n=14)		р (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	г	р	г	р	г	р	<i>A/A-A/T</i>	<i>A/A-T/T</i>	<i>A/T-T/T</i>
белки	-0,34	0,408	0,39	0,045*	0,13	0,707	0,097	0,337	0,407
жиры	-0,11	0,564	0,32	0,002*	0,34	0,018*	0,017*	0,052	1,00
НЖК	-0,57	0,139	0,42	0,028*	0,32	0,340	0,016*	0,061	0,731
n-3	-0,12	0,779	0,33	0,008*	0,39	0,235	0,310	0,293	0,338
ХС	-0,16	0,713	0,49	0,009*	0,36	0,274	0,130	0,279	0,638
Na	-0,22	0,608	0,42	0,029*	0,26	0,446	0,144	0,332	0,591
Fe	-0,38	0,352	0,47	0,014*	0,28	0,408	0,051	0,178	0,511
В1	-0,14	0,736	0,50	0,008*	0,17	0,612	0,134	0,538	0,267
ниацин	-0,19	0,651	0,47	0,013*	0,23	0,502	0,128	0,397	0,416

* - корреляции достигли статистически значимого уровня

ADRB3

Корреляции ИМТ с отклонением уровня фактического питания от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* достоверно не различались ни у женщин, ни у мужчин.

MTHFR

По данным фактического питания у женщин было отмечено, что повышенное потребление общего жира и ПНЖК имеет существенно большее влияние на ИМТ у больных с генотипом *T/T* гена *MTHFR*, по сравнению с пациентами с генотипом *C/C* (Таблица 34).

Таблица 34 - Различия корреляций ИМТ с отклонением уровня фактического питания от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у женщин

(только значимые, хотя бы для одного генотипа корреляции)

Показатели	C/C (n=94)		C/T (n=62)		T/T (n=27)		p (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	r	p	r	p	r	p	C/C- C/T	C/C- T/T	C/T- T/T
энергетическая ценность	0,21	0,077	0,33	0,029*	0,46	0,017*	0,433	0,087	0,518
жиры	0,16	0,186	0,34	0,024*	0,50	0,009*	0,439	0,017*	0,414
ПНЖК	0,15	0,207	0,25	0,094	0,54	0,004*	0,529	0,007*	0,147
n-3	0,17	0,152	0,31	0,036*	0,50	0,008*	0,370	0,510	0,340
Na	0,09	0,428	0,23	0,132	0,56	0,003*	0,385	0,024 [#]	0,098
K	0,16	0,191	0,24	0,110	0,49	0,009*	0,615	0,025 [#]	0,246
Ca	0,08	0,490	0,30	0,046*	0,43	0,026*	0,167	0,023 [#]	0,530
Mg	0,14	0,228	0,30	0,046*	0,55	0,003*	0,183	0,004*	0,198
P	0,11	0,350	0,32	0,033*	0,53	0,004	0,610	0,004*	0,280
Fe	0,19	0,102	0,27	0,073	0,57	0,002*	0,309	0,007*	0,123
B1	0,14	0,249	0,27	0,073	0,57	0,002*	0,412	0,003*	0,123
B2	0,08	0,509	0,22	0,148	0,48	0,012*	0,385	0,008*	0,212
Ниацин	0,05	0,698	0,24	0,113	0,60	0,001*	0,240	0,001*	0,063
C	0,29	0,014*	0,03	0,844	0,14	0,482	0,106	0,342	0,642

* - корреляции достигли статистически значимого уровня

- различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони ($p_{\text{крит}}=0,017$)

У мужчин большее количество холестерина в фактическом питании у больных с гетерозиготой *rs1801133* гена *MTHFR* отличается статистически достоверно большим влиянием на повышение ИМТ, по сравнению с генотипом C/C ($r=0,71$ и $r=0,16$, соответственно, $p_{\text{межгрупповое}}=0,028$). В данном

случае отсутствие достоверных корреляций у носителей генотипа *T/T* может быть связано с небольшим количеством пациентов в этой подгруппе (Таблица 35).

Таблица 35 - Различия корреляций ИМТ с отклонением уровня фактического питания от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у мужчин

(только значимые, хотя бы для одного генотипа корреляции)

показатели	<i>C/C</i> (n=45)		<i>CT</i> (n=29)		<i>T/T</i> (n=12)		p (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	R	p	r	p	r	p	<i>CC-CT</i>	<i>CC-TT</i>	<i>CT-TT</i>
НЖК	0,11	0,6214	0,49	0,045*	0,17	0,693	0,183	0,901	0,484
ХС	0,16	0,4970	0,71	0,002*	0,18	0,674	0,015*	0,960	0,182
моно и дисахара	0,34	0,1344	0,56	0,020*	0,33	0,420	0,385	0,981	0,577
углеводы	0,42	0,0590	0,61	0,010*	0,37	0,373	0,415	0,904	0,538
пищ.волокна	0,16	0,5016	0,53	0,030*	0,36	0,385	0,184	0,662	0,681
К	0,16	0,4872	0,49	0,039*	0,10	0,823	0,245	0,901	0,404
В1	0,25	0,2702	0,53	0,030*	0,55	0,160	0,298	0,463	0,457
С	0,03	0,8955	0,32	0,216	0,71	0,047*	0,378	0,205	0,290

* - корреляции достигли статистически значимого уровня

Таким образом, при разработке диетотерапии для женщин, носителей генотипа *T/T rs1801133* гена *MTHFR* страдающих ожирением следует уделять особое внимание ограничению потребления общих жиров, а для мужчин, носителей гетерозиготы-ограничению потребления холестерина.

PPARG

По результатам оценки фактического питания зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* и в группе мужчин, и в группе женщин

выявлена большая взаимозависимость повышенного употребления витамина С и ИМТ у носителей гетерозиготы, по сравнению с носителями генотипа *C/C* (Таблица 36, Таблица 37).

Таблица 36 - Различия корреляций ИМТ с отклонением уровня фактического питания от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* у женщин

(только значимые, хотя бы для одного генотипа корреляции)

показатели	<i>C/C</i> (n=116)		<i>C/G</i> (n=55)		<i>G/G</i> (n=12)		P (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	r	p	r	p	r	p	<i>CC- CG</i>	<i>CC- GG</i>	<i>Cg- GG</i>
энергетическая ценность	0,25	0,013*	0,41	0,008*	0,20	0,606	0,268	0,280	0,518
белки	0,22	0,032*	0,30	0,055	0,19	0,631	0,597	0,928	0,745
жиры	0,26	0,010*	0,39	0,011*	0,36	0,342	0,369	0,749	0,923
НЖК	0,19	0,065	0,38	0,014*	0,35	0,356	0,201	0,618	0,973
ПНЖК	0,23	0,027*	0,29	0,065	0,38	0,308	0,692	0,632	0,778
n-3	0,28	0,007*	0,32	0,037*	0,23	0,546	0,786	0,877	0,995
углеводы	0,13	0,210	0,39	0,011*	0,19	0,631	0,085	0,858	0,543
Na	0,18	0,087	0,34	0,028*	0,24	0,539	0,290	0,856	0,653
K	0,22	0,031*	0,30	0,052	0,10	0,798	0,597	0,722	0,562
Ca	0,22	0,034*	0,25	0,106	-0,12	0,761	0,845	0,322	0,298
Mg	0,25	0,014*	0,25	0,111	0,32	0,398	1,000	0,092	0,832
P	0,28	0,006*	0,30	0,057	0,26	0,497	0,893	0,950	0,901
Fe	0,25	0,015*	0,36	0,019*	0,23	0,546	0,454	0,957	0,692
B1	0,22	0,032*	0,32	0,037*	0,32	0,406	0,506	0,746	1,000

показатели	C/C (n=116)		C/G (n=55)		G/G (n=12)		p (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	r	p	r	p	r	p	CC- CG	CC- GG	Cg- GG
B2	0,19	0,067	0,31	0,046*	0,08	0,831	0,430	0,346	0,505
Ниацин	0,19	0,062	0,36	0,017*	0,23	0,546	0,256	0,904	0,692
C	0,09	0,383	0,08	0,627	0,73	0,025*	0,957	0,016*	0,021 [#]

* - корреляции достигли статистически значимого уровня

- различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони ($p_{\text{крит}}=0,017$)

Таблица 37 - Различия корреляций ИМТ с отклонением уровня фактического питания от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* у мужчин

(только значимые, хотя бы для одного генотипа корреляции)

Показатели	C/C (n=54)		C/G (n=31)		p (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)
	r	p	r	p	
моно и дисахара	0,46	0,010*	0,14	0,594	0,256
Углеводы	0,43	0,017*	0,38	0,143	0,848
пищ. Волокна	0,48	0,007*	0,03	0,922	0,118
К	0,40	0,027*	0,14	0,594	0,366
C	0,48	0,008*	-0,26	0,327	0,014*

* - корреляции достигли статистически значимого уровня

Таким образом, при оценке влияния компонентов фактического питания на уровень ИМТ было выявлено следующее.

Для женщин, носителей аллеля *A rs9939609* гена *FTO* повышенное употребление общего жира, НЖК и белка имеет существенно большее влияние на увеличение ИМТ, по сравнению с носителями генотипа *T/T*.

Также у женщин отмечается большее влияние повышенного употребления общего жира и ПНЖК на ИМТ у больных с генотипом *T/T* полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR*, по сравнению с пациентами с генотипом *C/C*.

Для мужчин было выявлено, что употребление выше рекомендованных норм общих жиров и НЖК отличается более выраженным влиянием на степень повышения ИМТ у носителей генотипа *A/A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*, по сравнению с носителями генотипа *A/T*.

Также отмечалось большее влияние повышенного потребления холестерина на уровень ИМТ у носителей генотипа *C/T rs1801133* гена *MTHFR*, по сравнению с генотипом *C/C*.

3.8 Оценка эффективности терапии с применением стандартных диет

За период стационарного лечения отмечалось статистически достоверное снижение ИМТ как у женщин, так и у мужчин с 1-2-й и 3-й степенью ожирения (Таблица 38).

Таблица 38 - Динамика ИМТ за период стационарного лечения

степень ожирения	ИМТ до стационарного лечения	ИМТ после стационарного лечения	р
Женщины			
1-2-я (n=109)	33,7 [31,8; 36,2]	32,3 [30,3; 34,6]	<0,001*
3-я (n=74)	46,1 [43,0; 50,8]	44,3 [41,3; 48,6]	<0,001*
Мужчины			
степень ожирения	до стационарного лечения	после стационарного лечения	р
1-2-я (n=34)	34,7 [33,0; 37,6]	33,5 [30,1; 35,3]	<0,001*
3-я (n=52)	46,9 [43,2; 52,5]	43,9 [40,4; 50,1]	<0,001*

* - различия достигли статистически значимого уровня

FTO

Зависимости эффективности лечения от полиморфизма гена *FTO* не было выявлено ни у женщин (Таблица 39, Рисунок 15), ни у мужчин (Таблица 40, Рисунок 16).

