

УДК 615.874
ББК 51.230
Э94

Рецензенты:

Б. Б. Дзантиев — руководитель отдела лиганд-рецепторных взаимодействий и биосенсорики, заведующий лабораторией иммунобиохимии ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, доктор химических наук, профессор

А. В. Погожева — ведущий научный сотрудник лаборатории демографии и эпидемиологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доктор медицинских наук, профессор

Э94 **Эффекторные** звенья метаболизма. Биологически активные вещества пищи в лечении ожирения: от теории и модели к практике / И. В. Гмошинский, В. А. Шипелин, С. А. Апрятин, Н. В. Трусов, Шумакова и др. — Москва : Эксмо, 2022. — 496 с. : ил. — (Врач высшей категории).

ISBN 978-5-04-160832-3

В издании рассматриваются вопросы установления эффекторных звеньев метаболизма при алиментарно-зависимых заболеваниях (ожирении, метаболическом синдроме) в экспериментах с использованием *in vivo* моделей у лабораторных животных (крыс и мышей). Представлена сводка данных литературы о геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных (метаболических) биомаркерах нарушений обменных процессов при алиментарно-зависимых заболеваниях, рассмотрена роль нейромедиаторов и нейропептидов в регуляции пищевого поведения, чувства голода и насыщения. Приведены сведения о современных *in vivo* моделях ожирения и метаболического синдрома у генетически модифицированных, мутантных линий крыс и мышей, а также у животных стандартных линий, получающих гиперкалорийные рационы. Изложены методы анализа постгеномных маркеров ожирения и метаболического синдрома в эксперименте. Представлены результаты собственных исследований по оценке влияния биологически активных веществ пищи (кверцетина, ресвератрола, ароматических аминокислот) на эффекторные звенья метаболизма при генетически-детерминированном и диет-индуцированном ожирении на *in vivo* моделях.

УДК 615.874
ББК 51.230

ISBN 978-5-04-160832-3

© И.В. Гмошинский, В.А. Шипелин, С.А. Апрятин,
Н.В. Трусов, Н.А. Ригер, А.А.Шумакова, текст, ил., 2022
© ООО «Издательство «Эксмо», 2022

От авторов

В издании рассматриваются вопросы установления эффекторных звеньев метаболизма при алиментарно-зависимых заболеваниях (ожирении, метаболическом синдроме) в экспериментах с использованием *in vivo* моделей у лабораторных животных (крыс и мышей). Представлена сводка данных литературы о геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных (метаболических) биомаркерах нарушений обменных процессов при алиментарно-зависимых заболеваниях, рассмотрена роль нейромедиаторов и нейропептидов в регуляции пищевого поведения, чувства голода и насыщения. Приведены сведения о современных *in vivo* моделях ожирения и метаболического синдрома у генетически модифицированных, мутантных линий крыс и мышей, а также у животных стандартных линий, получающих гиперкалорийные рационы. Изложены методы анализа постгеномных маркеров ожирения и метаболического синдрома в эксперименте. Представлены результаты собственных исследований по оценке влияния биологически активных веществ пищи (кверцетина, ресвератрола, l-карнитина, ароматических аминокислот) на эффекторные звенья метаболизма при генетически детерминированном и диетиндуцированном ожирении на *in vivo* моделях.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, геном, транскриптом, метаболические пути, *in vivo* модели, крысы, мыши, дофамин, серотонин, биологически активные вещества пищи, диетотерапия.

