

**Бородина Светлана Владимировна**

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

**14.01.04 – внутренние болезни**

**Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук**

**Москва – 2019**

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности  
пищи.**

**Научный руководитель:**

**Зайнудинов Зайнудин Мусаевич**, доктор медицинских наук, главный врач клиники  
лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

**Официальные оппоненты:**

**Трошина Екатерина Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр.  
РАН, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по  
координации эндокринологической службы, руководитель отдела терапевтической  
эндокринологии.

**Фадеев Валентин Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН,  
заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего  
образования Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Московский государственный медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019г.в \_\_ час. \_\_ мин. на заседании  
Диссертационного Совета Д 001.002.01 при ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» по  
адресу: 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке при ФГБУН «ФИЦ питания и  
биотехнологии» по адресу: 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14 и на сайте  
<http://www.ion.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета,  
доктор биологических наук

**Шилина Н.М.**

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность проблемы**

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%.

Ожирение является заболеванием с мультифакторным генезом. Огромный вклад в повышение распространенности ожирения вносит изменившийся характер образа жизни и питания, но значимыми предикторами развития заболевания остаются генетические факторы (GuénardF, HoudeA, BouchardL, etal. Association of LIPA Gene Polymorphisms With Obesity-Related Metabolic Complications Among Severely Obese Patients. Obesity. 2012; 20(10):2075-2082).

Важность проблемы ожирения определяется не только распространенностью заболевания, но и высокой угрозой инвалидизации пациентов молодого возраста, снижением общей продолжительности и качества жизни, в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний.

Наиболее эффективным методом лечения ожирения является оптимизация рациона питания, но она больше подходит для этапа профилактики, 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 персонализированные рационы питания.

Интерес ученых вызывает 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. Имеется недостаточное количество исследований, учитывающих этнические особенности популяции РФ. Кроме того, дизайн этих 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. 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 персонализировать рационы питания больных с ожирением и достоверно увеличить эффективность лечения таких пациентов.

### **Внедрение в практику**

В ходе выполнения диссертационной работы были разработаны и утверждены методические рекомендации «Персонализация диетотерапии пациентов с ожирением на основе исследования полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO* и *rs4994* гена *ADRB3*» (Батурин А.К., Шарафетдинов Х.Х., Гаппарова К.М., Сенцова Т.Б., Бессонов В.В., Григорьян О.Н., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Плотникова О.А., Ворожко И.В., Чехонина Ю.Г.,

Пилипенко В.В., Алексеева Р.И., Лапик И.А., Сасунова А.Н., Малинкин А.Д., Назарова А.М., Бородина С.В., Макаренко М.А., Макурина О.М.; ФГБНУ «ФИЦ питания и биотехнологии», 2017).

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

### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены на XVI Всероссийском конгрессе нутрициологов и диетологов с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи» (Москва, 2016); Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы нутрициологии, биотехнологии и безопасности пищи» (Москва, 2017); Всероссийской конференции молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний» (Москва, 2016).

### **Публикации**

7 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК, 4 тезисов.

### **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 мультислотного анализатора «InBody 720» (Biospace, Южная Корея), оценку метаболического статуса методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метабологафа «QuarkRMR» (COSMED, Италия), программное обеспечение «Cosmed RMR», молекулярно-генетические исследования. Также автор проводила статистическую обработку полученных данных, разработку персонализированных рационов питания для больных с ожирением и подготовку публикаций к печати.

### **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.

### **Материалы и методы исследования**

Работа проводилась на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор- член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Никитюк Д.Б.) 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 пациентам были рекомендованы 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:

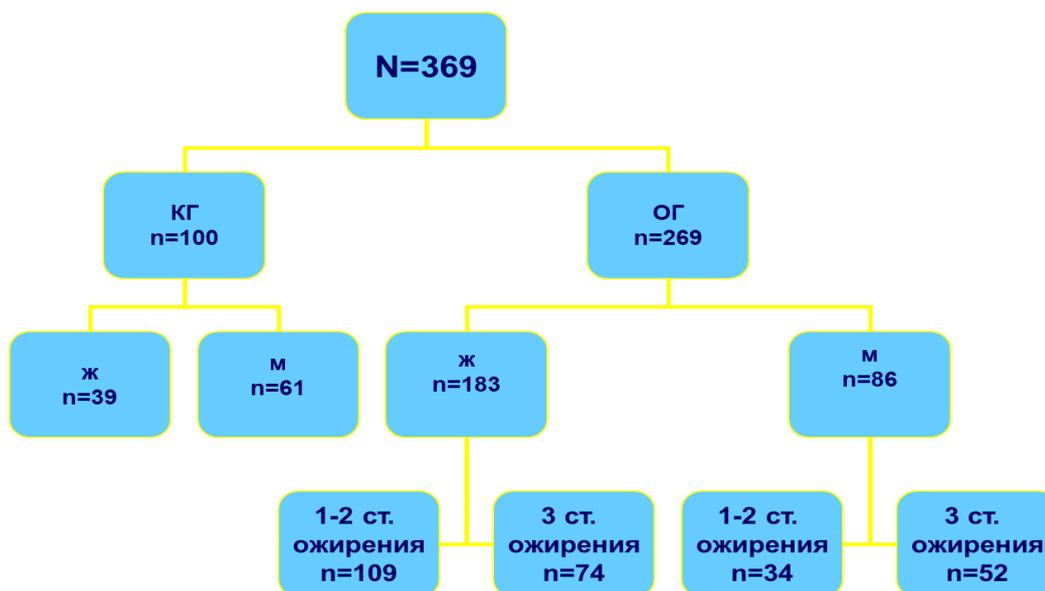
ИМТ >25, возраст от 18 до 63 лет, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения больных из исследования:

Наличие хронических заболеваний в стадии обострения, сахарный диабет, возраст младше 18 и старше 63 лет

Из 269 больных основной группы (ОГ) - 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 (КГ) составили 100 лиц с ИМТ<25, проходивших обследование в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний (Рисунок 1).



**Рисунок 1 - 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	37 [22; 55]	32 [20; 61]	0,689
м	86 (32,0%)	39 (39,0%)	0,252
ж	183 (68,0%)	61 (61,0%)	

Всем включенным в исследование проводили оценку антропометрических данных: определяли рост, массу тела, с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер, индекс талия/бедра (ИТБ). Масса тела измерялась в утренние часы, натощак. Окружность талии измерялась в горизонтальной плоскости, на 5-6 см выше гребня подвздошной кости. Окружность бедер - в горизонтальной плоскости, под ягодичной складкой.

#### **Определение состава тела (композиционный анализ)**

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

Метод основывается на том, что качественно различные компоненты тела обладают различным электрическим сопротивлением. На основе значения активного сопротивления определяется количество общей жидкости организма и тощей массы тела. Жировая масса вычисляется анализатором «InBody 720», как разность значений массы тела и тощей массы.

#### **Оценка метаболического статуса**

Оценку метаболического статуса проводили методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метабологафа «QuarkRMR» (COSMED, Италия), программное обеспечение «Cosmed RMR». Регистрировалась концентрация потребляемого O<sub>2</sub>, выдыхаемого CO<sub>2</sub>, дыхательного коэффициента.

Накануне исследования рекомендовалось избегать тяжелых физических нагрузок. В течение суток до начала исследования проводился сбор суточной мочи для определения количества экскретируемой за сутки мочевины, на основе которой вычисляли остаточный азот по следующей формуле:  $N = \frac{M * V}{35,7}$ , где:  $N$  – остаточный азот (г/сут),  $M$  – суточная мочевины (г/сут),  $V$  – объем суточной мочи.

Полученное значение остаточного азота применяли для расчета суточных потерь белка.

За 15–20 минут до начала исследования проводили калибровку датчика потока с помощью калибровочного шприца, а также калибровку кислородного датчика и датчика углекислого газа с применением стандартных газовых смесей (смесь 5% CO<sub>2</sub>, 16% O<sub>2</sub>, bal. N<sub>2</sub>).

Исследование проводили натощак, после 8–9 часового сна, в состоянии покоя в помещении с хорошей шумоизоляцией при температуре окружающей среды 21–23°C.

Пациент ложился на кушетку, его голову и шею накрывали дилуционным шлемом, который подключали к метаболографу.

Проводилось измерение потребления кислорода и выделения углекислого газа, при этом регистрируемые параметры стандартизировали по температуре, барометрическому давлению и влажности в соответствии с международными протоколами стандартизации STPD.

Расчет энерготрат покоя осуществлялся с помощью модифицированного уравнения Вейра-Феррарини:  $E = 3,78 * VO_2 + 1,16 * VCO_2 - 2,98 * N$ , 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.

#### **Биохимические методы исследования**

Работа проводилась в отделении клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (вр.и.о. зав.- к.м.н. Ворожко И.В.) на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и битехнологии».

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

#### **Оценка фактического питания**

У всех больных основной группы проводилась оценка фактического питания в домашних условиях с помощью компьютерной программы-опросника «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003-2005 гг). По результатам опроса программа автоматически рассчитывает среднесуточную калорийность и химический состав рациона питания больного.