Таблица 39 - Снижение массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у женщин

снижение массы тела	A/A (n=28)	A/T (n=105)	T/T (n=50)	р		
				A/A-A/T	A/A-T/T	A/T-T/T
в %	4,1 [5,3; 2,6]	4,2 [5,5; 3,1]	4,5 [5,7; 3,3]	0,598	0,387	0,516
в кг	3,8 [6,0; 3,2]	4,2 [6,1; 3,1]	4,6 [6,4; 3,3]	0,440	0,387	0,808

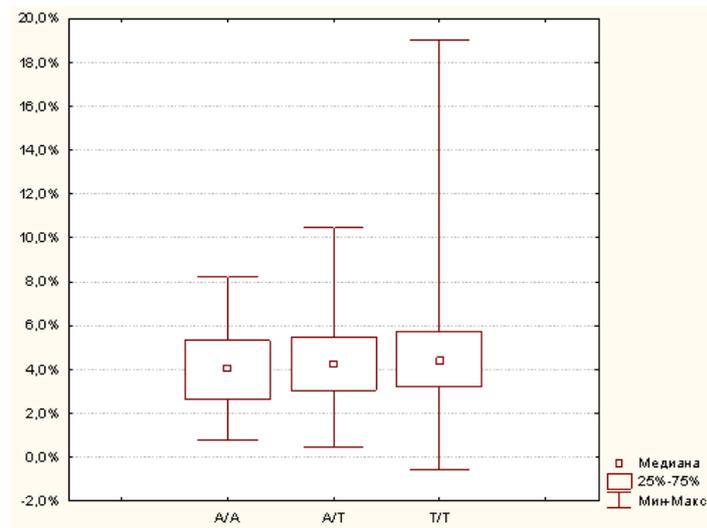


Рисунок 15 - Снижение массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у женщин

Таблица 40 - Снижение массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у мужчин

снижение массы тела	A/A (n=14)	A/T (n=48)	T/T (n=24)	p		
				A/A-A/T	A/A-T/T	A/T-T/T
в %	4,7 [5,0; 3,4]	4,8 [5,8; 3,7]	3,4 [5,7; 3,2]	0,452	0,772	0,245
в кг	5,5 [6,5; 3,8]	6,6 [8,0; 5,2]	4,5 [6,8; 4,0]	0,124	0,800	0,093

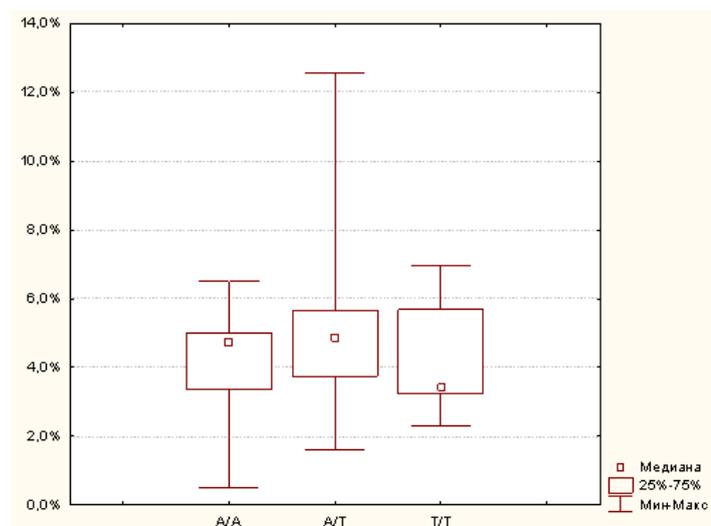


Рисунок 16 - Снижение массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* у мужчин

В то же время только у женщин с генотипом *T/T* отмечалась достоверная зависимость динамики показателей композиционного состава тела и основного обмена с динамикой ИМТ в процессе лечения (Таблица 41).

Таблица 41 - Корреляция динамики ИМТ с показателями динамики композиционного состава тела и основного обмена у женщин (только значимые)

показатели	R	p	r	p	r	p	p (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	A/A (n=28)		A/T (n=105)		T/T (n=50)		A/A- A/T	A/A- T/T	A/T- T/T
% жира (Δ)	0,24	0,228	-0,10	0,326	-0,57	<0,001*	0,131	0,007*	0,026 [#]
% мышечной массы (Δ)	0,00	0,988	0,04	0,684	0,57	<0,001*	0,867	0,012*	<0,001*
% жидкости (Δ)	-0,22	0,264	0,09	0,345	0,36	0,010*	0,170	0,019 [#]	0,110
Основной обмен (%)	0,08	0,812	-0,08	0,578	0,50	0,015*	0,996	0,665	0,001*

* корреляция статистически достоверна

- различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони ($p_{\text{крит}}=0,017$)

ADRB3

При проведении оценки ассоциации полиморфизма исследуемых генов с эффективностью терапии ожирения у женщин было выявлено большее снижение массы тела и ИМТ у больных с генотипом полиморфизма *rs4994 T/C* гена *ADRB3*, по сравнению с носителями генотипа *T/T* (Таблица 42, Рисунок 17).

Таблица 42 - Снижение массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* у женщин

снижение массы тела	<i>T/T</i> (n=152)	<i>T/C</i> (n=31)	<i>p</i>
в %	4,1 [3,0; 5,5]	5,0 [4,1; 5,6]	0,024*
в кг	4,0 [3,1; 6,0]	5,2 [4,1; 6,6]	0,020*

* - различия достигли статистически значимого уровня.

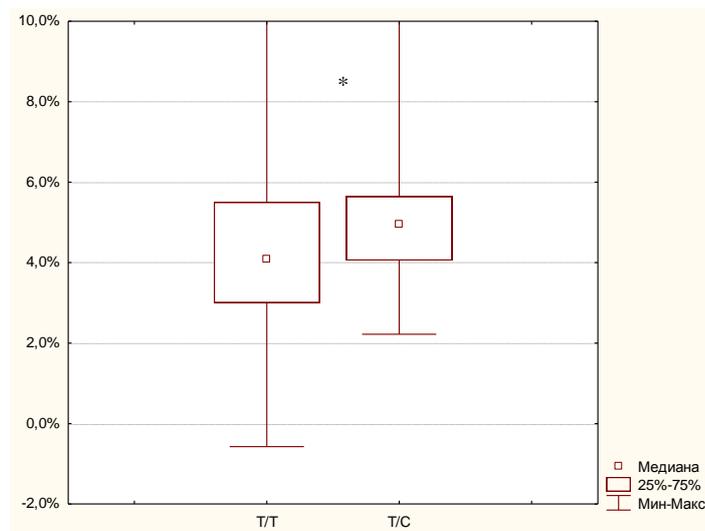


Рисунок 17 - Снижение массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* у женщин

У мужчин же более выраженная потеря массы тела отмечалась у носителей генотипа *T/T* (Таблица 43, Рисунок 18).

Таблица 43 - Снижение массы тела за период стационарного лечения, в зависимости от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* у мужчин

снижение массы тела	<i>T/T</i> (n=67)	<i>T/C</i> (n=9)	<i>p</i>
в %	4,8 [5,7; 3,6]	3,4 [5,2; 3,1]	0,049*
в кг	6,1 [8,0; 4,9]	6,0 [7,8; 3,2]	0,383

* - различия достигли статистически значимого уровня.

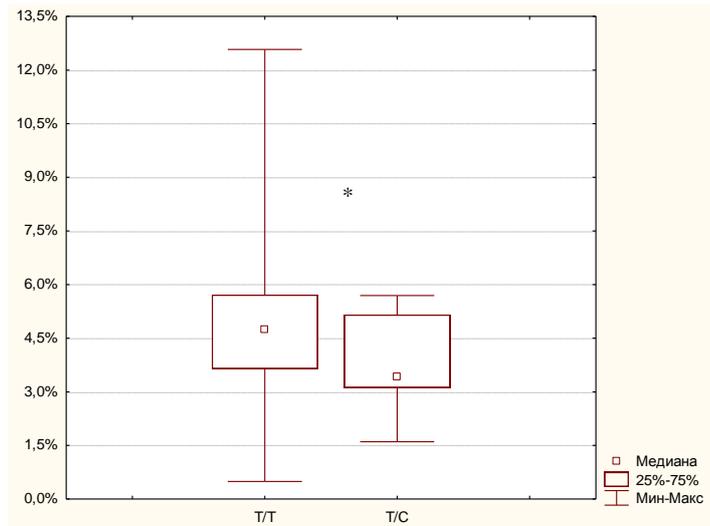


Рисунок 18 - Снижение массы тела за период стационарного лечения, в зависимости от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* у мужчин

MTHFR

При проведении оценки ассоциации полиморфизма исследуемых генов с эффективностью терапии ожирения у женщин не было выявлено зависимости динамики массы тела от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* (Таблица 44, Рисунок 19).

Таблица 44 - Динамика массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у женщин

динамика массы тела	C/C (n=94)	C/T (n=62)	T/T (n=27)	p		
				C/C- C/T	C/C- T/T	C/T- T/T
в %	-4,2 [-5,6; -3,0]	-4,1 [-5,5; -3,2]	-4,5 [-5,4; -3,8]	0,733	0,473	0,616
в кг	-4,4 [-6,2; -3,1]	-4,0 [-5,8; -3,2]	-4,1 [-6,8; -3,2]	0,648	0,620	0,440

* - различия достигли статистически значимого уровня.

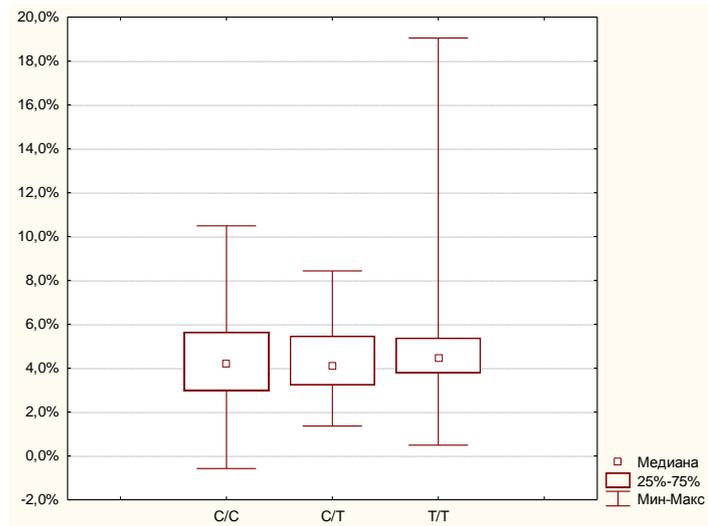


Рисунок 19 - Динамика ИМТ за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у женщин

Также в подгруппе женщин у носителей генотипа *C/T* была выявлена прямая корреляция динамики ИМТ с изменением доли жидкости в составе тела ($r=0,27$, $p=0,040$). Для носителей генотипа *C/C* и *T/T* подобной закономерности выявлено не было ($r=0,06$, $p=0,572$ и $r=-0,02$, $p=0,916$, соответственно).

У мужчин наименьшая эффективность при стационарном лечении наблюдалась с генотипом *C/T* *rs1801133* гена *MTHFR*, наибольшее – с генотипом *T/T*. Различия в подгруппах *C/T* и *T/T* могут считаться достоверными без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони (Таблица 45, Рисунок 20).

Таблица 45 - Динамика массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у мужчин

динамика массы тела	C/C (n=45)	C/T (n=29)	T/T (n=12)	p		
				C/C- C/T	C/C- T/T	C/T- T/T
в %	4,9[3,3; 5,6]	3,9 [3,0; 4,8]	5,6 [4,6; 7,4]	0,136	0,117	0,022 [#]
в кг	6,5 [4,1; 7,7]	5,6 [4,0; 6,5]	8,7 [5,6; 9,8]	0,221	0,094	0,034

- Различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони ($p_{\text{крит}}=0,017$)

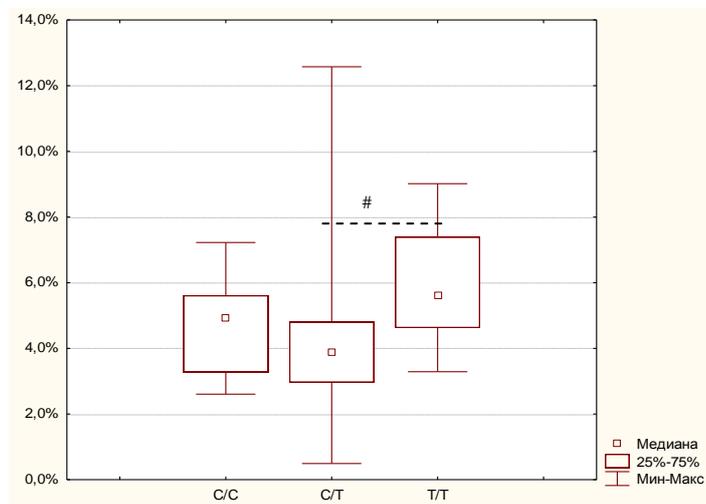


Рисунок 20 - Динамика ИМТ за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у мужчин

У носителей генотипа *T/T* в подгруппе мужчин была выявлена прямая корреляция динамики ИМТ с изменением доли жидкости и мышечной массы в составе тела. Для носителей генотипа *C/C* и *C/T* подобной закономерности выявлено не было (Таблица 46).

Таблица 46 - Корреляция динамики показателей состава тела с динамикой ИМТ в зависимости от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у мужчин

Показатели	<i>C/C</i> (n=45)		<i>C/T</i> (n=29)		<i>T/T</i> (n=12)	
	r	p	r	p	r	p
% мышечной массы (Δ)	0,03	0,885	0,34	0,158	0,74	0,037*
% жидкости (Δ)	-0,02	0,910	0,11	0,647	0,79	0,021*

* корреляция статистически достоверна

Таким образом, несмотря на более выраженное снижение массы тела у мужчин, носителей генотипа *T/T* происходит он в немалой степени за счет жидкости и мышечной массы. Следует отметить, что большее относительное количество жидкости до начала лечения также отмечалось у носителей данного генотипа.

PPARG

Зависимости эффективности лечения от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* не было выявлено ни у женщин (Таблица 47, Рисунок 21), ни у мужчин (Таблица 48, Рисунок 22).

