

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.1-05-05-056.257

*Лысенков С.П.^{1,4}, Корчажкина Н.Б.², Тхакушинов Р.А.^{1,4}, Тугуз А.Р.³***ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
В УСЛОВИЯХ ПРОВЕДЕНИЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ У ЛИЦ
С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**¹Медицинский институт ФБГОУ ВПО «Майкопский технологический университет», 385000, Майкоп, Россия;²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;³ФБГОУ ВПО «Адыгейский государственный университет», 385000, Майкоп, Россия;⁴ООО «Центр Здоровье», 385008, Майкоп, Россия

В исследовании на 116 здоровых лицах и пациентах с ожирением (возраст 20–63 года) дана оценка функциональных и молекулярно-генетических эффектов оздоровительной программы, включающей ограничение калорийности питания до 1000–1200 ккал в сутки либо полный отказ от пищи в течение 19–21 дня, очищение кишечника, физическую нагрузку в виде ходьбы 3–7 км в день, лазеротерапию, массаж тела, инфракрасную сауну и др., образовательные лекции, сеансы духовной музыки. Оздоровительный курс сопровождался потерей общей и жировой массы, нормализацией гемодинамических параметров, уровня холестерина, лептина, инсулина и глюкозы, снижением инсулино- и лептинорезистентности. Молекулярно-генетические исследования показали, что наиболее неблагоприятным генотипом для жителей Северного Кавказа, увеличивающим риск развития ожирения в 2,33–4,90 раза, является генотип T23525T гена *FTO*. Указанный генотип достоверно коррелировал с индексом массы тела, массой тела, исходной жировой массой и окружностью бедер. Однако наличие указанного генотипа не препятствовало потере массы тела и жира в процессе проведения оздоровительных мероприятий. Кроме того, было обнаружено явление трансверсии нуклеотидов (A → T) по соответствующему сайту 23525 интронной мутации (rs9939609). Выявленный эффект указывает на возможность целенаправленного воздействия на геном человека с помощью оздоровительных программ. Механизмы трансверсии требуют объяснения и дальнейшего изучения.

Ключевые слова: оздоровительные программы; низкокалорийная диета; артериальное давление; ожирение; инсулин; лептин; ген *FTO*; мутация; трансверсия.

Для цитирования: Лысенков С.П., Корчажкина Н.Б., Тхакушинов Р.А., Тугуз А.Р. Функциональные и молекулярно-генетические реакции в условиях проведения оздоровительных программ у лиц с избыточной массой тела. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2018; 17(1): 9-14.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2018-17-1-9-14>.

Для корреспонденции: Лысенков Сергей Петрович, д-р мед. наук, проф., директор Майкопского технологического университета, Майкоп. E-mail: sergeyprofff@yandex.ru

*Lysenkov S.P.¹, Korchazhkina N.B.², Tkhakushinov R.A.¹, Tuguz A.R.³***FUNCTIONAL AND MOLECULAR-GENETIC REACTIONS UNDER CONDITIONS OF
CONDUCTING HEALTH PROGRAMS IN PERSONS WITH EXCESSIVE BODY MASS**¹Medical institute, Federal state budget educational institution of higher professional education «Maykop State Technological University», 385000, Maykop, Russia;²Federal state budgetary institution of additional professional education «Central State Medical Academy», Presidential Administration of the President of Russian Federation, 121359, Moscow, Russia;³Federal state budget educational institution of higher professional education «Aдыгhe State University», 385000, Maykop, Russia;⁴LLC «Health Center», 385008, Maykop, Russia