### **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.

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.

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.

### **Диетотерапия**

На первом этапе при поступлении в стационар пациенты с ожирением в течение 2 недель получали следующие варианты диетотерапии: вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью (НКД) и основной вариант стандартной диеты (ОВД). Стандартная низкокалорийная диета НКД включала белки - 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.

Далее пациентам назначались персонализированные рационы питания. Выбор варианта диеты проводился на основании показателей энерготрат покоя, композиционного состава тела, результатов генетического анализа, а также корреляционного анализа полученных результатов. Энергетическую ценность рациона для каждого пациента определяли индивидуально, исходя из данных, полученных методом непрямой калориметрии (уровень обмена покоя) с использованием коэффициента физической активности, равного 1,4 (низкая физическая активность), с последующей редукцией калорийности на 500 ккал/сутки.

### **Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы StatisticaforWindows 6.1 (StatSoftInc.).

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

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

Для оценки статистической достоверности различий между группами определялись следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы – метод Манна-Уитни; количественные показатели, две зависимые группы – метод Вилкоксона; количественные показатели, более двух независимых групп – метод Краскела-Уоллиса; качественные показатели, независимые группы – метод хи-квадрат, при необходимости двусторонний точный критерий Фишера.

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 (парных) одних показателей на одном и том же массиве данных.

При проведении корреляционного анализа использовалась  $\tau$ -корреляция Кендалла (ранговые показатели) или  $r$ -корреляция 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.

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

## Результаты исследования

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

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*.

Данные проведенного исследования показали, что носители аллеля А полиморфизмов *rs9939609* гена *FTO* имеют повышенный риск развития ожирения. Наибольший шанс развития ожирения отмечается у носителей гомозигот по аллелю риска, ОШ= 5,98 [1,76; 20,38],  $p=0,02$ .

Взаимосвязи аллелей и генотипов *rs4994* гена *ADRB3*, *rs1801133* гена *MTHFR* и *rs1801282* гена *PPARG* с вероятностью развития ожирения не выявлено.

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

## 2. Характеристика компонентного состава тела в зависимости от генетических полиморфизмов.

### 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. процент жировой массы увеличивается с повышением представленности аллеля *A* в генотипе ( $\tau=0,19$ ,  $p=0,038$ ), но различия между группами не достигли статистически значимого уровня ( $p_{\text{межгрупповое}} > 0,05$ ).

### 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 2).

**Таблица 2 - 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*

## 3. Характеристика показателей основного обмена в зависимости от изучаемых полиморфизмов.

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).

### 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 2).

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 3).

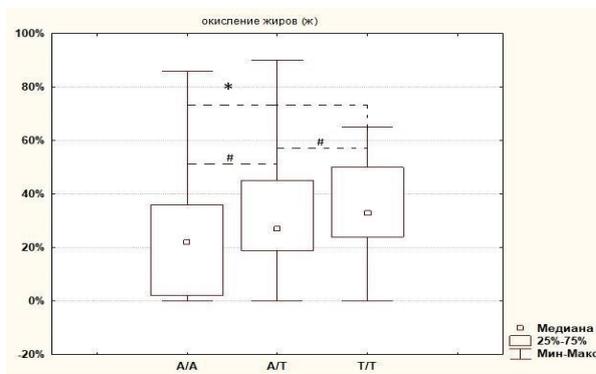


Рисунок 2 - Скорость окисления жиров в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у женщин

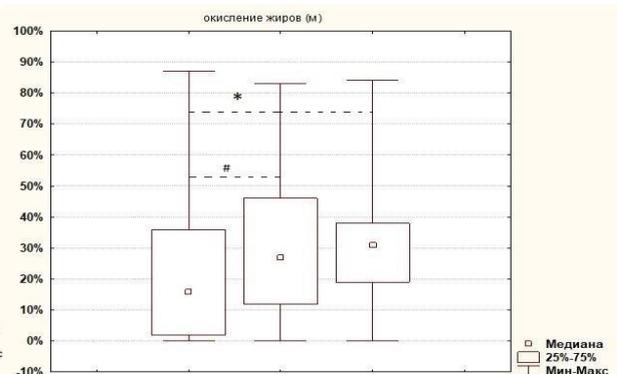


Рисунок 3 - Скорость окисления жиров в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у мужчин

### 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]%),  $p=0,041$ .

### MTHFR

У мужчин 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]%, ( $p=0,044$ ).

Зависимости корреляции представленности аллелей риска в генотипе других изучаемых генов и показателей основного обмена выявлено не было.

## **4. Характеристика уровня метаболомных маркеров в зависимости от изучаемых полиморфизмов.**

### 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] моль/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.

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*.