Таблица 47 - Снижение массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* у женщин

снижение массы тела	<i>C/C</i> (n=116)	<i>C/G</i> (n=55)	<i>G/G</i> (n=12)	p		
				<i>C/C- C/G</i>	<i>C/C- G/G</i>	<i>C/G- G/G</i>
в %	4,4 [5,6; 3,0]	4,0 [5,6; 3,2]	4,3 [5,0; 3,4]	0,642	0,821	0,842
в кг	4,4 [6,4; 3,1]	4,1 [6,0; 3,2]	4,2 [5,5; 3,7]	0,905	0,763	0,980

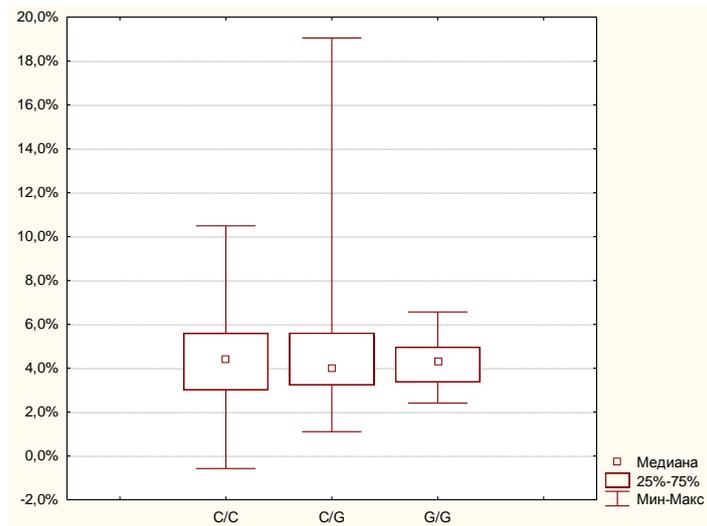


Рисунок 21 - Снижение массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* у женщин

Таблица 48 - Снижение массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* у мужчин

снижение массы тела	<i>C/C</i> (n=54)	<i>C/G</i> (n=31)	p
В %	4,6 [5,7; 3,3]	4,7 [5,2; 3,3]	0,894
В кг	6,0 [7,1; 4,5]	6,4 [8,0; 4,0]	0,638

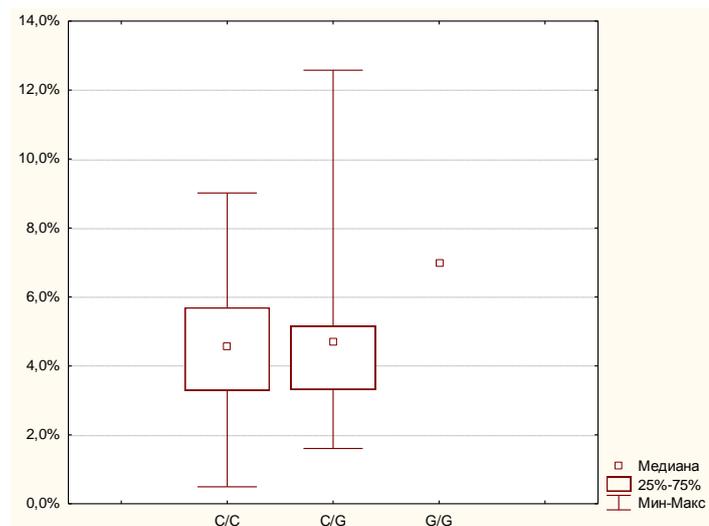


Рисунок 22 - Снижение массы тела за период стационарного лечения в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* у мужчин

Таким образом, у женщин более выраженная потеря массы тела при лечении ожирения отмечалась у носителей генотипа *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*, по сравнению с носителями генотипа *T/T*.

У мужчин более выраженная потеря массы тела при лечении ожирения у носителей генотипа *T/T* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*, по сравнению с носителями генотипа *T/C*. Наименьшая эффективность терапии наблюдалась у лиц с генотипом *C/T* полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR*, наибольшая – с генотипом *T/T* (различия в подгруппах *C/T* и *T/T* могут считаться достоверными без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони), но у носителей этого генотипа редукция массы тела происходила, в значительной степени, за счет жидкости и мышечной массы.

3.9 Оценка эффективности персонализированной терапии

Оценка эффективности персонализированной диетотерапии проводилась у 164 больных из основной группы на основании сравнения степени редукции массы тела в домашних условиях с использованием персонализированного рациона питания и стандартных вариантов диеты, применяемых на госпитальном этапе.

Выбор варианта диеты проводился на основании показателей энерготрат покоя, результатов генетического анализа, а также корреляционного анализа полученных результатов. Калорийность персонализированного рациона питания вычисляли отдельно для каждого пациента, учитывали результаты исследования уровня основного обмена, пользовались коэффициентом физической активности 1,4, что соответствует низкой физической активности, далее вычитали 500 из суточной калорийности [25].

Проведенный нами корреляционный анализ показал, что женщины носители аллеля *A* гена *FTO* имели наименьшую скорость окисления жиров, по сравнению с носителями других генотипов. А повышенное потребление белка, жира и НЖК в рационе питания женщин, носителей аллеля *A* гена *FTO*, имело большее влияние на ИМТ. Эти результаты позволили рекомендовать женщинам, носителям аллеля *A* гена *FTO* низкожировой вариант диеты с долей белков в рационе 14-16%, жиров 23-26%, углеводов 60-62%, от суточной калорийности рациона питания.

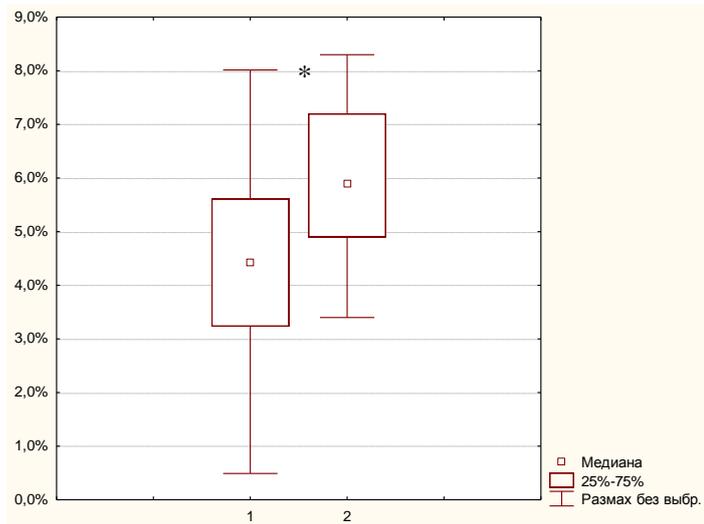
Пример дневного низкожирового рациона, энергетической ценностью 1500 ккал/сут. (белков 52,5-60 гр., жиров 38,3-43,3 гр., углеводов 225,0-232,5 гр.) для носителей аллеля *A* гена *FTO* в таблице 49.

Таблица 49 - Пример дневного низкожирового рациона с долей белков в рационе 14-16%, для женщин, носителей аллеля *A* гена *FTO*

прием пищи	наименование блюда	выход, г	белки, г	жиры, г	угл., г	хол., мг	ПВ, г	Ккал.,г
завтрак	овсяная каша на воде	300,0	9,0	5,28	45,00	0	0	264,00
завтрак	Курага	50,0	2,6	0,15	25,50	0	9,00	116,00
ланч	яблоко печеное	200,0	0,53	0,53	23,92	0	0	101,94
обед	котлеты куриные	60,0	9,72	7,89	4,61	33,55	0,27	128,59
обед	капуста брокколи отварная	200,0	5,64	0,74	8,08	0	5,20	68,00
обед	оливковое масло нерафинированное	10,0	0	9,98	0	0	0	89,80
обед	хлеб зерновой	50,0	3,0	0,70	22,55	0	0	114,00
полдник	Груша	200,0	0,8	0,60	20,60	0	5,60	94,00
ужин	дорадо отварная	80,0	12,84	0,96	0	64,00	0	72,00
ужин	свежие овощи	300,0	2,67	0,33	9,33	0	3,58	53,33
ужин	оливковое масло нерафинированное	10,0	0	9,98	0	0	0	89,80
обед	рис отварной рассыпчатый	150,0	9,41	3,59	64,80	0	0	335,73
всего	---	1 610,0	56,71	40,73	224,39	97,55	23,65	1 527,19

Оценка эффективности предложенного рациона проводилась на основании анализа результатов диетотерапии 126 женщин, соблюдавших данные рекомендации, носителей аллеля *A* гена *FTO*.

Была выявлена более выраженная редукция массы тела при использовании персонализированной диеты, составившая 5,8 [3,2; 5,6]%, по сравнению со стандартными рационами питания 4,4 [4,94 7,2] %, $p < 0,001$ (Рисунок 23).



* различия достигли статистически значимого уровня

Рисунок 23 - Снижение массы тела при использовании стандартной низкокалорийной (1) и персонализированной диеты (2) у женщин, носителей аллеля *A* гена *FTO*

Анализ результатов проведенного нами исследования позволил рекомендовать женщинам, носителям генотипа *T/T* гена *MTHFR* низкожировой вариант диеты, без дополнительного ограничения белка. Однако в данной выборке у всех 19 женщин, носителей генотипа *T/T* гена *MTHFR* также отмечалось и наличие аллеля *A* гена *FTO*, т.е. им был показан вышеописанный низкожировой вариант диеты с долей белка в рационе 14-16%.

Для мужчин, носителей генотипа *A/A* гена *FTO* установлено, что они имели меньшую скорость окисления жиров, по сравнению с носителями других генотипов. Также для них повышенное потребление жира и НЖК имеет большее влияние на ИМТ, по сравнению с носителями генотипа *A/T*, а у мужчин носителей генотипа *C/T* гена *MTHFR* отмечается большее влияние на ИМТ повышенного потребления холестерина в рационе. При анализе корреляции представленности аллеля *T* гена *MTHFR* с показателями основного обмена отмечалась статистически достоверная слабая обратная корреляция представленности аллеля *T* гена *MTHFR* и уровня окисления белков у мужчин. Эти данные позволили рекомендовать таким пациентам

низкожировой вариант диеты, с ограничением белка до 10-12%, где жиров 24-26%, а углеводов 61-63% от суточной калорийности.

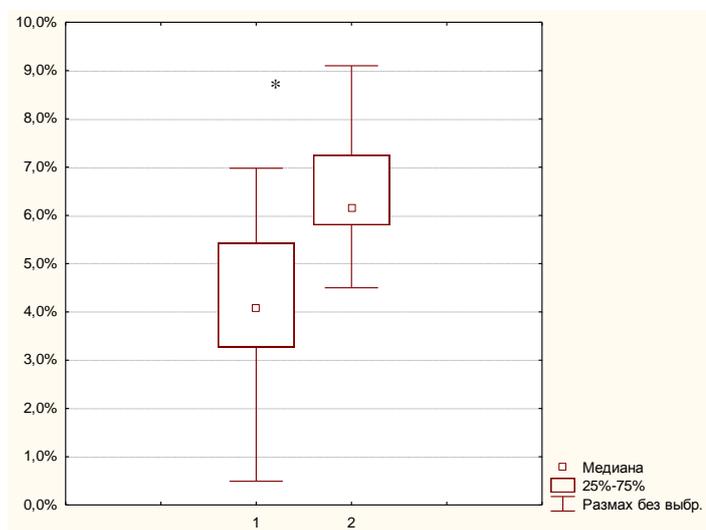
Пример данного рациона, калорийностью 2250 ккал в сутки (белков 56,25-67,5 гр., жиров 60-65 гр., углеводов 343,1-354,3 гр.,) представлен в таблице 50.

Таблица 50 - Пример низкожирового варианта диеты, калорийностью 2250 ккал в сутки, с ограничением белка до 10-12% для мужчин, носителей генотипа А/А гена *FTO* и генотипа С/Т гена *MTHFR*

прием пищи	Блюдо	выход, г	белки, г	жиры, г	угл., г	хол., мг	ПВ, г	Ккал., г
завтрак	пудинг рисовый с яблоками запечённый	300,00	4,86	12,76	76,18	103,42	3,57	439,53
ланч	Зефир	90,00	0,72	0,09	71,82	0	0	293,40
обед	котлета запеченная	120,00	17,88	12,43	10,53	70,99	0,49	225,51
обед	вермишель отварная с маслом	250,00	6,15	7,51	57,51	10,63	0	322,23
обед	салат из помидоров свежих с перцем сладким с растительным маслом	300,00	3,38	12,30	12,15	11,25	4,15	172,12
полдник	фруктовый салат горячий	300,00	2,02	0,71	44,79	0	5,32	203,93
ужин	кальмары отварные	150,00	22,25	4,30	3,00	127,50	0	139,70
ужин	винегрет	300,00	4,88	5,15	29,05	0	6,25	185,77
ужин	оливковое масло нерафинированное	5,00	0	4,99	0	0	0	44,90
обед	хлеб ржаной грубого помола	100,00	5,50	1,30	42,60	0	0	204,10
всего	---	1 915,0	67,64	61,54	347,63	323,79	19,78	2 231,2

Оценка эффективности предложенного рациона проводилась на основании анализа результатов диетотерапии 28 мужчин, соблюдавших данные рекомендации, 9 из которых являлись носителями генотипа *A/A* гена *FTO*, 12 имели генотип *C/T* гена *MTHFR* и у 7 наблюдалась комбинация этих генотипов.