In a study of 116 healthy and obese patients (20–63 years), authors have made an assessment of the functional and molecular genetic effects of the health program, which included caloric restriction of food up to 1,000–1,200 calories per day, or a complete rejection of food within 19–21 days, intestinal cleansing, physical exercising in the way of walking 3–7 kilometers per day, laser therapy, body massage, infrared sauna, etc., educational lectures, sessions of spiritual music. The healthy course had been accompanied by loss of total and fat mass, normalization of hemodynamic parameters, cholesterol, leptin, insulin and glucose levels, decrease in insulin- and leptin-resistance. Molecular genetic studies have shown that genotype T23525T of *FTO* gene is the most unfavorable genotype for residents of the North Caucasus, increasing the risk of developing obesity 2.33–4.90 times. This genotype reliably correlated with the body mass index, weight, the initial fat mass, and the hip circumference. However, the presence of this genotype did not prevent the loss of body weight and fat

during the process of health improvement measures. In addition, the phenomenon of transversion of nucleotides (A → T) was detected at the corresponding site of 23525 intron mutations (rs9939609). The established effect shows the possibility of targeted effects on the human genome through health programs. The mechanisms of transversion require explanations and further studies.

Key words: *health programs; low-calorie diet; arterial pressure; obesity; insulin; leptin; FTO gene; mutation; transversion.*

For citation: Lysenkov S.P., Korchazhkina N.B., Tkhakushinov R.A., Tuguz A.R. Functional and molecular-genetic reactions under conditions of conducting health programs in persons with excessive body mass. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya (Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation)*. 2018; 17(1): 9-14. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2018-17-1-9-14>.

For correspondence: Lysenkov Sergey Petrovich, MD, PhD, DSc, Prof., director of the Maikop State Technological University, Maikop. E-mail: sergeyprofff@yandex.ru.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 14 November 2017
Accepted 20 November 2017

Рост числа людей, имеющих избыточную массу тела (МТ), воспринимается сегодня медицинским сообществом как глобальная пандемия. Ожирение приобретает характер не только медицинской, но и социально-экономической проблемы. Согласно итоговому отчету 2016 г. ВОЗ осложнения, сопутствующие ожирению (артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа, онкологические заболевания и др.), снижают дееспособность общества и приводят к его преждевременному старению [1]. Использование медицинских подходов к коррекции МТ является временной мерой и несёт в себе ряд побочных эффектов и осложнений. В связи с этим остается актуальным поиск немедикаментозных способов коррекции МТ. Проведение различных оздоровительных программ, применение диет требует их тщательного изучения и обоснования эффективности. Особый интерес в этом плане представляет получение сведений о молекулярно-генетических перестройках в организме под воздействием оздоровительных процедур. Выявление причинно-следственных связей в развитии ожирения и социально-значимых заболеваний с учётом достижений современной молекулярной биологии будет способствовать промоции здоровья и профилактике неинфекционных заболеваний, предупреждать депопуляционные процессы в мире и России.

Цель исследования – установить особенности функциональных и молекулярно-генетических реакций у лиц с избыточной МТ в результате применения комплексной оздоровительной программы.

Материал и методы

Работа выполнена на 116 здоровых лицах и пациентах с избыточной МТ. Контрольная группа представлена неродственными донорами ($n = 32$) в возрасте 20–60 лет без наследственной отягощённости и клинических проявлений хронических заболеваний, что подтверждено базой данных Адыгейской республиканской станции переливания крови. Вторую группу ($n = 84$) составили пациенты клиники ООО «Центр Здоровье» (г. Майкоп) в возрасте 21–63 лет с нормальной МТ и диагнозом I–III степени ожирения и сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония, хронический панкреатит и др.). Обе группы были представлены жителями Северо-Кавказского региона.

Всем пациентам проводили антропометрические измерения МТ, роста, объёма бедер, окружности талии. Вычисляли индекс МТ по Кетле. Состав тела определяли методом биоимпедансометрии на весах-анализаторе «Tanita Corpogacion». Для регистрации гемодинамических параметров использовали компьютерную осциллометрическую систему «Глобус». Биохимические исследования включали определение лептина и инсулина (наборы соответственно «Leptin ELISA», «DBC»; «Витал Диагностикс СПб») на иммуноферментном анализаторе «Alisei», а также анализ концентраций глюкозы и липидного спектра: общий холестерин (ХС), ХС липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицериды (ТГ).