© Коллектив авторов, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	8
ВВЕДЕНИЕ.....	11
ЧАСТЬ 1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА	19
Глава 1. Геномные и эпигеномные маркеры ожирения.....	21
Глава 2. Изменение в транскриптоме клетки при ожирении.....	45
Глава 3. Регуляторные микроРНК в патогенезе ожирения.....	62
Глава 4. Нейропептиды и нейромедиаторы как маркеры ожирения и метаболического синдрома.....	76
Глава 5. Роль адипокинов и цитокинов в развитии ожирения....	104
ЧАСТЬ 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОЖИРЕНИЯ	113
Глава 6. Модели ожирения у мутантных и нокаутных линий животных.....	115
Глава 7. Модели индуцированного рационом ожирения.....	129
ЧАСТЬ 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИЗУЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ НА IN VIVO МОДЕЛЯХ....	149
Глава 8. Исследование нейромоторики и поведенческих реакций	150
Глава 9. Методы изучения биохимических и метаболомных маркеров ожирения	178
Глава 10. Методы оценки иммунологических маркеров ожирения и метаболического синдрома	195
Глава 11. Изучение постгеномных (транскриптомных и протеомных) маркеров ожирения.....	210
Глава 12. Значение оценки статуса витаминов и минеральных веществ в экспериментальных исследованиях ожирения на <i>in vivo</i> моделях.....	217

**ЧАСТЬ 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МИНОРНЫХ
БАВ ПИЩИ НА *IN VIVO* МОДЕЛЯХ ОЖИРЕНИЯ
И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА 235**

Глава 13. Изучение эффектов кверцетина на *in vivo*
моделях ожирения у крыс линии Wistar и Zucker ZF 237

Глава 14. Изучение эффектов кверцетина
на моделях индуцированного рационом
и спонтанного ожирения у мышей 286

Глава 15. Влияние кверцетина на гомеостаз минеральных
веществ в организме крыс и мышей различных линий 322

Глава 16. Влияние ресвератрола на мышей на модели
индуцированного рационом ожирения..... 350

Глава 17. Влияние l-карнитина на мышей,
получающих рацион с избытком жира и фруктозы..... 368

Глава 18. Полнотранскриптомное исследование влияния
ресвератрола и l-карнитина на экспрессию генов
в печени у мышей 385

Глава 19. Сравнение эффективности l-карнитина
и ресвератрола в коррекции индуцированного рационом
ожирения у крыс..... 403

Глава 20. Воздействие потребления больших
нейтральных аминокислот на крыс
с индуцированным рационом ожирением 422

Глава 21. Оценка воздействий тирозина и триптофана
на мышей с различной склонностью к развитию ожирения..... 441

Глава 22. Полнотранскриптомное исследование влияния
ресвератрола, l-карнитина, тирозина и триптофана
на экспрессию генов в печени крыс..... 457

Глава 23. Концепция эффекторных звеньев метаболизма
в диетотерапии ожирения..... 477

СПИСОК ОСНОВНЫХ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ...483

СПИСОК НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРОВ

ПО ТЕМЕ ПРОЕКТА 486

ПРЕДИСЛОВИЕ

В 2020 ГОДУ БЫЛА ОТМЕЧЕНА славная дата — 90 лет со дня основания Института питания, в настоящее время — ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». На протяжении всего периода своей деятельности Институт и его сотрудники были заняты решением важнейших научных и народнохозяйственных проблем, связанных с питанием населения СССР и России. Сущность этих работ раскрывается в триединстве основных направлений науки о питании. Во-первых, это получение фундаментальных научных знаний о механизмах ассимиляции пищевых веществ, их структуре и функциях и, на этой основе, разработка, обоснование и в дальнейшем уточнение норм физиологических потребностей человека в пищевых веществах и энергии. Во-вторых, это комплекс исследований, направленных на обеспечение безопасности питания и снижения рисков, связанных с наличием в пищевых продуктах вредных для здоровья веществ химической и биологической природы. В-третьих, это создание, обоснование и оценка эффективности новых или актуализация уже имеющихся методов диагностики пищевого статуса и диетотерапии, инновационных технологий диетического лечебного и профилактического питания, включающих разработку специализированных пищевых продуктов и диет, предназначенных для групп пациентов с различными заболеваниями или людей с особыми пищевыми потребностями (дети раннего возраста, беременные и кормящие женщины, спортсмены и другие). Для решения этих проблем на каждом этапе эволюции научного знания привлекался самый современный на то время комплекс методов и подходов. Физиологическое направление в науке о питании активно развивалось уже в 20-е гг. прошлого века, а в деятельности Института питания получило отражение в трудах М. Н. Шатерникова, И. П. Разенкова, а в дальнейшем, в особенности, Г. К. Шлыгина и его учеников. Оно включало исследование на уровне организма как целого влияния пищевых веществ на деятельность центральной нервной системы, эффектов пищевого