Была выявлена более выраженная редукция массы тела при использовании персонализированной диеты, составившая 6,2 [3,8; 7,3]%, по сравнению с 4,1 [3,3 5,4] %, $p < 0,001$ (Рисунок 24).



* различия достигли статистически значимого уровня

Рисунок 24 - Снижение массы тела при использовании стандартной низкокалорийной (1) и персонализированной диеты (2) у мужчин, носителей генотипа *A/A* гена *FTO* и генотипа *C/T* гена *MTHFR*

Результаты терапии, проведенной на госпитальном этапе, показали, что у мужчин, носителей генотипа *T/T* гена *MTHFR*, при использовании стандартной низкокалорийной диеты снижение массы тела происходило преимущественно за счет жидкости и мышечной массы, а также у мужчин, носителей данного генотипа повышенное потребление жира и ПНЖК имеет большее влияние на ИМТ, по сравнению с носителями генотипа *C/C*.

Вследствие этого подобным пациентам был рекомендован низкожировой вариант диеты с содержанием белков 19-21%, жиров 24-26%, углеводов 55-57%.

Пример данного рациона, калорийностью 2250 ккал в сутки (белков 101-112,5гр., жиров 60-65 гр., углеводов 310-321гр.) представлен в таблице 51.

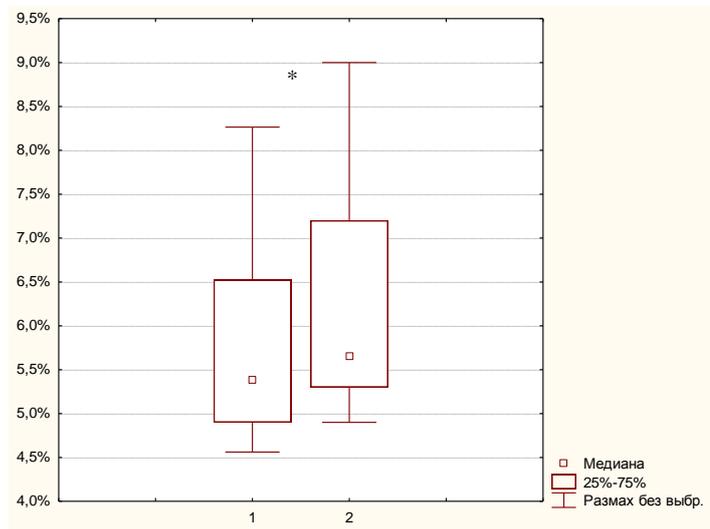
Таблица 51 - Пример низкожирового варианта диеты с калорийностью 2250 ккал в сутки, с содержанием белка 19-21% для мужчин, носителей генотипа T/T гена MTHFR

прием пищи	блюдо	выход, г	белки, г	жиры, г	угл., г	хол., мг	ПВ, г	Ккал., г
завтрак	каша пшенная	300,00	17,48	18,56	91,17	0	0	550,99
завтрак	маасдам	50,00	14,50	8,50	0	50,00	0	135,00
завтрак	хлеб зерновой	70,00	6,02	0,98	31,57	0	0	159,60
завтрак	Огурец	200,00	1,60	0,20	5,00	0	2,00	28,00
ланч	Курага	80,00	4,16	0,24	40,80	0	14,40	185,60
обед	вермишель отварная с маслом	270,00	8,80	5,95	56,71	11,48	0	315,16
обед	говядина отварная	100,00	22,12	6,52	0	65,00	0	157,00
обед	овощи на пару	300,00	5,67	3,60	14,25	0	5,30	114,87
обед	хлеб зерновой	50,00	4,30	0,70	22,55	0	0	114,00
полдник	мандарин	200,00	1,60	0,40	15,00	0	3,80	76,00
ужин	котлеты из минтая	90,00	12,38	6,01	8,28	53,40	0,51	137,04
ужин	фасоль стручковая на пару	300,00	9,16	11,06	11,16	0	0	190,60
ужин	хлеб зерновой	50,00	4,30	0,70	22,55	0	0	114,00
всего	---	2 060,00	112,09	63,42	319,04	179,88	26,01	2 277,86

Также этим больным предписывалась ежедневная физическая нагрузка, представляющая собой дозированную ходьбу при ожирении: III степень – очень медленная – от 60 до 70 шагов/мин (от 2 до 3 км/ч), медленная – от 70 до 90 шагов/мин (от 2 до 3 км/ч); II-I степени – средняя – от 90 до 120 шагов/мин (от 4 до 5,6 км/ч), быстрая – от 120 до 140 шагов/мин (от 5,6 до 6,4 км/ч), очень быстрая – более 140 шагов/мин в течение 30 минут ежедневно [35, 36].

Оценка эффективности предложенного рациона проводилась на основании анализа результатов диетотерапии у 10 мужчин, соблюдавших данные рекомендации.

Отмечалось статистически достоверно большая эффективность персонализированной диеты. Редукция массы тела при использовании персонализированной диеты, составила 6,7 [5,3; 7,2]% по сравнению с 5,4 [4,9 6,5] %, $p=0,027$ (Рисунок 25).



* различия достигли статистически значимого уровня

Рисунок 25 - Снижение массы тела при использовании стандартной низкокалорийной (1) и персонализированной диеты (2) у мужчин, носителей генотипа *T/T* гена *MTHFR*

Корреляционный анализ продемонстрировал, что при применении персонализированной диетотерапии снижение массы тела за счет жидкости и мышечной массы происходит оно в меньшей степени, чем с использованием стандартных диет (Таблица 52).

Таблица 52 - Корреляция динамики показателей состава тела с динамикой ИМТ у мужчин, носителей генотипа *T/T* гена *MTHFR* при использовании стандартного низкокалорийного и персонализированного рациона

показатели	стандартный низкокалорийный рацион		персонализированный рацион	
	г	Р	г	р
% мышечной массы (Δ)	0,71	0,039*	0,16	0,764
% жидкости (Δ)	0,69	0,034*	0,11	0,829

* корреляция статистически достоверна

Таким образом, проведенное исследование подтвердило эффективность разработанных персонализированных рационов.

Обсуждение

Проблема ожирения в настоящее время остается актуальной и значимость ее все возрастает. Это связано как с высокой распространенностью заболевания, так и с его тяжелыми осложнениями. Огромный вклад в повышение распространенности ожирения вносит изменившийся характер образа жизни и питания, но значимыми предикторами развития заболевания остаются генетические факторы [97, 174, 197, 124].

Нерешенным и вызывающим научный интерес является вопрос о распознавании генов-кандидатов, которые могут иметь влияние на энергетический метаболизм в целом, и, как следствие, на развитие ожирения и избыточной массы тела [34, 91, 94].

Генетическое тестирование может составлять основу профилактики ожирения, а также существенно повысить эффективность его лечения. Но для разработки максимально персонализированной терапии не достаточно учитывать только генетическую предрасположенность, важны также морфологические и метаболические особенности организма. Однако подобные выводы требуют проведения многочисленных исследований, которые должны осуществляться на различных выборках [31].

Очень важно выявлять предрасположенность к развитию тех или иных заболеваний до обнаружения клинических признаков, что может помочь в предотвращении различных заболеваний и их осложнений. В этом, безусловно, помогает генетическая диагностика. Учитывая результаты генетических исследований, возможно применение персонализированных рационов питания, опираясь на данные генетической изменчивости [5, 6, 20]. Существует большое разнообразие генов, которые имеют влияние на основной обмен и принимают участие в развитии ожирения. Однако сам механизм и степень влияния полиморфизмов генов на энергетический баланс до конца не исследован. По причине отсутствия исследований в данной области является актуальным вопрос изучения связи полиморфизмов генов с развитием ожирения и разработки максимально персонализированных

рационов питания для повышения эффективности лечения ожирения.

Это и определило цель нашего исследования: разработка и оценка эффективности диетотерапии у больных с различным полиморфизмом генов *FTO*, *PPARG*, *ADRB3*, *MTHFR*.

Наше исследование доказывает, что носители аллеля *A* гена *FTO* имеют повышенный риск развития ожирения ОШ=2,49 [1,71; 3,63]. Ассоциации полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* со степенью ожирения нами не выявлено. Эти данные совпадают с результатами популяционных исследований, в которых также аллель *A* ассоциирован с большей массой тела, чем аллель *T*. Учеными установлено, что носители защитного аллеля *T* имеют более высокий уровень липолитической активности адипоцитов, и, как следствие, имеют достоверно меньшее количество жировой массы.

Ни в подгруппе женщин, ни в подгруппе мужчин нами не было выявлено зависимости ИМТ, ИТБ от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*. Не отмечалось также связи этих показателей с представленностью и/или наличием в генотипе аллеля риска (*A*).

По результатам нашего исследования было выявлено, что доля жировой массы, как у женщин, так и у мужчин увеличивается с повышением представленности аллеля *A* в генотипе, но различия между группами не достигли статистически значимого уровня. Также отмечается обратная корреляция представленности аллеля *A* со скоростью окисления жиров.

Нами не была выявлена взаимосвязь показателей углеводного и липидного обмена с ИМТ в зависимости от полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*. Но у женщин можно отметить наличие обратной корреляции уровня ЛПВП у носителей генотипов *A/A* и *A/T*, при этом сила корреляции снижается с уменьшением представленности аллеля *A* в генотипе (для *A/A* $r=-0,49$, $p=0,009$; для *A/T* $r=-0,20$ $p=0,046$ и для *T/T* $r=-0,21$, $p=0,150$). У мужчин достоверные корреляции этих показателей выявлены не были.

Сравнение корреляций показателей ИМТ и КФА выявило наличие статистически достоверной прямой корреляции КФА с долей мышечной

ткани, определяемой на биоимпедансометрии у женщин с генотипом *A/A* гена *FTO*, в то же время у больных с генотипами *A/T* и *T/T* значимых корреляций выявлено не было.

При анализе значения отклонения употребления нутриентов от рекомендованных норм для развития избыточной массы тела и ожирения у женщин можно отметить влияние на ИМТ повышенного употребления жира, НЖК и белка у лиц с наличием аллеля *A* в генотипе. У мужчин, носителей генотипа *A/A* было выявлено, что большее потребление общих жиров и НЖК отличается статистически достоверно большим влиянием на ИМТ, по сравнению с генотипом *A/T*. Также наблюдалось нарастание влияния употребления количества пищевых волокон на увеличение ИМТ с повышением представленности в генотипе аллеля *A*.

В нашем исследовании зависимости эффективности лечения от полиморфизма гена *FTO* не было выявлено ни у женщин, ни у мужчин. Литературные данные, освещающие этот вопрос противоречивы. Некоторые исследования утверждают, что носители генотипа *A/A* снижают массу тела быстрее, чем носители других полиморфизмов [122, 162], в то же время другие сообщают, что большее снижение массы тела обнаружено у носителей генотипов *A/T* и *T/T*, по сравнению с носителями генотипа *A/A*. Есть и такие данные, в которых не установлено зависимости эффективности лечения ожирения от полиморфизмов гена *FTO* [141].

Ассоциации аллелей и генотипов *rs4994* гена *ADRB3* с вероятностью развития ожирения и со степенью ожирения не выявлено [14].

Результаты исследований, описанных в литературе, неоднозначны. Ряд авторов отмечают связь аллеля *C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* с ожирением [7,54,56], другие же не находят подобной зависимости [30,166].

При оценке показателей основного обмена отмечалась достоверно меньшая скорость окисления жиров у мужчин с генотипом *T/C* (14,0 [0,0;

20,0]%) по сравнению с носителями генотипа *T/T* (31,0 [0,0; 52,0]%), $p=0,041$. Снижение скорости липолиза и, как следствие, повышение накопления жиров в белой жировой ткани может происходить по причине уменьшения активности *ADRB3*, а это, безусловно, может способствовать развитию ожирения и избыточной массы тела [14, 158].

При оценке связи полиморфизмов гена *ADRB3* с биохимическими показателями крови установлено, что у мужчин генотип *T/C* сопряжен со статистически более высокой, по сравнению с носителями генотипа *T/T*, концентрацией уровня глюкозы крови (5,5 [4,8; 6,0] против 4,9 [4,5; 5,2], $p=0,026$), холестерина (5,6 [4,4; 6,8] против 4,7 [3,9; 5,5], $p=0,032$) и ЛПНП (3,9 [3,2; 3,9] против 3,6 [2,9; 3,8], $p=0,35$). Подобная тенденция отмечалась и в группе женщин, однако в этом случае различия не достигли статистически значимого уровня. Полученные данные согласуются с аналогичными исследованиями, свидетельствующими о том, что у носителей мутантного аллеля нарушения углеводного обмена начинались раньше, по сравнению с носителями полиморфизма *T/T rs4994* гена *ADRB3* [99].

