

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 [Батулин 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 фитостероидов [Тутельян В. А. и др., 2016], природные индолные 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. Путем 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

- Батури́н 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., Батури́н 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.

ЧАСТЬ 1.

Биологические
маркеры ожирения
и метаболического
синдрома

Геномные и эпигеномные маркеры ожирения

ОЖИРЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ системное расстройство обмена веществ, не имеющее единого этиологического фактора. В качестве главной причины развития ожирения рассматривается несоответствие между энерготратами организма и энергетической ценностью потребляемого рациона. Вместе с тем, в последнее время предпринимаются активные попытки дополнить эту концепцию представлениями о роли в патогенезе ожирения процессов воспаления в жировой ткани, внутренних органах и центральной нервной системе (ЦНС), характер и выраженность которых зависят от сложного комплекса факторов, включая генетические полиморфизмы, экспрессию комплекса генов, отвечающих за жировой, белковый, углеводно-энергетический обмен и сигнальные пути про- и противовоспалительных факторов [Лапик И. А. и др., 2016, Бородина С. В. и др., 2016].

Одной из фундаментальных особенностей генома человека, сформировавшейся в процессе его эволюции, является наличие в нем генов, отвечающих за запасание метаболической энергии, что имело в прошлом важное адаптивное значение в условиях постоянной угрозы голода [Батулин А.К. и др., 2012а; Cheung & Mao, 2012]. В современных промышленно развитых странах адаптивная роль этих генов утрачивается и их активность становится патогенетическим фактором массового развития ожирения. Молекулярная диагностика полиморфизмов в генах-маркерах ожирения — это необходимое звено в выборе его персонализированной терапии.

Задачей настоящей главы является анализ данных литературы по вопросу о геномных маркерах ожирения и роли в патогенетических механизмах его развития модификаций наследственного аппарата клетки, что объединяется термином «эпигенетическое наследование».

Основные кандидатные гены ожирения

Вклад генетического фактора в развитие ожирения оценивается в семейных, близнецовых исследованиях [Stunkard et al., 1986a; Hjelmberg et al., 2008; Cheung & Mao, 2012] и по т.н. методу «приемных детей» [Stunkard et al., 1986b], основанному на сравнительном анализе фенотипического сходства детей с их биологическими и приемными родителями. Согласно данным близнецовых исследований, генетические факторы вносят до 40 % вклада в варибельность индекса массы тела (ИМТ), тогда как в исследованиях с дизайнами «семейный» и «приемных детей» этот вклад был оценен как 20 % [Stunkard et al., 1986ab, Turula et al., 1990, Cheung & Mao, 2012].

В основу метода кандидатных генов (КГ) положена идентификация связи между тем или иным вариантом мутации в определённом гене (полиморфизмом) и наличием ожирения [Tabor et al., 2002]. Отбор КГ для анализа проводится из данных, полученных на *in vivo* моделях ожирения у генетически модифицированных или «нокаутных» животных с отсутствием ключевых генов, а также на *in vitro* модельных системах, базирующихся на принципе «позиционного клонирования».

Стоимость исследований по секвенированию ДНК-последовательностей постоянно снижается, и при анализе получаемых данных в распоряжении исследователей имеются международные базы данных, включая dbSNP и International HarMap, по большому количеству видов животных и человеку. Ввиду этого, стало возможным углубленное изучение варибельности генов с помощью целенаправленного отбора «меток однонуклеотидных полиморфизмов» (tag SNPs), локализованных в области генома с высокой степенью неравновесия по сцеплению, предположительно маркирующей причинно-значимый вариант гена [Mao, 2011].

Первое важное достижение в отборе КГ ожирения было достигнуто в 1994 г., когда было показано, что гормон жировой ткани лептин играет ключевую роль в регуляции потребления и расходования энергии, включая аппетит и метаболизм [Zhang et al., 1997; Margetic et al., 2002]. Был описан ряд мутаций гена лептина у человека, ассоциированных с фенотипом ожирения различной степени выраженности [Montague et al., 1997; Strobel et al., 1998; Clement et al., 1998; Fischer-Posovszky et al., 2010].