Оздоровительный комплекс продолжительностью 19–21 день включал:

- разгрузочно-диетическую терапию либо гипокалорийное питание с ограничением суточного калоража до 1000–1200 ккал и приёма поваренной соли;
- гидроклонолтерапию до 3–4 раз в течение цикла либо ежедневные очистительные клизмы;
- ручной либо аппаратный массаж тела и его частей (10–12 процедур);
- биорезонансную терапию (4–5 процедур);
- лазеротерапию на область селезёнки (4–5 процедур);
- аппликацию голубой глины на суставы (5–6 процедур);
- физическую нагрузку в виде ходьбы начиная с 3 км и доводя дистанцию к завершению курса до 7–8 км в день;
- приём инфракрасной сауны (кедровая бочка) до 4–5 процедур;
- потребление чистой артезианской воды до 1,5–2 л в сутки;
- курс образовательных лекций (50 ч) о здоровом образе жизни, режиме питания;
- ежедневные сеансы духовной музыки.

Полиморфизм гена *FTO* исследовали с помощью SNP-метода (однонуклеотидного полиморфизма) на фирменных системах «SNP-экспресс» с последующей электрофоретической детекцией результатов анализов. ДНК-образцы готовили из стабилизированной ЭДТА цельной периферической крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». После этого проводили ам-

Таблица 1

Показатели гемодинамики у здоровых лиц и пациентов с ожирением до и после оздоровительного курса ($M_{cp} \pm m_0$)

| Показатель | Здоровые лица ($n = 28$) | | Пациенты с ожирением ($n = 41$) | |
|---|----------------------------|---------------|-----------------------------------|-----------------|
| | до курса | после курса | до курса | после курса |
| САД, мм рт. ст. | 124,0 ± 3,0 | 114,0 ± 3,0 | 152,0 ± 2,0 | 122,0 ± 4,0*** |
| ДАД, мм рт. ст. | 78,0 ± 3,0 | 76,0 ± 3,0 | 108,0 ± 10,0 | 83,3 ± 3,0*** |
| Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹ | 67,0 ± 2,0 | 74,0 ± 2,0 | 78,0 ± 3,0 | 72,0 ± 2,0 |
| Сердечный выброс, мл | 83,8 ± 4,7 | 71,0 ± 4,7*** | 88,1 ± 4,2 | 78,4 ± 3,1* |
| Минутный объем, л/мин | 5,5 ± 0,2 | 5,1 ± 0,2*** | 6,4 ± 0,2 | 5,6 ± 0,3** |
| Общее периферическое сопротивление, дин·см ⁻⁵ /с | 1232,0 ± 40,0 | 998,0 ± 45,0 | 1845,0 ± 71,0 | 1432,0 ± 67,0** |

Примечание. * – $p < 0,04$, ** – $p < 0,03$, *** – $p < 0,002$ по сравнению с данными до оздоровительного курса.

плификацию в программируемом термостате «Терцик» с использованием двухпраймерной системы. Образцы геномной ДНК тестировали на спектрофотометре «NanoDor 2000с». Результаты визуализировали УФ-облучением (310 нм) в трансиллюминаторе «Gel Doc» с программной поддержкой «Quantity One».

Полученные результаты обработаны с помощью непараметрического метода Фишера, критерия χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса на непрерывность и расчётом отношения шансов – относительного риска, 95% доверительного интервала (95% ДИ), а также однофакторного критерия Стьюдента. Для расчёта корреляционных связей использован непараметрический метод Спирмена в программе «SPSS Statistics 22.0».

Результаты и обсуждение

Изучение гемодинамических показателей у лиц с ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией показало, что систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) закономерно снижалось (табл. 1). Снижение происходило преимущественно за счёт уменьшения сердечного выброса и общего периферического сопротивления ($p < 0,003$) и наблюдалось уже через 5–7 сут пребывания в клинике.

Следует отметить, что и у здоровых лиц без ожирения и сопутствующей патологии наблюдались аналогичные изменения гемодинамики, которые характеризовались достоверным снижением сердечного выброса ($p < 0,002$), минутного объема кровообращения ($p < 0,002$) и умеренным снижением САД и ДАД (см. табл. 1). Эти реакции гемодинамики можно расценить как приспособительные/адаптационные, направленные на оптимизацию работы сердечно-сосудистой системы в условиях ограничения калорийности питания.