термогенеза и специфического динамического действия пищи, закономерностей пищевого поведения в зависимости от состава диеты. В 1960-е годы в работе Института главенствующую роль заняли биохимические исследования, связанные с работами выдающегося ученого XX века, академика АМН СССР А.А. Покровского и плеяды его учеников — В. А. Тутельяна, М. М. Г. Гаппарова, И. Я. Коня и других. В этом направлении были достигнуты такие признанные в мировом масштабе результаты, как выяснение роли лизосомального аппарата клетки в системе внутриклеточного пищеварения, установление влияния диетических факторов на ферментные системы, обеспечивающие поддержание организменного гомеостаза, защиту от химических токсикантов и ксенобиотиков. Совокупность этих научных достижений позволила разработать теорию оптимального питания, строго количественную научную биологическую концепцию, основные положения которой продолжают действовать и в настоящее время. Третье направление, в котором развивалась деятельность Института, было связано с работами в области алиментарной морфологии, патологии и иммунологии питания, где большую роль сыграли исследования М. Н. Волгарева и его учеников, И. А. Морозова, И. Б. Куваевой и других ученых. И в конечном итоге на основе новейших достижений науки и медицины решались проблемы питания здорового и больного человека, научно-методические вопросы по организации диетического лечебного и профилактического питания, разрабатывались и внедрялись в клиническую работу научнообоснованные методы диагностики и диетотерапии различных заболеваний. Развитие данного направления и деятельность Клиники лечебного питания Института питания тесно связана с именами профессора М. И. Певзнера, члена-корреспондента Академии медицинских наук СССР, профессора М. А. Самсонова и их многочисленных учеников.

В течение длительного периода времени биохимическое, физиологическое и патоморфологическое направления в изучении питания функционировали относительно обособленно. Однако в последние десятилетия, ознаменовавшиеся бурным развитием и внедрением в научные исследования высокопроизводительного постгеномного анализа (транскриптомики, протеомики, метаболомики) и биоинформатических подходов стал возможным продуктивный синтез данных, получаемых биохимическими и постгеномными методами, с результатами исследования на уровне организма в целом, в том числе полученными в современных, объективных, строго количественных и информативных физиологических тестах. Это создало возможность подведения научной базы под разработку персонифицированной диетотерапии, назначаемой

при различных, в первую очередь, вызванных нерациональным питанием, заболеваниях, и подходящей в наибольшей степени для конкретного больного в зависимости от его гено- и фенотипа, происхождения, индивидуальных особенностей обмена веществ, стадии и тяжести патологического процесса, наличия сопутствующих заболеваний и других факторов.

Предлагаемая монография, являющаяся плодом деятельности коллектива, в основном, молодых ученых и исследователей ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», как раз и представляет собой попытку синтеза на современном уровне научных знаний, биохимического, постгеномного и физиологического подхода в разработке специализированных продуктов и БАД к пище, используемых в диетотерапии ожирения и связанных с ним метаболических расстройств. По нашему мнению, данная работа представляет значительный интерес для специалистов в области биохимии и гигиены питания, диетологов, эндокринологов и врачей других специальностей, технологов пищевой промышленности, занятых разработкой рецептур новых специализированных диетических продуктов и БАД.

Исследования, представленные в книге, основаны на новейших достижениях науки и техники; при их планировании, проведении и анализе широко применялся комплекс современных высокотехнологичных и высокоинформативных подходов. Реализация данного труда была бы невозможна без той поддержки, которая была оказана этому направлению со стороны Российского Научного Фонда, которому всем нам хотелось бы выразить за это самую искреннюю благодарность.