Следующим важным результатом стала идентификация полиморфизма гена *CART*, отвечающего за синтез связанного с определёнными нейронами дугообразного ядра гипоталамуса нейропептида *CART*

(кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт), обладающего функцией эндогенного фактора насыщения [Ong Z.Y. & McNally G.P., 2020]. У детей с ожирением мутационный скрининг этого гена выявил аминокислотную замену по остатку Leu34→Phe, связанную с уменьшением величины энерготрат основного обмена и сопутствующим фенотипом ожирения [Miraglia del Giudice et al., 2001]. Наличие данного аллельного варианта гена *CART* у подростков соответствует раннему развитию ожирения в сочетании с повышенной частотой развития депрессии [Miraglia del Giudice et al., 2006]. Считается, что полиморфизмы гена *CART* могут играть важную роль в расстройствах психики на фоне ожирения [Мао, 2011].

К числу генов ожирения, имеющих, по-видимому, наибольшую клиническую значимость, принадлежит идентифицированный в 2007 г. ген *FTO*. В первой из работ по этому вопросу [Frayling et al., 2007] определённые SNPs, наблюдаемые в *FTO*, были воспроизводимо соотнесены с массой тела у 13 когорт больных взрослых и детей общей численностью 38759 человек. Наличие гомозиготности по аллелям риска данного гена соответствует более чем 1.67-кратному увеличению риска избытка массы тела на три и более кг по сравнению с теми лицами, у которых данные аллели отсутствуют. Влияние полиморфизмов *Fto* на ожирение признаётся наибольшим из всех изученных локусов [Fawcett & Barroso I., 2010]. *FTO* — это ген, который кодирует Fe(II)- и 2-оксоглутарат-зависимую оксигеназу, предположительно участвующую в деметилировании ДНК [Stratigopoulos et al., 2008]. Исследования на мышах показали, что белок *FTO* в наибольшей степени экспрессирован в гипоталамусе. Гомозиготы мышей с делецией *FTO* погибают внутриутробно, демонстрируя грубые аномалии развития (дефект нервной трубки, резкая асимметрия правой и левой сторон тела), а гетерозиготы характеризуются олигодактилией (слившимися пальцами конечностей) при отсутствии какого-либо влияния на массу тела и накопление жира [Stratigopoulos et al., 2008]. При избыточной экспрессии *FTO* у мышей отмечаются повышенное потребление пищи и масса жировой ткани [Church et al., 2010]. Продукт трансляции *FTO* вызывает у грызунов повышенную экспрессию орексигенного (стимулирующего потребление пищи) нейропептида Y (NPY) [Fawcett et al., 2010]. Обсуждалось также участие *FTO* в регуляции циркадных ритмов [Fredriksson, 2008], нарушение которых связывают с ожирением [Gimble, 2009].

Клиническая значимость определенных полиморфизмов гена *FTO* как предикторов развития ожирения была подтверждена в большом числе клинических исследований [Батурин А. К. и др., 2012а, Бородина С. В.

и др., 2012, Лапик И. А. и др., 2016]. В исследованиях, проведенных в ФИЦ питания и биотехнологии, была доказана статистически достоверная связь полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в аллельных сочетаниях AA и AT (гомозиготы и гетерозиготы по этой мутантной форме гена) с индексом массы тела и частотой развития алиментарного ожирения у женского (и, в меньшей степени у мужского) населения ряда регионов России [Батурин А. К. и др., 2014; Батурин А. К. и др., 2017]. Наличие полиморфизма данного типа было статистически значимо связано с частотой развития ожирения у женщин старше 30 лет и их детей в Астраханской области и Якутии и, при этом, обратным образом коррелировало с прибавкой массы тела в ходе беременности [Шилина Н. М. и др., 2017; Shilina et al., 2017]. Наличие в гомозиготе полиморфизма rs9939609 *FTO* было достоверно связано с ускоренным ростом детей в первые годы жизни и повышало последующий риск развития у них ожирения [Shilina et al., 2018].

В исследовании у 300 больных с тяжёлой наследственной формой ожирения было показано наличие делеции значительного фрагмента гена *SH2B1*, находящегося в локусе 16p11.2 [Bochukova et al., 2010]. Продукт экспрессии *SH2B1* в нейронах и большом числе клеток периферических тканей является важным фактором в контроле гомеостаза энергии и глюкозы [Kotani et al., 1998]. Нокаут *SH2B1* у мышей вызывает гиперлипидемию, резистентность к лептину и инсулину, гиперфагию, гипергликемию и ожирение. Восстановление функции *SH2B1* у этих мышей корректировало эти метаболические нарушения. Избыточная экспрессия *SH2B1* в нейронах мышей защищала их от развития резистентности к лептину и ожирения при потреблении высокожирового рациона. По своей биологической функции *SH2B1* является белком-адаптером рецептора инсулина, вовлеченным в передачу его сигнала через несколько членов семейства тирозиновых протеинкиназ, включая JAK, а также инсулиноподобный фактор роста I (IGF1), ростовые факторы NGF, BDNF, GDNF, PDGF и FGF [Maures et al., 2007].