В группе мужчин с генотипом *T/C* наблюдалось повышение уровня ЛПНП по мере нарастания ИМТ ($r=0,77$, $p=0,003$). У больных с генотипом *T/T* корреляция этих показателей отсутствовала.

У женщин мы не выявили особенностей в фактическом питании в зависимости от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*. У мужчин же с генотипом *T/C* наблюдалось большее содержание холестерина в фактическом питании. Отличие от рекомендованных норм у них составило 83,0 [43,1; 234,9]%, против 26,6 [0,0; 102,4]% у пациентов с генотипом *T/T*, различия достигли статистически значимого уровня ($p=0,024$). Однако корреляции ИМТ с отклонением уровня фактического питания от рекомендованных норм в зависимости от полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* достоверно не различались ни у женщин, ни у мужчин.

При проведении оценки ассоциации полиморфизма исследуемых генов с эффективностью терапии ожирения у женщин было выявлено большее

снижение массы тела и ИМТ у больных с генотипом *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*. У мужчин же более выраженная потеря массы тела отмечалась у носителей генотипа *T/T*.

Ассоциации аллелей и генотипов *rs1801133* гена *MTHFR* с вероятностью развития ожирения не выявлено. Не было выявлено и ассоциации полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* со степенью ожирения.

И у женщин, и у мужчин отмечалось большее относительное количество жидкости в составе тела у носителей генотипа *T/T*, по сравнению с генотипами *C/T* и *C/C*, различия с которыми находились на уровне статистической тенденции.

В подгруппе женщин наименьший уровень окисления белков выявлен при генотипе *T/T rs1801133* гена *MTHFR* (11,0 [8,0; 15,0] %), наибольший – у генотипа *C/C* (14,0 [11,0; 16,0]%). У мужчин же наблюдалась обратная картина: при генотипе *C/C* уровень окисления белков достигал 14,5 [9,0; 16,0]%, при генотипе *T/T* - 17,0 [15,0; 25,0]%. При анализе корреляции представленности аллелей риска изучаемых генов с показателями основного обмена отмечалась статистически достоверная слабая прямая корреляция представленности аллеля *T* гена *MTHFR* и уровня окисления белков у женщин, а также статистически достоверная слабая обратная корреляция представленности этого аллеля и уровня окисления белков у мужчин. Зависимости корреляции представленности аллелей риска в генотипе других изучаемых генов и показателей основного обмена выявлено не было.

В подгруппе мужчин была выявлена статистическая тенденция к снижению уровня ЛПНП у носителей генотипа *T/T*, по сравнению с носителями генотипа *C/T*. Также у мужчин, носителей генотипа *T/T*, была обнаружена прямая корреляция ИМТ с уровнем триглицеридов сыворотки крови ($r=0,79$, $p=0,021$). Для генотипов *C/C* и *C/T* подобная зависимость не отмечалась ($r=0,17$, $p=0,399$ и $r=-30$, $p=0,219$, соответственно).

При анализе фактического питания у женщин было установлено, что повышенное употребление общего жира и ПНЖК имеет существенно большее

влияние на ИМТ у больных с генотипом *T/T* гена *MTHFR*. А мужчины, носители гетерозиготы, имеют в рационе питания большее количество холестерина. Данный факт имеет существенное влияние на ИМТ, по сравнению с носителями генотипа *C/C* ($r=0,71$ и $r=0,16$, соответственно, $p_{\text{межгрупповое}}=0,028$). В этом случае отсутствие достоверных корреляций у носителей генотипа *T/T* может быть связано с небольшим объемом этой подгруппы. Таким образом, при разработке диетотерапии для носителей генотипа *T/T rs1801133* гена *MTHFR* страдающих ожирением следует уделять особое внимание ограничению общих жиров.

При проведении оценки ассоциации полиморфизма исследуемых генов с эффективностью терапии ожирения у женщин не было выявлено зависимости динамики массы тела от полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR*. В подгруппе женщин у носителей генотипа *C/T* была выявлена прямая корреляция динамики ИМТ с изменением доли жидкости в составе тела ($r=0,27$, $p=0,040$). Для носителей генотипа *C/C* и *T/T* подобной закономерности выявлено не было. У мужчин наименьшая эффективность при стационарном лечении наблюдалась с генотипом *C/T rs1801133* гена *MTHFR*, наибольшее – с генотипом *T/T*. Различия в подгруппах *C/T* и *T/T* находятся на уровне статической тенденции. У носителей генотипа *T/T* в подгруппе мужчин была выявлена прямая корреляция динамики ИМТ с изменением доли жидкости и мышечной массы в составе тела. Для носителей генотипа *C/C* и *C/T* подобной закономерности выявлено не было. Таким образом, выраженное снижение массы тела у мужчин, носителей генотипа *T/T*, происходит в большей степени за счет жидкости и мышечной массы. Следует отметить, что большее относительное количество жидкости до начала лечения также отмечалось у носителей данного генотипа. Возможно, определенный генотип этого гена играет роль в способности тканей организма задерживать жидкость.

Ассоциации полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* ни с вероятностью развития ожирения, ни со степенью ожирения нами выявлено не было.

Нами не было выявлено и зависимости ИМТ, ИБТ, состава тела от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG*. Не отмечалось также связи этих показателей с представленностью и/или наличием в генотипе аллеля риска (С).

У женщин, носителей генотипа С/С полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* наблюдалась более низкая скорость окисления жиров, по сравнению с другими вариантами генотипов. При этом различия с носителями гетерозиготы достигли уровня статистической тенденции (13,5 [0,0; 39,0]% против 31,0 [15,0; 42,0]%, $p=0,019$). Уровень данного показателя у носителей генотипа G/G составил 26,5 [14,0; 26,5]% и его различия с другими вариантами не достигали и уровня тенденции ($p>0,05$). Других зависимостей показателей основного обмена от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG* выявлено не было.

Нами не была выявлена взаимосвязь показателей углеводного и липидного обмена с ИМТ, в зависимости от полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG*. Но можно отметить наличие прямой, умеренной корреляции уровня холестерина и ЛПВП с ИМТ только у женщин, носителей генотипа С/G. В нескольких работах показана зависимость носительства аллеля G с наименьшим уровнем триглицеридов [72] и общего холестерина, наиболее высоким уровнем липопротеинов высокой плотности [106], а также с наиболее низкими цифрами артериального давления [84]. В то время как в других исследованиях аллель G ассоциировался с высоким уровнем липопротеинов низкой плотности [14, 98], низким уровнем липопротеинов высокой плотности и наиболее высокими цифрами диастолического артериального давления у пациентов с избыточной массой тела [14, 169].

При оценке фактического питания и в группе мужчин, и в группе женщин, выявлена только взаимосвязь превышения употребления витамина С и ИМТ у носителей генотипа С/G по сравнению с носителями гомозиготы С/С.

Проведенное экспериментальное исследование подтвердило эффективность разработанных персонализированных рационов. У женщин, носителей аллеля А гена *FTO*, мужчин, носителей генотипа А/А гена *FTO* и

аллеля *T* гена *MTHFR* отмечалась статистически большая редукция массы тела, по сравнению с периодом использования стандартной низкокалорийной диеты. Также результаты терапии, проведенной на госпитальном этапе у мужчин, носителей генотипа *T/T* гена *MTHFR*, показали, что при использовании стандартной низкокалорийной диеты вес снижается в большей степени за счет жидкости и мышечной массы, однако при использовании персонализированных рационов питания подобной тенденции не отмечалось.

Выводы

1. Установлена дифференцированная роль отдельных полиморфизмов генов в формировании ожирения. В частности, выявлена прямая корреляция развития ожирения с аллелем *A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*. Наибольший риск развития ожирения отмечен у носителей гомозигот по аллелю *A* (ОШ=5,98 [1,76; 20,38]). Ассоциации аллелей и генотипов *rs4994* гена *ADRB3*, *rs1801133* гена *MTHFR* и *rs1801282* гена *PPARG* с вероятностью развития и степенью ожирения не отмечено.

2. На основании изучения особенностей композиционного состава тела установлено, что большее количество общей жидкости имеют носители генотипа *T/T* (женщины и мужчины) полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR*, по сравнению с носителями других полиморфизмов.

3. Впервые выявлены генетически обусловленные различия скорости окисления основных субстратов при оценке показателей энерготрат покоя, так наименьшую скорость окисления жиров имеют женщины с генотипом *A/A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*, по сравнению с носителями генотипа *T/T*; мужчины с генотипом *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3*, по сравнению с носителями генотипа *T/T*; женщины с генотипом *C/C* полиморфизма *rs1801282* гена *PPARG*, по сравнению с носителями генотипа *C/G*.

4. Показано, что носительство генотипа *T/C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* у мужчин характеризуется более высоким уровнем глюкозы крови (5,5 [4,8; 6,0] против 4,9 [4,5; 5,2] ммоль/л, $p=0,026$), уровнем холестерина (5,6 [4,4; 6,8] против 4,7 [3,9; 5,5] ммоль/л, $p=0,032$) и ЛПНП (3,9 [3,2; 3,9] против 3,6 [2,9; 3,8] ммоль/л, $p=0,035$), по сравнению с носителями генотипа *T/T*. У женщин подобная зависимость не отмечается.

5. Впервые установлены гендерные различия в развитии ожирения. Так, для женщин, носителей аллеля *A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* более существенное влияние на ИМТ тела имеет превышение рекомендованного уровня потребления белка, жира и НЖК. В то время как для мужчин - только жира и НЖК.

Показано, что важную роль в увеличении ИМТ играет повышенное употребление жира и ПНЖК у женщин с генотипом *T/T*, а у мужчин с генотипом *C/T* полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR*.

6. В целях персонализации рационов питания для больных ожирением, разработана система выбора их компонентного состава, в зависимости от полиморфизмов генов. Доказано, что предложенная система питания наиболее эффективна в лечении ожирения, по сравнению с использованием стандартных диет.

Практические рекомендации

1. Для прогнозирования развития ожирения, оптимизации терапии и профилактики сопутствующей патологии следует рекомендовать проведение молекулярно-генетических исследований по определению полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO*, *rs4994* гена *ADRB3*, *rs1801133* гена *MTHFR* и *rs1801282* гена *PPARG*.

2. Носителям аллеля *C* полиморфизма *rs4994* гена *ADRB3* рекомендуется проводить регулярный контроль уровня общего холестерина.

3. При разработке диеты для женщин, носителей аллеля *A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* необходимо ограничение потребления общего жира до 23-26%, с содержанием белка не более 16%, НЖК не более 10% от суточной калорийности.

Для женщин, носителей генотипа *T/T* полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* необходимо ограничение потребления общего жира до 24-26% и долей ПНЖК 6-10% от суточной калорийности.

4. При разработке диеты для мужчин, носителей генотипа *A/A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* и генотипа *C/T* *rs1801133* гена *MTHFR*, необходимо ограничение потребления общего жира до 24-26%, с содержанием доли белка 10-12% и НЖК не более 10% от суточной калорийности.

5. Для мужчин, носителей генотипа *T/T* *rs1801133* гена *MTHFR* необходимо ограничение потребления общего жира до 24-26% с содержанием доли белка 20% в суточном рационе питания. Также лицам с подобным генотипом следует следить за наличием регулярной адекватной физической нагрузки.

Список сокращений

- АД – артериальное давление
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ЖК – жирные кислоты
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
- НЖК – насыщенные жирные кислоты
- ОБ – объем бедер
- ОТ – окружность талии
- ОШ – отношение шансов
- ПВ – пищевые волокна
- СД – сахарный диабет
- ТГ – триглицериды
- ТЭП - тепловой эффект пищи
- ХС – холестерин
- цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

Список литературы

1. Александров, А. А. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков: методическое пособие / А. А. Александров, В. А. Петеркова, О. В. Васюкова [и др.]. – М., 2015. – С. 13–14.
2. Аничков, Н. М. Патофизиология обмена веществ / Н. М. Аничков, А. В. Дергунов, В. Н. Цыган [и др.]. – М., 2013. – С. 26–30.
3. Баранов, В. Г. Ожирение (причины, проявления, осложнения, предупреждение, лечение) / В. Г. Баранов. – М. : Знание, 1972. –С. 32.
4. Баранов, В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов. – СПб., 2009. – С. 527.
5. Баранов, В. С. Генетика и эпигенетика дисплазий соединительной ткани В.С. Баранов / В. С. Баранов // Педиатрия. – 2013. –Т. 92, № 4. – С. 19–26.
6. Баранов, В. С. Экологическая генетика, репродуктивное здоровье и предиктивная медицина / В. С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – № 1. – С. 14–19.
7. Батурин, А. К. Изучение ассоциации полиморфизма RS5219 гена KCNJ11 с ожирением и риском развития сахарного диабета 2 типа у жителей московского региона / А. К. Батурин, Е. Ю. Сорокина, А. В. Погожева [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 2. – С. 4–19.
8. Батурин, А. К. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Trp64Arg гена ADRB3) у населения России / А. К. Батурин, Е. Ю. Сорокина, А. В. Погожева [и др.] // Вопросы питания. – 2014. – № 2. – С. 35–41.
9. Батурин, А. К. Генетические подходы к персонализации питания / А. К. Батурин, Е. Ю. Сорокина, А. В. Погожева [и др.] // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81 (6). – С. 4–11.
10. Батурин, А. К. Изучение полиморфизма rs 9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением / А. К. Батурин [и др.] // Вопросы питания. – 2011.– Т. 80, № 3. – С. 13–17.