### 5. 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, Mg, витаминов P, A, и C, а также недостаточное потребление пищевых волокон.

#### 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 3).

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

**Таблица 3 - 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	<i>A/A</i> (n=28)	32,0 [0,0; 108,0]	<i>A/A-A/T</i>	0,032 <sup>#</sup>
	<i>A/T</i> (n=105)	0,0 [0,0; 28,7]	<i>A/A-T/T</i>	0,067
	<i>T/T</i> (n=50)	18,1 [0,0; 73,3]	<i>A/T-T/T</i>	0,622

показатели	генотип	Me[25%;75%]	p	
		(% от рекомендованных норм)		
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 ( $p_{\text{крит}}=0,017$ )

### 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 ( $p=0,024$ ).

### MTHFR

Мужчины с генотипом *C/T rs1801133* гена *MTHFR* превышают рекомендованное потребление 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 потребления 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 B2 (17,2 [5,0%; 104,4%] и -26,4 [-34,4%; 20,3%], соответственно,  $p=0,023$ ). Отмечается достоверно большее превышение потребления Na у носителей генотипа *T/T*, по сравнению с носителями гетерозиготы (20,5 [0,0%; 59,8%] и 0,0 [-14,4%; 8,0%], соответственно,  $p=0,029$ ). Этот факт может иметь связь с составом тела у этих больных. Нами было выявлено большее количество общей жидкости у данной группы пациентов.

### 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 максимально 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.

### FTO

При анализе значений отклонения потребления нутриентов от рекомендованных норм для развития избыточной массы тела и ожирения у женщин можно отметить, что влияние на степень увеличения ИМТ повышенного потребления жира, НЖК и белка отмечается у лиц с наличием аллеля *A* полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* в генотипе. При этом у носителей генотипа *T/T* подобной зависимости не отмечалось (Таблица 4).

**Таблица 4 - 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	<i>T/T</i> (n=50)		<i>A/T</i> (n=105)		<i>A/A</i> (n=28)		p (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	r	p	r	p	r	p	<i>A/A- A/T</i>	<i>A/A- T/T</i>	<i>A/T- T/T</i>
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	0,015*	0,435
жиры	-0,09	0,662	0,37	0,001*	0,37	0,016*	0,012*	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
Na	-0,14	0,539	0,26	0,020*	0,39	0,011*	0,069	0,027 <sup>#</sup>	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

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	p	A/A- A/T	A/A- T/T	A/T- T/T
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 <sup>#</sup>	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 <sup>#</sup>	0,033 <sup>#</sup>	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 ( $p_{\text{крит}}=0,017$ )

У мужчин было выявлено, что превышение количества жиров и НЖК в рационе у носителей генотипа A/A полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* отличается статистически достоверно большим влиянием на повышение ИМТ, по сравнению с генотипом A/T (Таблица 5).

**Таблица 5 - 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)

показатели	T/T (n=24)		A/T (n=48)		A/A (n=14)		p (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	r	p	r	p	r	p	A/A- A/T	A/A- T/T	A/T- T/T
белки	-0,34	0,408	0,39	0,045*	0,13	0,707	0,097	0,337	0,407
НЖК	-0,57	0,139	0,42	0,028*	0,32	0,340	0,016*	0,061	0,731
жиры	-0,11	0,564	0,32	0,002*	0,34	0,018*	0,017*	0,052	1,00
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
B1	-0,14	0,736	0,50	0,008*	0,17	0,612	0,134	0,538	0,267

показатели	<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>
ниацин	-0,19	0,651	0,47	0,013*	0,23	0,502	0,128	0,397	0,416

\* - корреляции достигли статистически значимого уровня

### MTHFR

По данным фактического питания установлено, что более существенное влияние на ИМТ имеет повышенное потребление жира и ПНЖК у женщин с генотипом *T/T* гена *MTHFR*, по сравнению с пациентами с генотипом *C/C* (Таблица 6).

**Таблица 6 - 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	<i>C/C</i> (n=94)		<i>C/T</i> (n=62)		<i>T/T</i> (n=27)		р (достоверность отличий ИМТ у носителей соответствующих генотипов)		
	г	р	г	р	г	р	<i>C/C- C/T</i>	<i>C/C- T/T</i>	<i>C/T- T/T</i>
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 <sup>#</sup>	0,098
K	0,16	0,191	0,24	0,110	0,49	0,009*	0,615	0,025 <sup>#</sup>	0,246
Ca	0,08	0,490	0,30	0,046*	0,43	0,026*	0,167	0,023 <sup>#</sup>	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

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
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 же повышенное потребление холестерина имеет большее влияние на ИМТ у больных с гетерозиготой *rs1801133* гена *MTHFR*, 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 ( $n=12$ ).