В развитии ожирения важную роль играют нарушения обмена нейромедиатора серотонина (подробно в главе 4). Полиморфизмы ключевого гена серотонинового обмена *SLC6A14* и рецептора 2C серотонина *5-HTR2C* вовлечены в развитие ожирения [Miranda et al., 2015]. Так, у детей 7-8 лет, являющихся гомозиготами по вариантам rs12391221 и rs2312054 *SLC6A14*, отмечался повышенный аппетит, увеличенные потребление высококалорийной пищи, запасы подкожной жировой ткани в области трицепса. Эти же особенности были характерны для детей, гомозиготных по полиморфизмам rs3813928 и rs3813929 в *5-HTR2C*.

Белок SLC6A14 является Na^+/Cl^- -зависимым мембранным переносчиком нейтральных аминокислот, отвечающим за транспорт триптофана в головной мозг [Sloan & Mager, 1999].

Ещё один потенциальный КГ ожирения — куллин 4В (*CUL4B*), идентифицированный в качестве агента X-связанного синдрома умственной отсталости, сопряженного с тяжелой формой ожирения [Tarpey et al., 2007]. Локализованный в X-хромосоме ген *CUL4B* кодирует белок, обладающий функцией убиквитин-лигазы, участвующей в убиквитин-протеасомном пути регуляции липидного обмена, находящиеся под контролем сиртуина-7 [Yoshizawa et al., 2014].

Ген *ApoE*, кодирующий аполипопротеин E, ответственный за формирование и клеточную рецепцию липопротеинов низкой плотности, обладает большим числом SNP-полиморфизмов, для некоторых из которых доказана статистически значимая связь с риском развития тяжелых форм ожирения и атеросклероза. У пациентов, имеющих единственную SNP (с.388 T/T+с.526 C/T или с.388 T/C+с.526 C/C) в этом гене, развитие дислипидемии сопровождается неспецифической воспалительной реакцией повышенной интенсивности. Для носителей двух SNP в гене *ApoE* (с.388 T/T+с.526 T/T и с.388 T/C+с.526 C/T) характерны корреляционные связи маркеров липидного обмена и адипокинов (адипонектин, висфатин). При наличии трех SNP установлена взаимосвязь уровня адипокинов (апелин, висфатин, резистин) с провоспалительными цитокинами (IL-1 α), маркером апоптоза аннексином V и показателями липидного обмена [Сенцова Т. Б. и др., 2017]. Получены данные о роли полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 2$ в *ApoE* как фактора риска развития атеросклеротических повреждений сосудов при ожирении [Черняк О. Н. и др., 2015].

SNP-полиморфизмы генов адренорецепторов *ADRB2* и *ADRB3* играют важную роль в регуляции объема жировой массы тела. К их эффекторным механизмам относятся экспрессия рецепторов, ассоциированных с G-белками (GPCR), участвующих в активации адренергических нейронов периферической нервной системы, иннервирующей жировую ткань и отвечающих за активацию процессов липолиза [Лапик И. А. и др., 2016]. SNP, состоящая в замене триптофана (Trp) на аргинин в 64 позиции этого белка, ослабляет взаимодействие рецептора с GPCR адипоцитов, способствуя увеличению массы тела [Батулин А. К. и др., 2012b].

Генотипирование популяции 723 людей на наличие аллеля rs16147 гена *Npy* (ген белка предшественника нейропептида Y) показало, что наличие этого аллеля коррелировало с окружностью талии [Lin et al., 2015]. У лиц с указанным генотипом наблюдалась достоверная связь окружности талии и массы подкожного жира с содержанием жира

в рационе. Предполагается, что аллель rs16147 связан с усилением неблагоприятных изменений в абдоминальной белой жировой ткани (БеЖТ) при высокожировой диете.