11. Беловол, А. Н. Роль полиморфизма гена α -рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, в развитии метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии / А. Н. Беловол, О. Н. Ковалев, С. В. Виноградова // Журн. АМН України. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 205–224.
12. Бирюкова Е. В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.03 / Бирюкова Елена Валерьевна. – М., 2009. – С. 314.
13. Бочков, Н. П. Медицинская генетика / Н. П. Бочков. – М. : ГЭОТАР МЕД, 2004. – С. 480.
14. Бородина, С. В. Генетические предикторы развития ожирения / С. В. Бородина, К. М. Гаппарова, З. М. Зайнудинов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2016. – № 13 (2). – С. 7–13.
15. Бутрова, С. А. Лечение ожирения (рекомендации для врачей) / С. А. Бутрова. – М., 2000. – С. 21.
16. Бутрова, С. А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении / С. А. Бутрова // Лечащий врач. – 1999. – № 7.
17. Бутрова, С. А. Терапия ожирения / С. А. Бутрова // Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 378–405.
18. Викулова, О. К. Генетические факторы в развитии хронической болезни почек при сахарном диабете / О. К. Викулова, А. В. Железнякова, Н. О. Лебедева [и др.] // Генетика. – 2017. – Т. 53, № 4. – С. 411–425.
19. Гауптман, Дж. Б. Первые исследования на людях с новым ингибитором желудочно-кишечного тракта липазы Ro 18-0647 (тетрагидролипостатин)/ Дж. Б. Гауптман, Ф. С. Жене, Д. Хартманн // Am. J. Clin. Nutr. – 1992. – № 55 (1 Suppl.). – С. 309–313.
20. Гинтер, Е. К. Наследственные болезни в российских популяциях / Е. К. Гинтер, Р. В. Зинченко // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 206–125.

21. Дзгоева, Ф. Х. Диетотерапия ожирения: от снижения массы тела до коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний / Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 4. – С. 25–29.
22. Камышева, Е. П. Ожирение (этиология, патогенез, клиника и лечение) / Е. П. Камышева, В. Г. Спесивцева // Ожирение (этиология, патогенез, клиника и лечение). – Горький: Изд. Горьковского государственного медицинского института им. С.М. Кирова, 1978. – С. 84.
23. Корельская, Н. А. Влияние аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма rs993609 гена FTO на динамику массы тела у жителей Санкт-Петербурга / Н. А. Корельская, Е. А. Баженова, А. В. Березина [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 4 (52). – С. 92–95.
24. Керимкулова, А. С. TRP64ARG Полиморфизм гена В-3-адренорецепторов / А. С. Керимкулова // Вестник КРСУ. – 2012. – Том 12, № 9. – С. 71–74.
25. Лапик, И. А. Разработка персонализированной диетотерапии на основе данных молекулярно-генетических исследований и оценки микронутриентного статуса больных сахарным диабетом 2-го типа : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Ирина Александровна Лапик. – Москва, 2016. – С. 34–35.
26. Лапик, И. А. Современные тенденции в нутригеномике ожирения / И. А. Лапик, К. М. Гаппарова, Ю. Г. Чехонина [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – № 6. – С. 6–13.
27. Мирас, А. Д. Может ли медицинская терапия имитировать клиническую эффективность или физиологические эффекты бариатрической хирургии / А. Д. Мирас, С. В. Ле Ру // Int. JOBEs (Лонг). – 2014. – № 38 (3). – С. 325–333.
28. Наследственная патология человека : руководство для врачей : в 2 т. / под Ю. Е. Вельтищева, Н. П. Бочкова. – М., 1992. – С. 134.
29. Алина, А. Р. Роль нарушений метаболизма гомоцистеина в развитии ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2 типа : дис. ... канд. мед.

наук : 14.00.06, 14.00.03 / Алина Асел Разаккызы. – Новосибирск, 2007. – С. 12–16.

30. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М., 2002. – С. 102–118.

31. Романцова, Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 5–19.

32. Рукер, Д. Длительное медикаментозное лечение ожирения и избыточной массы тела : обновление мета-анализ / Д. Рукер, Р. Падвал, С. К. Ли [и др.] // BMJ. – 2007. – N 335 (7631). – С. 1194–1199. – doi: 10,1136 / bmj.39385.413113.2.

33. Савельева, Л. В. Современная концепция лечения ожирения / Л. В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – С. 51–56.

34. Сидорова, М. В. Синтез и изучение кардиопротекторных свойств апелина-12 и его структурных аналогов / М. В. Сидорова, А. А. Азьмуко // Биоорганическая химия. – 2012. – Т. 38, № 1. – С. 40.

35. Татонь, Я. Ожирение, патофизиология, диагностика, лечение / Я. Татонь. – Варшава, 1981.

36. Физическая реабилитация при ожирении. Практическое руководство / под ред. А. В. Полуструева. – Омск, 2014. – С. 17.

37. Холодова, Е. Клинико-гормональные аспекты проблемы ожирения / Е. Холодова, Л. Данилова, В. Шутова // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2014 май. – № 311.

38. Хомичук А. Л. Оптимизация диетотерапии после хирургического вмешательства на пищеводе и желудке при онкологических заболеваниях : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Хомичук Анастасия Леонтьевна. – М., 2013. – С. 29–31.

39. Шишкова, В. Н. Сибутрамин в лечении ожирения / В. Н. Шишкова А. Б. Хадзегова, Е. Н. Ющук // Ожирение и метаболизм. – 2010. – С. 16–20.

40. Шарафетдинов, Х. Х. Роль генетических факторов в развитии метаболического синдрома / Х. Х. Шарафетдинов, А.В. Юдочкин, О. А. Плотникова // Вопросы диетологии. – 2016. – № 4. – С. 9–35.
41. Allison, D. B. Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the beta3-adrenergic receptor with body mass index / D. B. Allison, M. Heo, M. S. Faith [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1998. – V 22. – P. 559–566.
42. Arterburn, D. E. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss : a systematic review / D. E. Arterburn, P. K. Crane, D. L. Veenstra // Arch. Intern. Med. – 2004. – N 164 (9). – P. 994–1003.
43. Astrup, A. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies / A. Astrup, G. Grunwald // Int. J. Obes. – 2000. – N 24. – P. 1545–1552.
44. Awata, T. Genetic variation in the b3-adrenergic receptor in Japanese NIDDM patients / T. Awata, S. Katayama // Diabetic Care. – 1996. – N 19. – P. 271–272.
45. Bahadoran, Z. Fast food consumption and the risk of metabolic syndrome after 3-years of follow-up: tehran lipid and glucose study / Z. Bahadoran, P. Mirmiran, F. Hosseini-Esfahani [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2013. – N 67. – P. 1303–1309.
46. Benoit, G. Digging deep into the pockets of orphan nuclear receptors: insights from structural studies / G. Benoit, M. Malewicz, T. Perlmann // Trends in Cell Biology. – 2004. – Vol. 14 (7). – P. 369–376.
47. Berkenstam, A. Nuclear receptors and their relevance to diseases related to lipid metabolism / A. Berkenstam, J. A. Gustafsson // Current Opinion in Pharmacology. – 2005. – Vol. 5 (2). – P. 171–176.
48. Bhanushali, A. A. Influence of genetic variants in the apolipoprotein A5 and C3 gene on lipids, lipoproteins, and its association with coronary artery disease in Indians / A. A. Bhanushali, B. R. Das // J. Community Genet. – 2010. – Vol. 1 (3). – P. 139–148.

49. Bodhini, D. Lack of association of PTPN1 gene polymorphisms with type 2 diabetes in south Indians / D. Bodhini, V. Radha, S. Ghosh [et al.] // *J. Genet.* – 2011. – Vol. 90 (2). – P. 323–326.
50. Boeing, H. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases / H. Boeing, A. Bechthold, A. Bub [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2012. – N 51. – P. 637–663.
51. Bokor, S. Common polymorphisms in six genes of the methyl group metabolism pathway and obesity in European adolescents / S. Bokor, A. Meirhaeghe, J. R. Ruiz [et al.] // *Int. J. Pediatr. Obes.* – 2011. – Vol. 6 (2-2). – P. 336–344.
52. Braissant, O. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat / O. Braissant, F. Fougelle, C. Scotto [et al.] // *Endocrinology.* – 1996. – Vol. 137 (1). – P. 354–366.
53. Bray, G. A. Contemporary diagnosis and management of obesity / G. A. Bray. – Newtown (Pennsylvania), 1998. – P. 289.
54. Bray, G. A. Sibutramine produces dose-related weight loss / G. A. Bray, G. L. Blackburn, J. M. Ferguson [et al.] // *Obes. Res.* – 1999. – N 7 (2). – P. 189–198.
55. Brethauer, S. A. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure / S. A. Brethauer, S. A. Hammel, P. R. Schauer // *Surg. Obes. Relat. Dis* – 2009. – N 5. – P. 469–475.
56. Buchwald, H. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis / H. Buchwald, Y. Avidor, E. Braunwald [et al.] // *JAMA.* – 2004. – N 292. – P. 1724–1737.
57. Buchwald, H. Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide / H. Buchwald, D. M. Oien // *Obes. Surg.* – 2013. – N 23. – P. 427–426.
58. Buchwald, H. Consensus Conference. Consensus Conference Statement Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third-party payers / H. Buchwald; American Society for

Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) 2004 // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2005. – N 1. – P. 371–381.

59. Caramori, M. L. The human peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes / M. L. Caramori, L. H. Canani, L. A. Costa [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52 (12). – P. 3010–3013.

60. Carlos, F. Association of FTO and PPARG polymorphisms with obesity in Portuguese women / F. Carlos, C. J. Silva-Nunes [et al.] // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. Targets and Therapy. – 2013. – Vol. 6. – P. 241–245.

61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in intake of energy and macronutrients – United States, 1971–2000 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2004. – N 53. – P. 80–82.

62. Chuang, Y. F. FTO genotype and aging: pleiotropic longitudinal effects on adiposity, brain function, impulsivity and diet / Y. F. Chuang, T. Tanaka, L. L. Beason-Held [et al.] // Molecular psychiatry. – 2014. – P. 1–7.

63. Chu, A. Y. Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake / A. Y. Chu, T. Workalemahu, N. P. Paynter [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2013. – N 22. – P. 1895–1902.

64. Cunha, P. A. Interaction between obesity-related genes, FTO and NC4R, associated to an increase of breast cancer risk / P. A. Cunha, L. K. de Carlos Back, A. F. Sereia [et al.] // Molecular biology reports. – 2013. – V. 40, N 12. – P. 6657–6664.

65. Clement, C. Genetic variation in the β 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity / C. Clement, C. Vaisse, B. S. Manning [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1995. – V. 333. – P. 352–354.

66. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. the evidence report / National Institutes of Health // Obes. Res. – 1998. – N 6 (Suppl. 2). – P. 51S–209S.

67. Cohen, D. A. Contextual influences on eating behaviours: heuristic processing and dietary choices / D. A. Cohen, S. H. Babey // *Obes. Rev.* – 2012. – N 13. – P. 766–779.
68. Coman, O. A. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches / O. A. Coman, H. Păunescu, I. Ghiță [et al.] // *Romanian J. of Morphology and Embryology.* – 2009. – V. 50. – P. 169–179.
69. De Luis, D. A. Relation of Trp64Arg polymorphism of β 3-adrenergic receptor gene to adipocytokines and fat distribution in obese patients / D. A. De Luis, R. Aller, O. Izaola [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2008. – V. 52. – P. 267–271.
70. De Luis, D. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoreceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients / D. De Luis, M. Sagrado, R. Aller [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 18. – P. 587–592.
71. Ding, G. Cardiac peroxisome proliferator-activated receptor γ is essential in protecting cardiomyocytes from oxidative damage / G. Ding, M. Fu, Q. Qin [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2007. – Vol. 76 (2). – P. 269–279.
72. Dirlwanger, M. Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans / M. Dirlwanger, P. Schneiter, E. Jaquier [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 279. – P. E907–E911.
73. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – N 82. – P. 806–812.
74. Duan, S. Z. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- γ both induce cardiac hypertrophy in mice / S. Z. Duan, C. Y. Ivashchenko, M. W. Russell [et al.] // *Circulation Research.* – 2005. – Vol. 97 (4). – P. 372–379.
75. Duffey, K. J. Differential associations of fast food and restaurant food consumption with 3-y change in body mass index: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study / K. J. Duffey, P. Gordon-Larsen, D. R. Jacobs Jr. [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – N 85. – P. 201–208.