Нормализация гемодинамических показателей у пациентов с ожирением в определенной степени явилась следствием снижения МТ, в частности жировой массы, потеря которой составила в среднем 15% за курс, а абсолютная потеря жировой массы – от 3,9 до 10,9 кг.

Установлена статистически значимая положительная связь между показателями жировой массы и уровнем лептина, особенно эта корреляция проявлялась после проведения оздоровительного курса ($r = 0,61$; $p < 0,001$). Снижение концентрации лептина происходило параллельно снижению концентрации инсулина (табл. 2) и нормализации уровня глюкозы ($p < 0,001$). По мере уменьшения уровня лептина параллельно снижалось и САД ($r = 0,75$; $p < 0,001$). Указанная динамика изменения концентрации лептина и инсулина могла свидетельствовать о снижении инсулино- и лептинорезистентности, что клинически ассоциировалось с уменьшением приёма, а чаще с отменой противодиабетических препаратов.

К концу проведения оздоровительной программы достоверно снижалась концентрация ХС (см. табл. 2), однако изменения концентрации ХС ЛПВП и ХС ЛПНП характеризовались разной степенью выраженности, что затрудняло выявление статистически значимых различий.

Физиологические реакции в своей основе несомненно определяются молекулярными механизмами в работе систем, органов и тканей. В свою очередь молекулярные перестройки, как правило, обусловлены модифицированием в работе эпигенетических и геномных механизмов. В связи с этим представляло интерес выявить риски развития ожирения и проследить поведение генных мутаций, способствующих патологическому набору МТ. С этой целью нами типированы аллельные варианты и генотипы мутации A23525T гена *FTO* в контрольной группе и у обследованных пациентов.

Таблица 2

Концентрация биохимических маркёров в плазме крови до и после оздоровительного курса ($M_{cp} \pm m_0$)

| Этап лечения | Лептин, нг/мл | Инсулин, мМЕ/мл | ХС, ммоль/л | ХС ЛПВП, ммоль/л | ХС ЛПНП, ммоль/л | ТГ, ммоль/л |
|--------------|---------------|-----------------|----------------|------------------|------------------|-------------|
| До курса | 24,18 ± 2,75 | 13,74 ± 1,59 | 5,63 ± 0,28 | 1,73 ± 0,11 | 5,82 ± 0,44 | 1,64 ± 0,12 |
| После курса | 11,16 ± 1,65* | 8,54 ± 0,63** | 4,49 ± 0,31*** | 1,53 ± 0,12 | 5,92 ± 0,49 | 1,55 ± 0,14 |

Примечание. * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,006$, *** – $p < 0,01$ по сравнению с данными до оздоровительного курса.

Таблица 3

Анализ корреляционной связи между генотипами и морфофизиологическими параметрами ($M \pm \delta$)