*А. В. Стародубова,
д.м.н., заместитель директора
по научной и лечебной работе
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»*

ВВЕДЕНИЕ

АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа (СД), ожирение, метаболический синдром, пищевая аллергия и непереносимость, дефициты микронутриентов и другие занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения Российской Федерации. Многие из них способны приводить к высокой смертности и инвалидизации больных, а на поздних стадиях требуют применения высокотехнологичной медицинской помощи, что приводит к значительным непродуктивным финансовым затратам. Распространенность алиментарно-зависимых заболеваний интенсивно растет во всем мире, в частности, встречаемость метаболического синдрома в индустриальных странах среди лиц старше 30 лет составляет 10-20 %, в США — 34 % (или 44 % среди людей старше 50 лет), в России почти 20 %.

Распространенность ожирения в мире удвоилась с 1980 по 2008 годы, составляя по 500 млн случаев ежегодно [WHO, 2020], что позволяет говорить о глобальной эпидемии этого состояния [Swinburn et al., 2011; Imes & Burke, 2014; Баланова Ю.А. и др., 2018; Дедов И.И. и др., 2018; Стародубова А.В. и Стародубов В.И., 2017; Тутельян В.А. и др., 2014, 2019]. Однако в отличие от эпидемических инфекционных заболеваний, у ожирения нет единого этиологического фактора, его развитие связано как с образом жизни (питание, уровень физической активности), так и с генетической предрасположенностью. Ожирение с высокой вероятностью приводит к развитию СД 2-го типа, которым, по данным ВОЗ, в мире страдает более 350 млн человек. СД 2-го типа является седьмой по значимости причиной смерти в мире. Хронический метаболический дисбаланс и воспалительные процессы, протекающие в жировой ткани при ожирении, совместно с возникающей первичной резистентностью к инсулину, приводят к развитию метаболического синдрома, последствиями которого являются атеросклероз [Jahangir et al., 2014; Klop et al.,

2013], гипертоническая болезнь, подагра, аллергические заболевания, стеатоз печени с риском его последующей трансформации в неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени [Must et al., 1999].

Ведущей причиной роста распространенности ожирения во всем мире является изменение образа жизни современного человека, состоящее в повсеместном распространении транспортных средств, механизации труда и быта, что приводит к резкому снижению энерготрат. Данные сдвиги усугубляются резко повышенной стрессорной нагрузкой на организм, связанной с высоким уровнем перенаселенности (особенно, в условиях мегаполисов), необходимостью и потребностью воспринимать большие дополнительные объёмы разнородной аудиовизуальной информации. При этом на количества потребляемых современным человеком основных макронутриентов (белков, жиров, углеводов) накладываются естественные ограничения снизу, связанные с необходимостью удовлетворения физиологической потребности в микронутриентах (витаминах и минеральных веществах) за счет их количеств, содержащихся в пищевых продуктах. Вследствие этих естественных причин возникает избыток энергетической ценности потребляемого рациона над энерготратами организма, приводящий к накоплению избытков жировой ткани. Фактором, дополнительно отягощающим этот процесс, является повышенное содержание в пище современного человека-горожанина в развитых странах насыщенных жиров животного происхождения и простых сахаров, высокая квота потребления продукции фастфуда, рафинированных продуктов, обедненных в силу технологии их производства пищевыми волокнами, витаминами и минеральными веществами [Тутельян В. А. и др., 2018].

Господствовавшее в медицине на протяжении столетий механистическое представление о патогенезе ожирения, как о простом накоплении неиспользуемого жира вследствие избыточной калорийности рациона, в последнее время активно пересматривается с учётом роли системного воспаления в жировой ткани, печени и некоторых отделах головного мозга, характер и выраженность которого зависит от сложного комплекса факторов, включая генетические полиморфизмы и различные алиментарные дисбалансы [Hjelmborg et al., 2008]. Дополнительным фактором, усиливающим развитие системного воспаления при ожирении, метаболическом синдроме и СД, является нарушение состава микрофлоры кишечника, приводящее к изменению функционирования местного иммунитета.

Перечисленные патогенетические факторы определяют как неоднозначную связь между потреблением высокожировых и высокоуглеводных

рациононов с развитием ожирения в человеческой популяции, так и крайнюю вариабельность реакции больных ожирением на лечебные диеты и частое отсутствие либо нестойкость их результата [Лапик И. А. и др., 2016].