76. Dunajska, K. β 3-Adrenergic receptor polymorphism and metabolic syndrome in postmenopausal women / K. Dunajska, F. Lwow, A. Milewicz [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 133–138.
77. El-Sayed, M. J. S. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy / M. J. S. El-Sayed, P. Froguel // *Nature Reviews Endocrinology.* – 2013. – Vol. 9, N 7. – P. 402–413.
78. Emorine, L. J. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor / L. J. Emorine, S. Marullo, M. M. Briand-Sutren [et al.] // *Science.* – 1989. – Vol. 245. – P. 1118–1121.
79. Flores-Mateo, G. Nut intake and adiposity: meta-analysis of clinical trials / G. Flores-Mateo, D. Rojas-Rueda, J. Basora [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – N 97. – P. 1346–1355.
80. Flegal, K. Association of all-cause mortality with health – overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis / K. Flegal, B. Kit, H. Orpana [et al.] // *JAMA.* – 2013. – N 309 (1). – P. 71–82.
81. Frayling, T. M. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T. M. Frayling, N. J. Timpson, M. N. Weedon [et al.] // *Science.* – 2007. – N 5826. – P. 889–894.
82. Freathy, R. M. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected, given its effect on BMI / R. M. Freathy, N. J. Timpson, D. A. Lawlor [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – N 57. – P. 1419–1426.
83. Freathy, R. M. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected, given its effect on BMI / R. M. Freathy, N. J. Timpson, D. A. Lawlor [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – N 57. – P. 1419–1426.
84. Frederiksen, L. Studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome / L. Frederiksen, K. Brødbæk, M. Fenger [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2002. – Vol. 87 (8). – P. 3989–3992.

85. Fried, M. Laparoscopic greater curvature plication (LGCP) for treatment of morbid obesity in a series of 244 patients / M. Fried, K. Dolezalova, J. N. Buchwald [et al.] // *Obes. Surg.* – 2012. – N 22. – P. 1298–1307.
86. He, D. A meta-analysis of 57,464 hypertensive cases and 41,256 controls / D. He, M. Fu, S. Miao [et al.] // *Metabolism clinical and experimental.* – 2014. – V. 63. – P. 633–639.
87. Hunt, S. C. Association of the FTO gene with BMI / S. C. Hunt, S. Stone, Y. Xin [et al.] // *Obesity.* – 2008. – V. 16, N 4. – P. 902–904.
88. Gagner, M. The Second International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy. March 19–21, 2009 / M. Gagner, M. Deitel, T. L. Kalberer [et al.] // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2009. – N 5. – P. 476–485.
89. Gagnon, J. The Trp64Arg mutation of the β 3-adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the quebec family study and swedish obese subjects cohorts / J. Gagnon, P. Mauriege, S. Roy [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – N 98. – P. 2086–2093.
90. Gara, S. C677t polymorphism of MTHFR and G80A polymorphism of RFC genes and their relation with homocysteine levels in obese Tunisian children / S. Gara, H. Ochi, A. Chango [et al.] // *Tunis Med.* – 2011. – Vol. 89. – P. 565–568.
91. Garver, W. S. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients / W. S. Garver, S. B. Newman, D. M. Gonzales-Pacheco [et al.] // *Genes & Nutrition.* – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. 271–287.
92. Gavrilova, O. Liver peroxisome proliferator-activated receptor γ contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass / O. Gavrilova, M. Haluzik, K. Matsusue [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2003. – Vol. 278 (36). – P. 34268–34276.
93. Gjesing, A. P. Association of the β 3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism with common metabolic traits: studies of 7605 middle-aged white people / A. P. Gjesing, G. Andersen, K. Borch-Johnsen [et al.] // *Mol. Genet. Metab.* – 2008. – Vol. 94. – P. 90–97.

94. González-Jiménez, E. Monogenic human obesity: role of the leptinmelanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans / E. González-Jiménez, M. J. Aguilar Cordero, C. A. Padilla López [et al.] // *An. Sist. Sanit. Navar.* – 2012. – Vol. 35, N 2. – P. 285–293.
95. Groop, L. C. Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes / L. C. Groop // *Diabetes Obes. Metab.* – 1999. – N 1. – P. S1–S7.
96. Gross, L. S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment / L. S. Gross, L. Li, E. A. Ford [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – N 79. – P. 774–779.
97. Guénard, F. Association of LIPA Gene polymorphisms with obesity-related metabolic complications among severely obese patients / F. Guénard, A. Houde, L. Ford [et al.] // *Obesity.* – 2012. – N 20 (10). – P. 2075–2082.
98. Hamada, T. Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene with small dense low-density lipoprotein in the general population / T. Hamada, K. Kotani, K. Tsuzaki [et al.] // *Metabolism: Clinical and Experimental.* – 2007. – Vol. 56 (10). – P. 1345–1349.
99. Hameed, I. Trp homozygotes at codon 64 of ADRB3 gene are protected against the risk of type 2 diabetes in the kashmiri population / I. Hameed, S. R. Masoodi, D. Afroze [et al.] // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* – 2013. – N 17 (10). – P. 775–779.
100. Hanefeld, M. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes / M. Hanefeld, G. Sachse // *OBEs Metab.* – 2002. – N 4 (6). – P. 415–423.
101. Hansen, N. Thermogenic effects of sibutramine in humans / N. Hansen, S. Toubro, M. Stock [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – N 68. – P. 1180–1186.
102. Hasselbalch, A. L. Twin study of heritability of eating bread in Danish and Finnish men and women / A. L. Hasselbalch, K. Silventoinen, K. Keskitalo [et al.] // *Twin. Res. Hum. Genet.* – 2010. – N 13. – P. 163–167.

103. He, K. Changes in intake of fruits and vegetables in relation to risk of obesity and weight gain among middle-aged women / K. He, F. B. Hu, G. A. Colditz [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – N 28. – P. 1569–1574.
104. Hunter, D. J. Gene-environment interaction in human diseases / D. J. Hunter // *Nat. Rev.* – 2005. – Vol. 6. – P. 287–298.
105. Arkadianos, I. Weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet / I. Arkadianos, A. M. Valdes, E. Marinos [et al.] // *Nutrition Journal.* – 2007 Oct.
106. Iwata, E. The association of Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 with lower carotid artery IMT in Japanese / E. Iwata, I. Yamamoto, T. Motomura [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2003. – Vol. 62 (1). – P. 55–59.
107. Jacques, P. F. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort / P. F. Jacques, A. G. Bostom, P. W. Wilson [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol.73. – P. 613–621.
108. Jaworowska, A. Nutritional challenges and health implications of takeaway and fast food / A. Jaworowska, T. Blackham, I. G. Davies [et al.] // *Nutr. Rev.* – 2013. – N 71. – P. 310–318.
109. Kaisari, P. Eating frequency and overweight and obesity in children and adolescents: a meta-analysis / P. Kaisari, M. Yannakouli, D. B. Panagiotakos [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – N 131. – P. 958–967.
110. Keller, L. The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer's disease risk: a prospective cohort study / L. Keller, W. Xu, H. Wang [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease.* – 2011. –V. 23, N 3. – P. 461–469.
111. Kodowaki, H. A mutation in the b3-adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects / H. Kodowaki, K. Yasuda, K. Iwamoto [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – N 215. – P 555–560.

112. Kotani, K. Polymorphism of Trp64Arg in β 3-adrenergic receptor gene and serum LDL-cholesterol concentrations in healthy Japanese / K. Kotani, N. Sakane, Y. Kurozawa [et al.] // *Ann. Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 45. – P. 313–315.
113. Kurokawa, N. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a metaanalysis of 44 833 individuals / N. Kurokawa, E. H. Young, Y. Oka [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1240–1249.
114. Laakso, M. Gene variants, insulin resistance, and dyslipidemia / M. Laakso // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 115–120.
115. Lee, K. Transactivation of peroxisome proliferator-activated receptor α by green tea extracts / K. Lee // *Journal of Veterinary Science.* – 2004. – Vol. 5 (4). – P. 325–330.
116. Lee, M. Transgenic MSH overexpression attenuates the metabolic effects of a high-fat diet / M. Lee, A. Kim, S. C. Chua Jr. [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2007. – N 293. – P. E121–E131.
117. Lefebvre, P. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis / P. Lefebvre, G. Chinetti, J. C. Fruchart [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2006. – Vol. 116. – P. 571–580.
118. Leturque, A. Carbohydrate intake / A. Leturque, E. Brot-Laroche, M. Le Gall // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2012. – N 108. – P. 113–127.
119. Lewis, S. J. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and the risk of obesity in three large population-based cohorts / S. J. Lewis, D. A. Lawlor, B. G. Nordestgaard [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 35–40.
120. Lichtenstein, A. A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee / A. Lichtenstein, L. Appel, M. Carnethon [et al.] // *Circulation.* – 2006. – N 114. – P. 82–96.
121. Ludovico, O. Heterogeneous effect of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 Ala12 variant on type 2 diabetes risk / O. Ludovico, F. Pellegrini, R. Di Paola [et al.] // *Obesity.* – 2007. – Vol. 15 (5). – P. 1076–1081.

122. Luis, D. A. The rs9939609 gene variant in FTO modified the metabolic response of weight loss after a 3-month intervention with a hypocaloric diet / D. A. Luis [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2013. – Vol. 61, N 1. – P. 22–26.
123. Luke, A. Relation between body mass index and body fat in black population samples from Nigeria, Jamaica, and the United States / A. Luke, R. Durazo-Arvizu, C. Rotimi [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – N 145. – P. 620–628.
124. Maes, H. H. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity / H. H. Maes, M. C. Neale, L. J. Eaves [et al.] // *Behav. Genet.* – 1997. – N 4. – Vol. 27. – P. 325–351.
125. Malecki, M. T. Alanine variant of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ gene might be associated with decreased risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes / M. T. Malecki, K. Cyganek, B. Mirkiewicz-Sieradzka [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2008. – Vol. 80 (1). – P. 139–145.
126. Malis, C. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins / C. Malis, E. L. Rasmussen, P. Poulsen [et al.] // *Obes. Res.* – 2005. – Vol. 13. – P. 2139–2145.
127. Matsusue, K. PPAR β/δ potentiates PPAR γ -stimulated adipocyte differentiation / K. Matsusue, J. M. Peters, F. J. Gonzalez // *The FASEB Journal.* – 2004. – Vol. 18 (12). – P. 1477–1479.
128. Marcadenti, A. Effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity, type 2 diabetes mellitus and blood pressure in patients with hypertension / A. Marcadenti, F. D. Fuchs // *Cardiovascular Diabetology.* – 2013. – Vol. 12. – P. 103.
129. Marchesini, G. Homocysteine and psychological traits: A study in obesity / G. Marchesini, R. Manini, G. Bianchi [et al.] // *Nutrition.* – 2002. – Vol. 18. – P. 403–407.
130. Martinez-Gonzalez, M. A. Nut consumption, weight gain and obesity: epidemiological evidence / M. A. Martinez-Gonzalez, M. Bes-Rastrollo // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – N 21 (Suppl. 1). – P. S40–S45.

131. Martos, R. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children / R. Martos, M. Valle, R. Morales [et al.] // *Metabolism*. – 2006. – Vol. 55. – P. 72–77.
132. McCarthy, M. I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity / M. I. McCarthy // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 2239–2350.
133. McGillicuddy, F. C. Nutritional status, genetic susceptibility, and insulin resistance important precedents to atherosclerosis / F. C. McGillicuddy, H. M. Roche // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2012 Jul. – N 56 (7). – P. 1173–1184.
134. McGuire, M. T. Behavioral strategies of individuals who have maintained long-term weight losses / M. T. McGuire, R. R. Wing, M. L. Klem [et al.] // *Obes. Res.* – 1999. – N 7. – P. 334–341.
135. Meirhaeghe, A. Association between peroxisome proliferator-activated receptor γ haplotypes and the metabolic syndrome in French men and women / A. Meirhaeghe, D. Cottel, P. Amouyel [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 3043–3048.
136. Meirhaeghe, A. Study of a new PPAR γ 2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population / A. Meirhaeghe, M. W. T. Tanck, L. Fajas [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2005. – Vol. 85 (2). – P. 140–148.
137. Michalik, L. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors / L. Michalik, J. Auwerx, J. P. Berger [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 2006. – Vol. 58. – P. 726–741.
138. Montagner, A. New insights into the role of PPARs / A. Montagner, G. Rando, G. Degueurce [et al.] // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. – 2011. – Vol. 85. – P. 235–243.
139. Morita, E. Trp64Arg polymorphism in beta3-adrenergic receptor gene is associated with decreased fat oxidation both in resting and aerobic exercise in the Japanese male / E. Morita, H. Taniguchi, M. Sakaue [et al.] // *Exp. Diabetes Res.* – 2009.