Итак, у женщин, носителей аллеля A полиморфизма *rs9939609* гена *FTO* отмечается большее влияние повышенного потребления белка, жира и НЖК на ИМТ, а у носителей генотипа T/T полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR*-повышенного потребления жира и ПНЖК.

В то же время доказано, что у мужчин, носителей генотипа A/A полиморфизма *rs9939609* гена *FTO*, более существенное влияние на степень повышения ИМТ оказывает повышенное потребление жира и НЖК, по сравнению с носителями генотипа A/T.

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

## 6. 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. Энергетическую ценность рациона для каждого пациента определяли индивидуально, исходя из данных, полученных методом непрямой калориметрии (уровень

обмена покоя) с использованием коэффициента физической активности, равного 1,4 (низкая физическая активность), с последующей редукцией калорийности на 500 ккал/сутки.

Проведенный нами корреляционный анализ показывал, 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.

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

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] %,  $p < 0,001$ .

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 достоверно 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 белков до 10-12%, жиров 24-26%, углеводов 61-63% от суточной калорийности.

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

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] %,  $p < 0,001$ .

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 белка 19-21%, жиров 24-26%, углеводов 55-57%.

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 [Физическая реабилитация при ожирении. Практическое руководство / Под редакцией д-ра пед. наук, профессора, директора БУЗОО «Центр восстановительной медицины и реабилитации» А.В. Полуструева, Омск 2014. - с. 17].

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

Установлено, что эффективность персонализированного рациона питания достоверно выше, чем эффективность стандартных диет. Редукция массы тела при использовании персонализированной диеты, составила 6,7 [5,3; 7,2]%, по сравнению с 5,4 [4,9 6,5] %,  $p=0,027$ .

### **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 потребление 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.

**Перечень работ, в которых опубликованы основные научные результаты, включенные в диссертацию.**

**А. Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобр науки России:**

1. Черняк О.Н., Сенцова Т.Б., Ворожко И.В., Тутельян В.А., Бородин С.В., Гаппарова К.М. Геномные, протеомные и метаболомные предикторы атеросклероза у больных ожирением. Сообщение II. Вопросы питания 2015, 5: 39-45. (0,875 п.л.)

2. Лапик И.А., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Сорокина Е.Ю., Бородин С.В., Григорьян О.Н. Современные тенденции в нутригеномике ожирения. Вопросы питания 2016, 6: 6-13. (1,625 п.л.)

3. Бородин С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. Ожирение и метаболизм. 2016, 13(2):7-13. (0,875 п.л.)

**Б. Тезисы, опубликованные в материалах научных конференций:**

4. Бородин С.В., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Зайнудинов З.М. Нутригеномика ожирения. Материалы XVI Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов с международным участием, посвященного 100-летию со дня рождения основателя отечественной нутрициологии А.А. Покровского «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи», Москва, 2016, 85(2): 226. (0,125 п.л.)

5. Бородин С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Лапик И.А., Чехонина Ю.Г. Особенности пищевого статуса у больных ожирением с различными вариациями полиморфных аллелей гена *MTHFR*. Материалы Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы нутрициологии, биотехнологии

и безопасности пищи», Москва, 2017: 27-30. ( 0,5 п.л.).

6. Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Оценка эффективности диетотерапии у больных ожирением с различными полиморфизмами гена PPAR $\gamma$ . Материалы школы молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний», Москва, 2016: 34-35. (0,25 п.л.).

7. Лапик И.А., Гаппарова К.М., Бородина С.В., Чехонина Ю.Г., Исаева А.П. Эффективность персонализированной диетотерапии у больных с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Материалы VIII Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 2018: 341-342. (0,25 п.л.).

#### **Методические рекомендации:**

1. Батурин А.К., Шарафетдинов Х.Х., Гаппарова К.М., Сенцова Т.Б., Бессонов В.В., Григорьян О.Н., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Плотникова О.А., Ворожко И.В., Чехонина Ю.Г., Пилипенко В.В., Алексеева Р.И., Лапик И.А., Сасунова А.Н., Малинкин А.Д., Назарова А.М., Бородина С.В., Макаренко М.А., Макурина О.М. Персонализация диетотерапии пациентов с ожирением на основе исследования полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs4994 гена ADRB3. Москва: ФГБНУ «ФИЦ питания и биотехнологии», 2017.

#### **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

СД – сахарный диабет

ТГ – триглицериды

ТЭП - тепловой эффект пищи

ХС – холестерин