Диетические профилактика и лечение (терапия) ожирения традиционно осуществляются с использованием редуцированных по калорийности, ограниченных по квоте сахаров и животного жира, обогащенных пищевыми волокнами диет в сочетании с дозированной физической нагрузкой [WGO, 2009]. Однако комплаентность к такому лечению и стойкость его результата у больных ожирением часто являются неудовлетворительными [De Panfilis, et al., 2007; Burgess et al., 2017]. В связи с этим большой интерес представляет использование в диетотерапии ожирения минорных биологически активных веществ пищи (БАВ), способных активно влиять на процессы липидного и углеводно-энергетического обмена, стимулировать уровень основного обмена, снижать интенсивность липогенеза и глюконеогенеза, восстанавливать нарушенную инсулиновую чувствительность, модулировать путем воздействия на эфферентные центры головного мозга пищевое поведение, создавать условия для повышения физической активности больных [Volkow & Wise, 2005; Kenny, 2011]. Предполагается, что использование таких БАВ в качестве компонентов диетических лечебных продуктов или в форме БАД к пище способно значительно повысить результативность редуцирующей диетотерапии, повысить комплаентность к ней больных и достичь более стойкого ее результата [Тутельян В. А. и др., 2018].

По своему механизму воздействие БАВ на звенья метаболизма, нарушенные при ожирении, может быть как прямым (когда БАВ являются субстратами либо кофакторами ферментов и транспортных белков, хелаторами ионов металлов либо ловушками свободных радикалов), так и косвенным через влияния на экспрессию генов путем воздействия на продукцию сигнальных молекул (цитокинов, адипокинов, гормонов, микроРНК и др.), ядерные рецепторы, транскрипционные факторы и компоненты внутриклеточных сигнальных каскадов [Батурин А. К. и др., 2012].

В качестве кандидатных БАВ — ингредиентов специализированных продуктов для лечебного питания больных ожирением рассматриваются многочисленные фитонутриенты, принадлежащие к классам полифенольных соединений и фитостероинов [Тутельян В. А. и др., 2016], природные индольные соединения [Chang et al., 2010], аминокислоты [Cavaliere & Medeiros-Neto, 1997; Siddik & Shin, 2019], витаминоподобные вещества, включая коэнзим Q10 [Xu et al., 2017] и l-карнитин

[Rooyandjoo et al., 2016]. Однако, несмотря на такое разнообразие БАВ с предполагаемым антибезогенным действием, последовательная стратегия их использования в диетотерапии ожирения всё ещё не разработана, а результаты многочисленных разрозненных клинических тестов остаются противоречивыми. Причиной этого, по-видимому, является высокая генотипическая и фенотипическая гетерогенность больных ожирением, когда эффективность того или иного метода диетической коррекции может варьировать от высокой до практически нулевой в зависимости от генетических полиморфизмов пациента, стадии и тяжести заболевания, его длительности, возраста больного, наличия сопутствующей патологии. Выяснение всех этих обстоятельств в условиях клиники сталкивается с большим числом проблем как методического, так и этического характера. К их числу относятся сложности с получением информированного согласия больных на проведение клинических тестов, риск интенсивных диетических интервенций, трудности в формировании гомогенных по составу основных групп больных и групп сравнения, ограниченная доступность или полная недоступность большого числа субстратов для лабораторного исследования. В связи с этим большое значение приобретает проведение испытаний терапевтической эффективности БАВ на адекватных моделях ожирения и сопряженных алиментарно-зависимых состояний (метаболический синдром, дислипидемия, стеатоз печени и др.) у лабораторных животных на геномном и постгеномном уровнях с анализом максимально широкого спектра биосубстратов и с использованием современных геномных и постгеномных (транскриптомных, протеомных, метаболомных) технологий. При этом влияние генетического фактора на развитие вызванного рационом патологического процесса может быть смоделировано путём использования различных линий (инбредных и аутбредных) лабораторных животных, а также межлинейных гибридов. Путём сопоставления эффективности БАВ у животных различных видов и линий, различающихся по аллельным вариантам полиморфных генов липидного и углеводно-энергетического обмена, представляется возможным установить кандидатные гены, являющиеся мишенями применяемых диетических манипуляций. Отслеживание соответствующих транскриптомных, метаболомных и протеомных показателей животных, получающих в модельных *in vivo* экспериментах добавки БАВ, позволит в перспективе создать систему доклинических испытаний методов персонализированной диетической коррекции ожирения и родственных алиментарно-зависимых состояний.