140. Mozaff, A. D. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men / A. D. Mozaff, T. Hao, E. B. Rimm [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – N 364. – P. 2392–2404.
141. 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 / T. D. Müller [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2008. – Vol. 9. – P. 85.
142. Munro, J. F. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity / J. F. Munro, A. C. MacCuish, E. M. Wilson [et al.] // *BMJ.* – N 1. – P. 352–354.
143. Mutch, D. M. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition / D. M. Mutch, W. Wahli, G. Williamson // *Faseb. J.* – N 19. – P. 1602–1616.
144. Namvaran, F. Polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) Pro12Ala in the Iranian population: relation with insulin resistance and response to treatment with pioglitazone in type 2 diabetes / F. Namvaran, N. Azarpira, P. Rahimi-Moghaddam [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 671. – P. 1–6.
145. Nanni, G. Effectiveness of the Transoral Endoscopic Vertical Gastroplasty (TOGa®): a good balance between weight loss and complications, if compared with gastric bypass and biliopancreatic diversion / G. Nanni, P. Familiari, A. Mor [et al.] // *Obes. Surg.* – 2012. – N 22. – P. 1897–1902.
146. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – N 160. – P. 898–904.
147. Nicol, C. J. PPAR γ in endothelial cells influences high fat diet-induced hypertension / C. J. Nicol, M. Adachi, T. E. Akiyama [et al.] // *American Journal of Hypertension.* – 2005. – Vol. 18 (4). – P. 549–556.

148. Nolte, R. T. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ / R. T. Nolte, G. B. Wisely, S. Westin [et al.] // *Nature*. – 1998. – Vol. 395 (6698). – P. 137–143.
149. Norris, A. W. Muscle-specific PPAR γ -deficient mice develop increased adiposity and insulin resistance but respond to thiazolidinediones / A. W. Norris, L. Chen, S. J. Fisher [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol. 112 (4). – P. 608–618.
150. Noun, R. One thousand consecutive minigastric bypass short and long-term outcome / R. Noun, J. Skaff, E. Riachi [et al.] // *Obes. Surg.* – 2012. – N 22. – P. 697–703.
151. Odegaard, A. O. Breakfast frequency and development of metabolic risk / A. O. Odegaard, D. R. Jacobs Jr., L. M. Steff [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – N 36. – P. 3100–3106.
152. Ordovas, J. M. Nutrigenomics and nutrigenetics / J. M. Ordovas, V. Mooser // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2004. – N 15. – P. 101–108.
153. Ordovas, J. M. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk / J. M. Ordovas // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2006. – N 106. – P. 1074–1081.
154. Padwal, R. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight / R. Padwal, D. Rucker, S. K. Li [et al.] // *MJ*. – 2007. – N 335. – C. 1194–1199. – doi : 10.1136/bmj.39385.413113.25. – Published online.
155. Peters, J. M. Growths, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor $\beta(\delta)$ / J. M. Peters, S. S. T Lee, W. Li [et al.] // *Molecular and Cellular Biology*. – 2000. – Vol. 20 (14). – P. 5119–5128.
156. Pischon, T. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women / T. Pischon, J. K. Pai, J. E. Manson [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol. 25 (8). – P. 1654–1658.

157. Prentice, A. M. Starvation in humans: evolutionary background and contemporary implications / A. M. Prentice // *Mech. Ageing. Dev.* – 2005. – N 126. – P. 976–981.
158. Proenza, A. M. Association of sets of alleles of genes encoding b3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity / A. M. Proenza, C. M. Poissonnet, M. Ozata [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000. – Vol. 24. – P. 93–100.
159. Qian, Y. Genetic variant in fat mass and obesity-associated gene associated with type 2 diabetes risk in Han Chinese / Y. Qian, S. Liu, F. Lu [et al.] // *BMC genetics.* – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 86–91.
160. Rankinen, T. Genetics of food intake and eating behavior phenotypes in humans / T. Rankinen, C. Bouchard // *Annu. Rev. Nutr.* – 2006. – N 26. – P. 413–434.
161. Regan, J. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in super obese patient / J. Regan, W. Inabnet, M. Gagner // *Obes. Surg.* – 2003. – N 13. – P. 861–864.
162. Reinehr, T. Aggravating effect of INSIG2 and FTO on overweight reduction in a one-year lifestyle intervention / T. Reinehr [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2009. – Vol. 94, N 12. – P. 965–967.
163. Ricote, M. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation / M. Ricote, A. C. Li, T. M. Willson [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 391 (6662). – P. 79–82.
164. Rytting, K. Weight meitenance after a very low calorie diet (VLCD) weightreduction period and the effects of VLCD supplementation / K. Rytting, S. Rossner // *J. Intern. Med.* – 1995. – N 238 (4). – P. 299–306.
165. Schulze, M. B. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women / M. B. Schulze, J. E. Manson, D. S. Ludwig [et al.] // *JAMA.* – 2004. – N 292. – P. 927–934.
166. Settin, A. A. Methylenetetrahydrofolate reductase and angiotensin converting enzyme gene polymorphisms related to overweight/obesity among Saudi subjects

from Qassim Region / A. A. Settin, A. Algasham, M. Dowaidar [et al.] // Dis. Markers. – 2009. – Vol. 27. – P. 97–102.

167. Silva, C. F. Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children / C. F. Silva, M. R. Zandoná [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2013. – Vol. 14. – P. 34.

168. Smemo, S. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3 / S. Smemo, J. J. Tena, K. Kim [et al.] // Nature. – 2014. – Vol. 507, N 4792.

169. Stefanski, A. Association between the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene and increased 24-h diastolic blood pressure in obese patients with type II diabetes / A. Stefanski, L. Majkowska, A. Ciechanowicz [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2006. – Vol. 20 (9). – P. 684–692.

170. Steinle, N. I. Eating behavior in the Old Order Amish: heritability analysis and a genome-wide linkage analysis / N. I. Steinle, W. C. Hsueh, S. Snitker [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – N 75. – P. 1098–1106.

171. Sun, J. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, homocysteine and risk of macroangiopathy in Type 2 diabetes mellitus / J. Sun, Y. Xu, J. Xue [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2006. – Vol. 29. – P. 720–814.

172. Tabassum, R. Genetic variant of AMD1 is associated with obesity in urban Indian children / R. Tabassum, A. Jaiswal, G. Chauhan [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7. – P. e33162.

173. Tai, E. S. Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPAR γ gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population / E. S. Tai, D. Corella, M. Deurenberg-Yap [et al.] // Journal of Lipid Research. – 2004. – Vol. 45 (4). – P. 674–685.

174. Tan, L. Replication of 6 Obesity Genes in a Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies from Diverse Ancestries / L. Tan, H. He, K. Wu [et al.] // PLoS One. – 2014. – N 5. – P. 96.

175. Tanaka, T. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ induces fatty acid β -oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome / T. Tanaka, J. Yamamoto, S. Iwasaki [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2003. – Vol. 100 (26). – P. 15924–15929.
176. Terruzzi, I. Are genetic variants of the methyl group metabolism enzymes risk factors predisposing to obesity? / I. Terruzzi, P. Terruzzi, P. Fermo [et al.] // J. Endocrinol. Investig. – 2007. – N 30. – P. 747–753.
177. Thawnashom, K. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) in relation to homocysteine concentration in overweight and obese Thais / K. Thawnashom, R. Tungtrongchitr, S. Petmitr [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2005. – Vol. 36. – P. 459–466.
178. Torgerson, J. S. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) studies: a randomized orlistat study as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients / J. S. Torgerson, J. Hauptman, M. N. Boldrin [et al.] // Diabetes care. – 2004. – Vol. 27 (1). – P. 155–161.
179. Qi, C. Peroxisome proliferatoractivated receptors, coactivators, and downstream targets / C. Qi, Y. Zhu, J. K. Reddy // Cell Biochemistry and Biophysics. – 2000. – Vol. 32. – P. 187–204.
180. Ueda, K. Prevalence of the Trp64Arg missense mutation of the β 3-adrenergic receptor gene in Japanese subjects / K. Ueda, Y. Tanizawa, Y. Oota [et al.] // Metabolism. – 1997. – N 46. – P. 199–202.
181. Unick, J. L. The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals / J. L. Unick, D. Beavers, D. S. Bond [et al.] // Am. J. Med. – 2013. – N 126. – P. 236–242.
182. Urhammer, S. A. Insulin sensitivity and body weight changes in young white carriers of the codon 64 amino acid polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene / S. A. Urhammer, J. O. Clausen, T. Hansen [et al.] // Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P. 1115–1120.

183. Vats, D. Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation / D. Vats, L. Mukundan, J. I. Odegaard [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2006. – Vol. 4 (1). – P. 13–24.
184. Wadden, T. A. Behavioral treatment of obesity / T. A. Wadden // *Med. Clin. North Am.* – 2000. – N 84. – P. 441–461.
185. Wahli, W. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation / W. Wahli, L. Mukundan // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 23. – P. 351–363.
186. Walczak, R. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR γ in the control of lipid metabolism / R. Walczak, P. Tontonoz // *J. Lipid. Res.* – 2002. – Vol. 43. – P. 177–186.
187. Walston, J. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β 3-adrenergic-receptor gene / J. Walston, K. Silver, C. Bogardus [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 343–347.
188. Wan, Y. PPAR- γ regulates osteoclastogenesis in mice / Y. Wan, L. W. Chong, R. M. Evans [et al.] // *Nature Medicine*. – 2007. – Vol. 13 (12). – P. 1496–1503.
189. Wang, C. P. Congenital and environmental factors associated with adipocyte dysregulation as defects of insulin resistance / C. P. Wang, F. M. Chung, S. J. Shin [et al.] // *Rev. Diabet Stud.* – 2007. – Vol. 4. – P. 77–84.
190. Weintraub, M. Long-term weight control study: conclusions / M. Weintraub // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1992. – N 51. – P. 642–666.
191. Widen, E. Association of a polymorphism in the β 3- adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns / E. Widen, M. Lehto, T. Kanninen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 348–351.
192. Wilson, C. P. Riboflavin offers a targeted strategy for managing hypertension in patients with the MTHFR 677TT genotype: a 4-y follow-up / C. P. Widen, M. Ward, H. McNulty [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – N 95. – P. 766–772.
193. Wright, J. D. Trends in intake of energy and macronutrients – United States / J. D. Wright, J. Kennedy-Stephenson, C. Y. Wang // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2004. – N 53. – P. 80–82.

194. Wu, Z. The Pro12Ala Polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene (pparc2) is associated with increased risk of coronary artery disease : a meta-analysis / Z. Wu, Y. Lou, W. Jin [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7 (12). – P. e53105.
195. Yanovski, S. Z. Pharmacotherapy for obesity – promise and uncertainty / S. Z. Yanovski // N. Engl. J. Med. – 2005. – N 353. – P. 2187–2189.
196. Yoshida, T. Mutation of b3-adrenergic receptor of obesity / Y. Yoshida, N. Sakane, T. Umekawa [et al.] // Lancet. – 1995. – N 246. – P. 1433–1434.
197. Zhang, Y. Differences in development and the prevalence of obesity among children and adolescents in different socioeconomic status districts in Shandong, China / Y. Zhang // Ann. Hum. Biol. – 2012. – N 39 (4). – P. 290–296.
198. Zheng, H. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals / H. Zheng, N. R. Lenard, A. C. Shin [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). – 2009. – N 33 (Supp. 2). – P. S8–S13.
199. Zhu, Y. Isolation and characterization of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) interacting protein (PRIP) as a coactivator for PPAR / Y. Zhu, L. Kan, C. Qi [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2000. – Vol. 275 (18). – P. 13510-13516.
200. Zhu, L Y. A prospective study of the relationship between Trp64Arg beta3-adrenergic receptor gene polymorphism and metabolic syndrome / L Y. Zhu, L. Y. Hu, X. L. Li // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2008. – Vol. 47. – P. 811–814.