| Параметр | Срок измерения | A23525A ($n = 33$) | A23525T ($n = 29$) | T23525T ($n = 22$) |
|----------------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------------------|
| МТ, кг | До курса | 94,95 ± 3,83 | 96,89 ± 4,54 | 105,06 ± 4,09* |
| | После курса | 86,00 ± 3,56 | 89,50 ± 5,14 | 94,32 ± 6,67 |
| Индекс МТ, усл. ед. | До курса | 33,25 ± 1,32 | 34,16 ± 1,85 | 38,71 ± 1,075** |
| | После курса | 30,14 ± 1,25 | 32,20 ± 1,74 | 32,39 ± 1,97 |
| Окружность талии, см | До курса | 101,45 ± 2,59 | 107,39 ± 3,70 | 110,24 ± 5,20 |
| | После курса | 93,40 ± 2,39 | 98,89 ± 3,67 | 100,71 ± 4,95 |
| Окружность бёдер, см | До курса | 113,27 ± 2,68 | 112,79 ± 3,14 | 118,81 ± 3,23 [#] |
| | После курса | 109,12 ± 2,48 | 107,26 ± 3,09 | 111,62 ± 3,44 |
| Жировая масса, кг | 1-е сутки | 39,14 ± 4,15 | 41,72 ± 3,85 | 46,91 ± 3,04 ^{##} |
| | 5-е сутки | 35,64 ± 3,26 | 38,31 ± 5,15 | 41,55 ± 4,03 |
| | 10-е сутки | 34,52 ± 4,70 | 39,28 ± 5,38 | 39,84 ± 6,38 |
| | 15-е сутки | 33,91 ± 5,45 | 41,17 ± 5,78 | 37,57 ± 7,40 |
| Висцеральный жир, кг | До курса | 9,00 ± 2,31 | 11,40 ± 2,18 | 13,75 ± 2,62 |
| | После курса | 8,17 ± 2,08 | 8,67 ± 1,72 | 11,40 ± 2,13 |
| Мышечная масса, кг | До курса | 47,16 ± 3,77 | 50,02 ± 3,94 | 55,00 ± 3,63 |
| | После курса | 43,96 ± 3,30 | 48,46 ± 3,39 | 49,66 ± 3,65 |
| ХС, ммоль/л | До курса | 5,39 ± 0,26 | 5,95 ± 0,25 | 5,54 ± 0,21 |
| | После курса | 5,77 ± 0,31 | 6,05 ± 0,35 | 5,17 ± 0,38 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | До курса | 3,24 ± 0,27 | 3,75 ± 0,23 | 3,51 ± 0,27 |
| | После курса | 4,44 ± 0,55 | 4,08 ± 1,41 | 4,34 ± 0,65 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | До курса | 1,53 ± 0,10 | 1,40 ± 0,08 | 1,56 ± 0,10 |
| | После курса | 1,37 ± 0,15 | 1,32 ± 0,11 | 1,27 ± 0,16 |
| ТГ, ммоль/л | До курса | 1,25 ± 0,13 | 1,98 ± 0,21 | 1,47 ± 0,13 |
| | После курса | 1,12 ± 0,08 | 1,39 ± 0,17 | 1,10 ± 0,11 |

Примечание. * – $r = 0,625$ ($p = 0,022$); ** – $r = 0,577$ ($p = 0,039$); [#] – $r = 0,636$ ($p = 0,039$); ^{##} – $r = 0,610$ ($p = 0,046$).

Анализ распределения частот rs9939609 выявил статистически значимое повышение только прогностически неблагоприятного гомозиготного T23525T-генотипа ($\chi^2 = 7,57$; $p = 0,02$) почти в 2 раза в группе пациентов с ожирением по сравнению с контролем (26,2:12,5% соответственно). Относительный риск развития патологии для носителей прогностически неблагоприятного гомозиготного варианта составляет 2,48 (95% ДИ). Достоверной зависимости от гендерной принадлежности не установлено.

У лиц с I степенью ожирения при сопоставлении с контролем выявлено достоверное ($\chi^2 = 9,64$; $p = 0,008$) повышение частоты гомозиготного A23525A-генотипа (54,2:25,0%), что свидетельствует о риске развития патологии в 3,55 раза. Однако в группах со II и III степенью ожирения ассоциирован противоположный вариант, а именно: выявлено повышение частоты T23525T-генотипа. Встречаемость данной вариации у пациентов со II степенью ожирения составила 26,7%, что превышает результаты, полученные для здоровых лиц, – 12,5% ($\chi^2 = 5,27$; $p = 0,05$), увеличивая вероятность развития ожирения в 2,55 раза. Наиболее прогностически неблагоприятные значения получены для лиц с III сте-

пенью ожирения. Значения в процентном эквиваленте по генотипу ТТ составили 41,2 и 12,5% соответственно ($\chi^2 = 5,25$; $p = 0,05$). Следует также отметить, что шанс развития заболевания почти в 2 раза (относительный риск 4,90; 95% ДИ 1,18 – 20,37) превышает аналогичные показатели для лиц с I и II степенью ожирения. Для сравнения можно указать на то, что у лиц с повышенным индексом МТ частота аллелей и генотипов FTO практически не отличается от показателей в контроле.