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) отвечает за важную реакцию переноса одноуглеродных фрагментов с использованием в качестве кофермента активной формы фолиевой кислоты. Наличие определенных полиморфизмов этого гена может быть связано (как и в случае *FTO*) с нарушением нормального уровня метилирования ДНК, имеющего важное значение в эпигенетических эффектах при ожирении, метаболическом синдроме и СД 2 типа (см. подробно в главе 1). Возможная роль этих SNP в качестве генетических маркеров ожирения интенсивно исследуется [Лапик И.А и др., 2016; Shilina et al., 2017].

Роль этих и других генетических полиморфизмов человека, выявленных в последнее время, играющих определенную роль в патогенезе или связанных с повышением риска развития ожирения, рассматривается в обзорных статьях [Singh et al., 2017; Kumar & Kelly, 2017; Fairbrother et al., 2018; Goodarzi, 2018; Kleinendorst et al., 2019; Rohde et al., 2019].

Генетические дефекты, приводящие к развитию ожирения, могут происходить не только из-за наличия однонуклеотидных замен (SNP) в отдельных генах, но и вследствие делеций или удвоения больших сегментов хромосом, возможно содержащих десятки или сотни генов или их повторов, что обозначается термином «варианты числа копий» (CNV) [Hjelmberg et al., 2008]. CNV тех или иных генов могут влиять на их активность и отвечать за значительную часть генетических различий между людьми [Beckmann et al., 2007]. В качестве примера можно привести данные о том, что массивная делеция в локусе 16p11.2, содержащем множественные копии рассмотренного выше гена *SH2B1*, приводит к повышенному аппетиту и диспропорционально увеличенным уровням инсулина при голоде [Vochukova et al., 2010]. Такие делеции обнаружены у пациентов старше 18 лет с тяжелыми формами ожирения [D'Angelo & Koiffmann, 2012; Cheng et al., 2009].

В исследовании у 15280 афроамериканцев смешанное картирование выявило 3 локуса на 5-й и X-хромосомах, являющихся потенциальным местоположением генетических вариантов, влияющих на ИМТ [Cheng et al., 2009]. С вероятностью 95 % в первом из этих участков содержится рассмотренный выше *Cart*. Сообщается также о предполагаемой с вероятностью более 95 % связи ожирения с генами в интервале локусов 4p15-p14 хромосомы 4 [Stone et al., 2006] и локусе Xq23-q24 длинного плеча X хромосомы [Ohman et al., 2000; Suviolahti et al., 2003]. Есть все основания полагать, что список «генов ожирения» будет и далее

пополняться новыми КГ, учитывая сложный характер патогенеза данного заболевания.

Выявление наследственных факторов ожирения в полногеномных исследованиях

Прогресс методов современной геномики, сделавший возможным одновременное высокопроизводительное прочтение огромных объёмов генетической информации, позволил по-новому подойти к поиску генов ожирения путем установления соответствия между этими данными и фенотипом ожирения.

Метод исследования полногеномного картирования (Genome-Wide Linkage Studies) [Bell et al., 2005] позволяет выявлять непредвиденные генетические варианты и сочетания, связанные с интересующим исследователя признаком. Скрининговые исследования генома методом полногеномного картирования дают довольно грубое разрешение и, как правило, показывают широкие интервалы, в которых может «лежать» мутантный аллель, что требует последующего генотипирования, чтобы определить, какой именно генетический маркер в данном интервале отвечает за сцепленность с исследуемым геном. С того момента, как первое исследование такого типа было проведено в популяции индейцев племени Пима, отличающихся высокой частотой развития ожирения [Norman et al., 1997], число идентифицированных хромосомных локусов, сцепленных с фенотипом ожирения, росло экспоненциально. Приведенная в работе [Rankinen et al., 2006] карта генов ожирения человека включала 253 локуса из 61 картированного генома, причем 15 выявленных локусов были далее подтверждены, как минимум, в 3 исследованиях. Однако ни один из этих подтверждённых локусов не был исследован до такой степени, чтобы выявить конкретные гены, ответственные за развитие признака. Метаанализ 37 исследований полногеномного картирования на более чем 31 000 добровольцах из 10 000 европейских семей не позволил идентифицировать единичный локус, ответственный за повышенный ИМТ или фенотип ожирения с достаточной доказательной базой [Saunders et al., 2007].