В первой части предлагаемой монографии (главы 1-5) на основе анализа данных мировой научной литературы формулируются представления об основных группах молекулярных маркеров ожирения и метаболического синдрома, их значимости в клинической диагностике и в доклинических испытаниях БАВ и лекарственных антиобезогенных препаратов. В соответствии с центральной догмой молекулярной биологии о передаче биологической информации в последовательности ДНК → РНК → белки (ферменты) → метаболиты → фенотип подобные биомаркеры изложены в главах 1-5 как геномные → транскриптомные (полный транскриптом клетки, мРНК, микроРНК) → протеомные (ферменты, регуляторные белки, адипокины, цитокины) → метаболомные (метаболиты, нейромедиаторы и нейропептиды) маркеры.

Вторая часть (главы 6, 7) посвящена описанию основных видов *in vivo* моделей ожирения и метаболического синдрома у лабораторных животных, особенностях воспроизведения и ограничениях данных моделей.

Третья часть (главы 8-12) рассматривает методы изучения биомаркеров ожирения и метаболического синдрома у лабораторных животных на *in vivo* моделях алиментарно-зависимых состояний, в первую очередь, при ожирении.

Наконец, четвертая часть (главы 13-22) содержит результаты изучения влияния некоторых практически важных БАВ, включая полифенольные соединения (кверцетин, ресвератрол), витаминоподобное вещество l-карнитин и ароматические аминокислоты на поведенческие реакции, интегральные и биохимические показатели, гомеостаз минеральных веществ и постгеномные (транскриптомные и протеомные) маркеры, характеризующие развитие ожирения на различных экспериментальных *in vivo* моделях. В заключительной главе 23 предпринята попытка сформулировать, на основе собственных экспериментальных данных и публикаций в научной литературе, единой концепции эффекторных звеньев метаболизма в диетотерапии ожирения.

Экспериментальные данные, представленные в настоящей монографии, получены коллективом сотрудников ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в исследованиях, выполненных при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-16-01043 «Поиск эффекторных звеньев метаболизма, регулируемых алиментарными факторами при ожирении, для разработки инновационных специализированных пищевых продуктов» (2017-2019 гг.).

Литература

- Батурин А. К., Сорокина Е. Ю., Погожева А.В., Тутельян В.А. Генетические подходы к персонализации питания // *Вопр. питания*. 2012. Т. 81, № 6. С. 4-11.
- Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Имаева А. Э., Концевая А. В., Муромцева Г. А. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23, № 6. С. 123-130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Дедов И. И., Романцова Т. И., Шестакова М. В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «Аврора» // *Ожирение и метаболизм*. 2018. Т. 15, № 4. С. 48-58. doi: 10.14341/omet10076.
- Лапик И. А., Гаппарова К. М., Чехонина Ю .Г., Сорокина Е. Ю., Бородина С. В. Современные тенденции развития нутригеномики ожирения // *Вопр. питания*. 2016. Т. 85, № 6. С. 6-13.
- Стародубова А. В., Стародубов В. И. Тенденции, возрастные и региональные особенности заболеваемости ожирением населения Российской Федерации в 1992-2012 гг. // *Профилактическая медицина*. 2017. Т. 20, № 6. С. 32-40. doi: 10.17116/profmed201720632-40.
- Тутельян В. А., Батурин А. К., Конь И. Я., Мартинчик А. Н., Углицких А. К., Коростелева М. М., Тоболева М. А., Алешина И. В. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014. Т. 93, № 5. С. 28-31.
- Тутельян В. А., Киселёва Т. Л., Кочеткова А. А., Смирнова Е. А., Киселёва М.А., Саркисян В. А. Перспективные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем: опыт традиционной медицины // *Вопр. питания*. 2016. Т. 84, № 4. С. 46-60.
- Тутельян В. А., Кочеткова А. А., Саркисян В. А. Специализированные пищевые продукты в современной парадигме алиментарной коррекции нарушений метаболизма // *FOODLIFE 2018. Генетические ресурсы растений и здоровое питание: потенциал зерновых культур. Материалы конференции*. 2018. С. 22.
- Тутельян В. А., Никитюк Д.Б., Шарфетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний // В книге: *Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы*/ под ред. Герасименко Н.Ф. и др. М.: Научная книга, 2019. Т.3. С. 203-227. ISBN: 978-5-6043289-2-7.
- Burgess E., Hassmén P., Pumpa K.L. Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review. *Clin. Obes.* 2017; 7: 123-135.