Выявленная ассоциация AA-генотипа с повышенным риском патологии у лиц с I степенью ожирения может достигаться через модификацию продукции белкового продукта FTO в аркуатном ядре гипоталамуса, влияющего на активность гормонов грелина и лептина, ответственных за аппетит и насыщение и способствующих быстрому набору жира [2]. Важно отметить, что данный генотип не препятствует процессу похудения [3–7], что также подтверждается нашими результатами. Таким образом, можно предположить, что данный механизм является адекватной физиологической реакцией на избыточное поступление липидов в организм. Тем не менее выявленная связь генотипа T23525T с более высокими степенями ожирения (II и III) является

прогностически неблагоприятной. Это обусловлено, на наш взгляд, тем, что данный вариант, возможно, приводит к снижению уровня экспрессии гена *FTO* и, как следствие, к нарушению ряда физиологических и биохимических механизмов, контролирующих липидный обмен, вызывая более тяжёлые формы ожирения. Примером, подтверждающим наше предположение, может быть установленный факт влияния *FTO* на формирование пищевого поведения через сигнальный белок активатора транскрипции 3 (*Stat3*) [8–11], имеющий ключевое значение в передаче сигнала от рецептора лептина. Снижение экспрессии *FTO* может уменьшать количество *Stat3*, что приводит к нарушению передачи сигнала от рецептора лептина и, как следствие, к нарушению пищевого поведения, переяданию и увеличению МТ.

На следующем этапе исследования в группе пациентов с ожирением проведен корреляционный анализ генотипов и основных морфологических показателей (табл. 3).

Следует отметить, что в сравнении с другими генотипами у носителей прогностически неблагоприятного ТТ-варианта отмечены самые высокие значения всех исследуемых параметров. Положительные корреляционные связи средней силы установлены между гомозиготным Т23525Т-генотипом гена *FTO* и некоторыми физиологическими показателями: МТ ($r = 0,625$; $p = 0,022$), индексом МТ ($r = 0,577$; $p = 0,039$), окружностью бёдер ($r = 0,636$; $p = 0,039$) и жировой массой ($r = 0,610$; $p = 0,046$), что доказывает влияние анализируемого SNP на фенотип. Также установлено, что после оздоровительного курса независимо от генотипа у всех обследуемых пациентов с ожирением наблюдается тенденция к нормализации морфологических показателей. Следовательно, носительство rs9939609-полиморфизма не препятствует корректировке МТ при проведении оздоровительной программы.

Эпигенетические изменения не ограничиваются пре- и постнатальным периодом, а возникают на протяжении всей жизни [12–15]. Изменения метаболизма, гормонального статуса, связанные с увеличением потребления пищи, снижением физической активности и чрезмерным ожирением, влияют на регуляцию и экспрессию генов, участвующих в репарации ДНК, пролиферации и дифференцировке клеток, что способствует накоплению повреждений и мутаций, повышая риск злокачественной трансформации. Поэтому и питательные вещества способны воздействовать на факторы транскрипции, метилирование ДНК, модификацию на уровне генной регуляции, трансдукцию сигнала и изменение структуры хроматина и свойств белка [16–18]. Между тем исследования влияния резкого изменения общего калоража на эпигенетическую модификацию генов единичны и в большей степени касаются животных [19–22].

Учитывая роль гена *FTO* в процессах метилирования ДНК, перспективным и актуальным направлением является изучение регуляции его активности под воздействием пищевого рациона. С этой целью в образцах геномной ДНК больных до и после разгрузочно-диетической терапии типированы SNP гена *FTO* в соответствующем локусе rs9939609. Результаты, верифици-

рованные в независимой лаборатории с соблюдением аналогичных условий, позволяют утверждать, что в результате терапии у 25 (29,7%) из 84 человек произошло изменение генотипа rs9939609. В 40% случаев отмечена реверсия мутаций, обусловленная Т → А заменой нуклеотидов и переходом А23525Т- и Т23525Т-генотипов в гомозиготный А23525А-вариант, т. е. возврат структуры гена в исходное состояние. Гендерный анализ показал, что у женщин частота модификаций составила 80% в сравнении с мужчинами. Одним из важных факторов, способствующих возникновению трансверсии у женщин, на наш взгляд, является то, что у них более сильно выражено влияние гормонов на организм, особенно в процессе голодания. Однако однозначности в полученных результатах не обнаружено: мутации под влиянием разгрузочно-диетической терапии могут происходить в различных направлениях, т. е. индивидуально в ответ на воздействие одинаковых процедур. Что является основополагающим в этих реакциях, остается не выясненным.