Альтернативным подходом является метод полногеномных ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS), в котором изучают возможные ассоциации между множественными (сотнями и тысячами) генетических вариантов, проявляющихся обычно как SNP, с наличием искомого фенотипа. GWAS состоит в скрининге генома с большим

уровнем разрешения, чем в случае исследований полногеномного картирования, и поэтому способен локализовать положение целевого гена более точно [Bell, et al., 2005; Vimalaewaran & Loos, 2010]. С использованием GWAS было выявлено более 30 локусов, связанных с ИМТ, в числе которых были как подтвержденные гены ожирения, включая *FTO*, *SH2B1*, *CUL4B*, *SLC6A14*, так и неожиданные находки, например, глюкозамин-6-фосфат деаминаза 2, адренергический $\beta 3$ рецептор, метионин-сульфоксид редуктаза, пролактин [Vimalaewaran & Loos, 2010; Walley et al., 2009; McCarthy, 2010]. Ряд выявленных в GWAS КГ, такие как *BDNF* (нейротропный фактор головного мозга) и *NEGR1*, экспрессированные в нейронах дугообразного ядра гипоталамуса, подчеркивают связь патогенеза ожирения с функцией этого отдела ЦНС, отвечающего за центральную регуляцию аппетита, чувства голода и насыщения. Ожирение было также сильно ассоциировано с генетическими вариантами экспрессированного в анорексигенных (подавляющих аппетит) нейронах дугообразного ядра рецептора меланокортина-4 (*MC4R*), а также прогормона конвертазы 1 (*PCSK1*) и эндоканнабиноидного рецептора 1 (*CNR1*), точные функции которых ещё должны быть установлены [Hjelmborg et al., 2008].

Официальная карта генов ожирения человека, последняя редакция которой была доступна в редакции 2005 г., содержала информацию о 127 кандидатных генах, отвечающих за признаки ожирения [Rankinen, et al., 2006]. Однако дальнейшее расширение этого списка, согласно [Butler et al., 2015], привело к включению уже 350 генов, участвующих в процессах метаболизма и транспорта жирных кислот и липидов, пищевого поведения, аппетита, выбора пищи, энерготрат, физической активности и репродуктивной функции. В 2016 г. на основе мета-анализа большого объема литературных данных была сконструирована свободно масштабируемая генная сеть из 804 «узлов» и 971 «ребра», включающая 510 транслируемых и 115 нетранслируемых генов, 62 генных комплекса, 23 транскрипта (молекул РНК), 83 метаболита, 3 фено-типа и 3 фармакологических препарата в т. н. архитектуре «лук-тетива» (“bow-tie”), и описывающая генетически-детерминированные взаимосвязи между ИМТ, жировой массой, инсулиновым и лептиновым сигналингом [Jagannadham et al., 2016].

Эпигенетические механизмы ожирения

Наблюдаемая при развитии ожирения и связанных с ним патологических состояний (метаболический синдром, СД 2-го типа) стойкость

изменений в экспрессии генов в жировой ткани и внутренних органах, имеющиеся различия в склонности разных животных одной инбредной линии к алиментарному ожирению, а также возможность фенотипической передачи его признаков и ассоциированных состояний от матери к её потомству [Attig et al., 2013] указывают на наличие механизма модификации генетического аппарата клеток, не сводящегося к процессам перераспределения генов по законам Менделя и ненаправленного мутагенеза. В основе этих изменений, объединяемых термином «эпигенетическое наследование», по современным представлениям лежит энзиматическая модификация ядерного хроматина [Lee et al., 2014]. Её формами, представленными у млекопитающих, являются метилирование ДНК по остатку цитозина с формированием 5-метилцитозина [Jeltsch, 2002], происходящее, главным образом, в т.н. C_pG^* локусах, а также химическая модификация гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинилирование) [Sun et al., 2015].

Биологический смысл этих изменений клетки, во многом, противоположен. Если метилирование ДНК, как правило, приводит к подавлению транскрипции («молчанию») генов, то модификация гистонов, вызывающая снижение величины изоэлектрической точки этих белков и ослабляющая, тем самым, их связывание с ДНК, способствует снятию защиты с кодируемых участков генов и часто сопровождается активацией транскрипции. Разнообразие последней группы эффектов определяется тем, что статус хроматина ядра клетки регулируется более чем 80 гистонами, контролирующими взаимодействие с транскрипционными факторами, а также с ферментами, способными модифицировать ДНК и ремоделировать нуклеосомы [Verrier et al., 2011].