- Cavaliere H., Medeiros-Neto G. The anorectic effect of increasing doses of L-tryptophan in obese patients. *Eat. Weight Disord.* 1997; 2(4): 211-215.
- Chang J., Cizmecioglu O., Hoffmann I., Rhee K. PLK2 phosphorylation is critical for CPAP function in procentriole formation during the centrosome cycle. *EMBO J.* 2010; 29(14): 2395-2406. doi: 10.1038/emboj.2010.118.
- De Panfilis C., Cero S., Dall'Aglio E., Salvatore P., Torre M., Maggini C. Psychopathological predictors of compliance and outcome in weight-loss obesity treatment. *Acta Biomed.* 2007; 78 (1): 22-28.
- Hjelmborg J. V., Fagnani C., Silventoinenetal K. Genetic influences on growth traits of BMI: a longitudinal study of adult twins. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(4): 847-852. doi: 10.1038/oby.2007.135.
- Imes C. C., Burke L. E. The obesity epidemic: the United States as a cautionary tale for the rest of the world. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2014; 1(2): 82-88. doi: 10.1007/s40471-014-0012-6.
- Jahangir E., De Schutter A., Lavie C. J. The relationship between obesity and coronary artery disease. *Transl. Res.* 2014; 164(4): 336-344. doi: 10.1016/j.trsl.2014.03.010.
- Kenny P. J. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron.* 2011; 69: 664-679. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.016.
- Klop B., Elte J. W., Cabezas M. C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013; 5(4): 1218-1240. doi: 10.3390/nu5041218.
- Must A., Spadano J., Coakley E.H., Field A.E., Colditz G., Dietz W.H. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999; 282(16): 1523-1529. doi: 10.1001/jama.282.16.1523.
- Pooyandjoo M., Nouhi M., Shab-Bidar S., Djafarian K., Olyaeemanesh A. The effect of (L-) carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes. Rev.* 2016; 17(10): 970-976.
- Siddik A. B., Shin A. C. Recent progress on branched-chain amino acids in obesity, diabetes, and beyond. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019; 34(3): 234-246. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.234.
- Swinburn B. A., Sacks G., Hall K. D., McPherson K., Finegood D. T., Moodie M. L., Gortmaker S. L. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet.* 2011; 378(9793): 804-814. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60813-1.
- Volkow N .D., Wise R. A. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 555-560. doi: 10.1038/nn1452.
- WGO. Глобальные Практические Рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации (WGO Global Guideline Obesity 1). World Gastroenterology Organization, 2009. [Электронный ресурс: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-russian-2009.pdf>. Дата обращения 10.04.2020].

ЛИТЕРАТУРА

- WHO. Global Health Observatory (GHO) data. World Health Statistics 2020: Monitoring health for the SDGs. [Электронный ресурс https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2020/en/. Дата обращения 01.10.2020].
- Xu Z., Huo J., Ding X., Yang M., Li L., Dai J., et al. Coenzyme Q10 improves lipid metabolism and ameliorates obesity by regulating CaMKII-mediated PDE4 inhibition. *Sci Rep.* 2017; 7: 8253. doi: 10.1038/s41598-017-08899-7.