Выводы

Проведение комплексной оздоровительной программы, включающей гипокалорийное питание, физическую нагрузку, различные методы детоксикации, массаж и т. д., сопровождается улучшением работы физиологических функций и систем, ответственных за саногенез. На примере сердечно-сосудистой системы показана возможность нормализации показателей гемодинамики в течение 5–7 дней, которая происходила параллельно снижению общей и жировой массы. Полученные результаты подтверждают ассоциацию и вовлечённость SNP (А23525Т) гена *FTO* в генез ожирения у людей. Наличие гомозиготного Т23525Т-генотипа гена *FTO* увеличивало риск развития ожирения в 2,33–4,90 раза. В то же время не установлено связи между наличием мутации в гене и способностью к потере жировой массы и МТ. Исследование молекулярных механизмов показало снижение уровня лептина, инсулина, глюкозы, ХС. Указанные молекулярные изменения могли быть обусловлены генными и эпигенетическими перестройками при участии гена *FTO*, играющего ключевую роль в регуляции накопления и расходования жировой массы.

Впервые показано влияние разгрузочно-диетической терапии на структуру гена *FTO*, преимущественно связанное с трансверсией (А → Т) нуклеотидов по соответствующему сайту (23525) интронной мутации (rs9939609) для человека. Механизм влияния терапии у человека на «генетическую архитектуру» гена *FTO* практически не изучен и, вероятнее всего, не исключает многоуровневую регуляцию процессов репарации или эпигенетических процессов активации генов. Поэтому этногенетические исследования реверсии А23525Т-полиморфизма гена *FTO* могут расширить представление о молекулярно-генетических механизмах развития и коррекции МТ при ожирении.

Данное исследование позволило выявить возможность реверсии гена *FTO* в условиях проведения комплекса оздоровительных мероприятий. Сама природа этого феномена на сегодня не ясна и требует дальней-

шего исследования. Главным остаётся сам факт того, что оздоровительные мероприятия, включающие гипокалорийное питание, у части пациентов с избыточной МТ способны репарировать мутацию в гене *FTO*. Данная молекулярная перестройка может значительно повысить эффективность оздоровительных мероприятий, позволит прогнозировать положительный результат, а также снизить риск развития патологического ожирения.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены приоритетные данные о реверсии точечной мутации rs9939609 в гене *FTO*, ассоциированным с ожирением. Установлено, что этот процесс может происходить в условиях ограниченной или полной пищевой депривации. Это открывает целое направление в использовании безопасных физиологических методов коррекции некоторых мутаций, вызывающих метаболические нарушения при ожирении, а также в персонализации оздоровительных мероприятий у лиц с избыточной МТ.

Результаты исследования дают основание сделать следующие выводы:

1. Комплексный оздоровительный курс, включающий ограничение калоража потребляемой пищи, применение дезинтоксикационных методов очистки организма, физическую нагрузку, массаж, психотерапевтическую коррекцию пищевого поведения и т. д., в течение 19–21 дня позволяет получить ряд саногенетических эффектов, характеризующихся уменьшением МТ и жировой массы, снижением лептино- и инсулинорезистентности, нормализацией артериального давления, биохимических показателей ХС, лептина, инсулина и глюкозы.

2. Прогностически неблагоприятным генотипом, увеличивающим риск развития ожирения в 2,33–4,90 раза, является генотип T23525T гена *FTO*, однако его наличие не препятствует потере МТ при ограничении калорийности потребляемой пищи.