По данным ряда экспериментальных исследований метилирование ДНК связано со стойкими изменениями в жировой ткани при ожирении. У мышей со связанным с питанием (диет-индуцированным, алиментарным) ожирением, вызванным высокожировым рационом (ВЖР), наблюдалось деметилирование ДНК адипоцитов, не связанное с дефицитом в рационе веществ — доноров метильных групп [Attig et al., 2013]. До известной степени эти изменения передавались от матерей с алиментарным ожирением к потомству в первом поколении, что приводило у него к большей склонности к развитию ожирения на ВЖР, в сравнении с потомством от самок с нормальной массой тела [Horii et al., 2009]. В преадипоцитах 3T3-L1 с использованием метода, называемого «микрочиповый интегрированный анализ метилирования изошизомеров»

* Фрагменты нуклеотидной последовательности, состоящие из остатков ЦГ в направлении от 5' к 3' концу.

(MIAMI), показано, что экзон гена *Rho*, фактора 19 обмена гуаниновых нуклеотидов (ARHGGEF19; WGEF) деметилировался в ходе дифференцировки этих клеток в адипоциты [Seki et al., 2012].

Эпигенетические факторы предположительно играют роль в процессах воспаления жировой ткани [Kumar et al., 2011]. Так, у трансгенных мышей с гиперэкспрессией гена *Dnmt3a* (ДНК-метилтрансфераза), участвующего в деметилировании, был повышен уровень экспрессии цитокинов TNF- α и MCP-1, что может вносить вклад в развитие воспаления жировой ткани, характерное для ожирения [Kamei et al., 2010].

У крыс и нокаутных линий мышей в результате потребления с рационом добавки фруктозы отмечалась дифференциальная экспрессия (ДЭ) в гиппокампе и гипоталамусе 581 и 146 генов соответственно, и были установлены миллионы сайтов измененного метилирования ДНК [Meng et al., 2016]. На основе биоинформатического анализа этих массивов данных построены сети взаимодействия генов, позволившие установить, что ключевыми генами, ответственными за изменения при этом многочисленных биохимических маркеров головного мозга и поведенческих реакций, являются *Vgn* и *Fmod*, кодирующие небольшие, богатые цистеином гликопротеиды внеклеточного матрикса. При этом у мышей с нокаутом этих генов выявлены изменения в упомянутых показателях, аналогичные наблюдавшимся при воздействии фруктозы.

Роль метилирования ДНК в нейрогормональной регуляции пищевого поведения состоит в изменениях уровня экспрессии и снижении метилирования генов обмена дофамина в гипоталамусе потомства самок мышей C57BL/6J, имевших индуцированное ВЖР алиментарное ожирение [Vucetic et al., 2010]. Имеется связь процессов метилирования ДНК с нарушениями циркадных ритмов при ожирении [Dan & Mitchell, 2012].

Экспрессия ряда генов, отвечающих за митохондриальное окислительное фосфорилирование, подавляется в скелетных мышцах крыс при потреблении избыточного количества жира, что рассматривается как одно из звеньев в патогенезе инсулиновой резистентности, опосредуемой митохондриальной дисфункцией и приводящей к СД 2-го типа [Gong et al., 2014]. В качестве основного механизма влияния ВЖР на экспрессию данной группы генов рассматривается метилирование ДНК. С использованием полногеномного анализа метилирования промоторов в скелетных мышцах в сочетании с препаративной ПЦР и бисульфитным секвенированием было выявлено избирательное метилирование промотора гена *Cox5a* субъединицы 5А цитохром-С оксидазы. Результатом этого явилось снижение активности АТФ-синтезирующего митохондриального комплекса IV. Эти данные были подтверждены на *in vitro*

модели крысиных миотрубочек (myotubes), в которой введение пальмитата вызывало гиперметилирование промотора *Sox5a*, а удаление метильных групп путем обработки 5-аза-29-дезоксцитидином приводило к восстановлению активности митохондриального комплекса IV и уровня АТФ.

Изменения качественного и количественного состава жира в рационе влияло на эпигенетическую регуляцию экспрессии гена десатуразы 2 жирных кислот (*FADS2*) у самок крыс, которых кормили рационами, содержащими 3,5 %, 7 % или 21 % жира в форме сливочного масла или рыбьего жира, начиная с 14-го дня до зачатия и далее на протяжении беременности и лактации. Потомство переводили на рацион с 4,5 % жира в форме соевого масла. Отмечено снижение у потомства экспрессии *FADS2* с ростом квоты жира в рационе матери, при том, что степень метилирования проксимального промотора этого гена увеличивалась, причем в большей степени на рационе со сливочным маслом, чем с рыбьим жиром [Hoile et al., 2013]. Метилирование C_pG сайта 394 в последовательности гена отрицательно коррелировало с экспрессией *FADS2* у потомства и с квотой длинноцепочечных ω3 ПНЖК в материнском рационе. Были выявлены сильные однофакторные эффекты влияния жира на метилирование указанного сайта [Kelsall et al., 2012]. Эти данные показывают, что изменение количества и типа жира в материнской диете могут приводить к эпигенетической модификации ДНК у потомства.

С целью выявления роли эпигенетической модификации ДНК в развитии ожирения у человека степень метилирования C_pG сайтов гена *Fto* у женщин, страдающих ожирением, была соотнесена с наличием гаплотипа этого гена, маркируемого SNP, обозначаемой как rs8050136 [Bell et al., 2010]. При этом сигнал метилирования был генетически детерминирован однонуклеотидными заменами в трёх сайтах в узкой области гена, включающей 900 пар нуклеотидов. Тем самым была намечена возможность объединения данных полногеномных и эпигенетических исследований при ожирении.

Обобщение данных о роли метилирования ДНК при алиментарно-индуцированном ожирении позволило высказать гипотезу, что уменьшение степени метилирования ДНК ряда т.н. «генов ожирения» может рассматриваться как первичный дефект, приводящий к активации этих генов, отвечающих за гиперплазию жировой ткани, ангиогенез, развитие системного воспаления и стеатоза печени [Suzuki et al., 2006].

Значение модификации гистонов при ожирении было изучено в большом числе исследований на различных моделях. Так, у потомства

беременных самок обезьян, получавших ВЖР, фиксировались изменения в эпигеноме, включающие профиль иммунопреципитации хроматина и степень ацетилирования H3 гистона клеток печени [Aagaard-Tillery et al., 2008], щитовидной железы [Suter et al., 2012a] и соответствующее снижение экспрессии деацетилазы гистонов сиртуина 1 (Sirt-1) [Suter et al., 2012b]. Модификацию гистонов, связанных с генами адипонектина и лептина, наблюдали у потомства самок мышей с алиментарным ожирением, потреблявших в течение 8 недель ВЖР [Masuyama & Hiramatsu, 2012]. В числе передаваемых от матери к потомству признаков отмечали повышение артериального давления, уровней лептина и триглицеридов, нарушенную толерантность к глюкозе. Эти эффекты коррелировали с повышением ацетилирования гистона H3K9 в области промотора гена адипонектина.

Среди процессов модификации гистонов ацетилирование изучено наиболее подробно. Охарактеризованы участвующие в этом процессе ферменты ацетилтрансферазы и деацетилазы гистонов. Так, гистон-деацетилаза 5 (HDAC5) была идентифицирована в качестве регулятора передачи сигнала лептина в процессах контроля энергетического баланса [Kabra et al., 2016]. У мышей с полным нокаутом *HDAC5* отмечались увеличение потребления пищи и бóльшая степень развития ожирения при потреблении ВЖР в сравнении с нормальными животными. Фармакологическое и генетически опосредованное ингибирование активности HDAC5 в медиобазальном гипоталамусе увеличивает потребление пищи и модулирует сигнальные пути лептина. Установлено, что HDAC5 прямо регулирует локализацию STAT3 и транскрипционную активность его гена за счёт деацетилирования Lys685 и фосфорилирования Tyr705. При генетическом дефекте HDAC5 у мышей в значительной мере нарушается чувствительность к лептину. Гиперэкспрессия HDAC5 в гипоталамусе восстанавливает действие лептина и частично защищает от нарушения его функции при алиментарном ожирении. Таким образом, HDAC5 рассматривается как универсальный регулятор действия лептина на эпигенетическом уровне .

У плодов, полученных от самок крыс линии Crl:OR(CD), генетически резистентных к ожирению и получавших в течение беременности ВЖР, отмечены изменения в профиле ацетилирования гистонов ядер клеток печени, влиявшие на функцию генов глюконеогенеза, включая фосфоенолпируват-карбоксикиназу, что приводило, в конечном счёте, к повышению уровня гликемии и развитию инсулиновой резистентности. Примечательно, что собственно у беременных самок подобных изменений выявлено не было [Strakovsky et al., 2011].