3. В условиях проведения оздоровительных мероприятий наблюдается эффект трансверсии (A → T) нуклеотидов по соответствующему сайту (23525) интронной мутации (rs9939609) гена *FTO*, что открывает перспективы персонализации оздоровительных программ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World health organization. *Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020*. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/5/9789244506233_rus.pdf (Accessed 5 June 2017).
- Lingwei X., Hongyu W., An P. et al. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103: 1–9.
- Kilpeläinen, T.O., Qi L., Brage S. et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS ONE*. 2011; 11: 235–44.
- Livingstone K.M., Celis-Morales C., Marsaux C.F. et al. Profile of European adults interested in internet-based personalised nutrition: the Food4Me study. *Eur. J. Nutr.* 2016; 55(2): 759–69.
- Grayson S.E., Ponce De Leon F.A., Muscoplat C.C. et al. Epigenetics: understanding how our choices lead to our diseases. *J. Clin. Case Rep.* 2014; 4: 447.
- Celis-Morales C., Marsaux C.F., Livingstone K.M. et al. Physical activity attenuates the effect of the FTO genotype on obesity traits in European adults: The Food4Me study. *Obesity*. 2016; 24(4): 962–79.
- Petkeviciene J., Smalinskiene A., Klumbiene J. et al. Physical activity, but not dietary intake, attenuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on obesity and metabolic syndrome in Lithuanian adult population. *Public Health*. 2016; 135: 23–9.
- Berulava, T., Horsthemke B. et al. Genetic variation at the FTO locus influences RBL2 gene expression. *Diabetes*. 2010; 59: 726–32.
- Tung Y.C., Ayuso E., Shan X. et al. Hypothalamic-specific manipulation of Fto, the ortholog of the human obesity gene FTO. Affects food intake in rats. *PLoS ONE*. 2010; 5(1): 235–48.
- Wang P., Yang F.J., Du H. et al. Involvement of leptin receptor long isoform (LepRb)-STAT3 signaling pathway in brain fat mass- and obesity-associated (FTO) downregulation during energy restriction. *Mol. Med.* 2011; 17: 523–32.
- Bravard A., Vial G., Chauvin, M.-A. et al. FTO contributes to hepatic metabolism regulation through regulation of leptin action and STAT3 signalling in liver. *Cell Commun Signal*. 2014; 12: 345–54.
- Fenech M., El-Sohemy A., Cahill L. et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J. Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011; 4(2): 69–89.
- Cominetti C., Horst M.A., Roger M.M. Brazilian Society for Food and Nutrition position statement: nutrigenetic tests. *Nutrire*. 2017; 42: 65–78.
- Warzak D.A., Johnson S.A., Ellersieck M.R. et al. Effects of post-weaning diet on metabolic parameters and DNA methylation status of the cryptic promoter in the A(vy) allele of viable yellow mice. *J. Nutr. Biochem.* 2015; 26: 667–74.
- Dayeh T., Volkov P., Salö S. et al. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. *PLoS Genet*. 2014; 10(3): 87–95.
- Camp K.M., Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2014; 114(2): 299–312.
- Toperoff G., Kark J.D., Aran D. et al. Premature aging of leukocyte DNA methylation is associated with type 2 diabetes prevalence. *Clin. Epigenetics*. 2015; (7): 135–47.
- Pitman K.A., Borgland S.L. Changes in mu-opioid receptor expression and function in the mesolimbic system after long-term access to a palatable diet. *Pharmacol. Ther.* 2015. 154: 110–9.
- Longo V.D., Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31(2): 89–98.
- Longo V.D., Fontana L., Adelaie R.M. et al. Dietary protein restriction inhibits tumor growth in human xenograft models. *Oncotarget*. 2013; 4(12): 2451–61.
- Longo V.D., Fontana L., Kennedy B.K. et al. Medical research: treat ageing. *Nature*. 2014; 511(7510): 405–17.
- Longo V.D., Antebi A., Bartke A. et al. Interventions to slow ageing in humans: are we ready? *Aging Cell*. 2015; 14(4): 497–510.

Поступила 14.11.2017

Принята в печать 20.11.2017