

## НУТРИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ТЕСТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЦЕЛИ И ВОЗМОЖНОСТИ (ОБЗОР)

Зеленская Е.М., Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН  
просп. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия*

Нутригенетика – наука о влиянии генетически обусловленных различий на усвоение питательных веществ и их метаболизм. Целью нутригенетики является создание индивидуальной диеты, которая даст возможность оптимизировать состояние здоровья и предупредить или отсрочить болезни. Данный тест оценивает генетический вклад в индивидуальную эффективность низкожировой, низкоуглеводной диеты и различных видов спортивных нагрузок с целью снижения массы тела. При наличии некоторых генетически обусловленных состояний – синдром Жильбера, гемохроматоз – возникает необходимость соблюдать определенную диету для профилактики осложнений. Также может быть определен относительный риск инсулинорезистентности и дислипидемии, особенностей пищевого поведения, приводящих к переяданию.

*Ключевые слова:* нутригенетика, генетические полиморфизмы, персонализированная медицина, диетология.

## NUTRIGENETIC TEST IN CLINICAL PRACTICE: GOALS AND OPPORTUNITIES (REVIEW)

Zelenskaya E.M., Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I.

Nutrigenetics is the science of the influence of genetically determined differences on the assimilation of nutrients and their metabolism. The goal of nutrigenetics is to create an individual diet that will allow to optimize health status and prevent diseases. This test assesses the genetic contribution to the individual effectiveness of low-fat, low-carb diets and various types of sport exercises in order to reduce body weight. In the presence of some genetically determined conditions (Gilbert's syndrome, hemochromatosis) – there is a need to follow a certain diet for the prevention of complications. A relative risk of insulin resistance and dyslipidemia, features of eating behavior can also be determined.

*Key words:* nutrient genetics, genetic polymorphisms, personalized medicine, dietology.

### **Введение**

Изменения нуклеотидной последовательности в гене могут привести к изменению свойства белка (от незначительного до критического), например, рецептора или фермента, что может привести к изменению метаболизма углеводов, жиров или некоторых нутриентов. Нутригенетика – наука о влиянии генетически обусловленных различий на усвоение питательных веществ и их метаболизм.

Основная задача нутригенетического теста – идентификация вариантов генов, связанных с дифференциальным ответом на питательные вещества и с более высокой восприимчивостью к заболеваниям, связанным с питанием. Исследования полногеномного анализа ассоциаций (GWA), такие как консорциум GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits), включивший 270000 европейцев, позволил выявить конкретные полиморфные варианты генов, с

высокой вероятностью влияющие на индекс массы тела (ИМТ) [1, 2]. Количество публикаций по данной проблеме постоянно возрастает, таким образом, увеличивается объективность и степень достоверности нутригенетических рекомендаций.

На данный момент накоплена информация о большом количестве редких аллельных вариантов, достоверно влияющих на метаболизм нутриентов, на пищевое поведение и особенности работы мышечной ткани.

Благодаря генетическому тестированию можно выявить факторы риска различных сердечно – сосудистых и эндокринных заболеваний и состояний дефицита, либо избытка нутриентов в организме, которые можно корректировать с помощью диетотерапии, и подобрать наиболее актуальные для пациента рекомендации. Наличие риска не означает, что он обязательно реализуется. Однако информация о нем поможет подобрать индивидуальные рекомендации, отвечающие физиологическим особенностям организма пациента [3].

#### **Причины повышения веса, связанные с особенностями пищевого поведения.**

По результатам генетического тестирования можно судить о наличии у пациента склонности к перееданию, склонности к перекусам, склонности к компульсивному употреблению пищи при отсутствии чувства голода.

Так, редкий вариант гена FTO, кодирующего альфа-кетоглутарат-зависимую диоксигеназу, достоверно ассоциирован с повышением массы тела. Считается, что его действие связано с регуляцией потребления калорий, поэтому людям с мутацией этого гена сложнее контролировать объем порции и позже приходит ощущение сытости [4]. Ген MC4R кодирует рецептор меланокортина 4, синтезируется в головном мозге и регулирует аппетит и чувство насыщения через лептиновый механизм регуляции. Наличие у пациента редкого аллеля этого гена приводит к резистентности к лептину [5].

Пациенты, имеющие редкий аллельный вариант одного из этих генов, более склонны к перееданию за счет позднего наступления насыщения.

С другой стороны, некоторые генетические варианты связаны с более ранним наступлением чувства голода. К таким генам относятся:

BDNF – кодирует нейротрофический фактор, индуцируемый мозгом, регулирует пищевое поведение, стимулирует расходование энергетических ресурсов [6].

Ген LEPR кодирует рецептор к лептину. Изменение его структуры может приводить к сниженной чувствительности к лептину и нарушениям регуляции чувства насыщения [7].

**Психогенное переедание** (гиперфагическая реакция на стресс) – расстройство приёма пищи, представляющее собой переедание при стрессовых ситуациях, приводящее к появлению лишнего веса. В частности, такая реакция объясняется склонностью к более низким уровням дофамина.

Также переедание может быть связано с малым количеством рецепторов дофамина D2 в мозге, что вызвано аллелем Taq1A1. Также, с нарушением работы этих рецепторов связана наркотическая и алкогольная зависимость, а также пристрастие к азартным играм.

При носительстве хотя бы одного неблагоприятного генетического варианта рецептора DRD2 проявляется склонность к импульсивному приему пищи в ответ на стрессовые состояния. В исследовании подростки с неблагоприятным генотипом более склонны к употреблению психотропных веществ [8].

#### **Причины повышения веса, связанные с особенностями метаболизма**

##### **Особенности жирового обмена**

Определение генетических маркеров, влияющих на липидный обмен, позволяет оценить индивидуальный риск гиперлипидемии, которая лежит в основе атеросклероза и ишемической болезни сердца [9]. Кроме того, нарушения всасывания, распределения и мобилизации жирных кислот из адипоцитов влияют на риск избыточной массы тела и необходимость ограничивать жиры определенного класса (насыщенные, полиненасыщенные или мононенасыщенные).

Так, вариации в гене транслоказы жирных кислот (FABP2) отчасти отвечают за эффективность потери массы тела при низкожировых диетах, при желании снизить вес [10].

Продукт гена APOE – аполипопротеин E – участвует в производстве, транспорте и утилизации холестерина в организме. ApoE обладает антиатерогенным действием, непосредственно влияя на клиренс ремнантов ЛПОНП богатых холестерином – ЛППП, тем самым уменьшая уровень холестерина в плазме. Изменения в этом гене могут снижать эффект аполипопротеина E и увеличивать ЛПОНП в плазме крови [11].

Ген LPL кодирует липопротеинлипазу, которая осуществляет гидролиз триглицеридов, и

отцепляет жирные кислоты, входящих в состав хиломикрон и ЛПОНП. В конечном итоге, липопротеинлипаза регулирует уровень ТГ в крови, обеспечивая энергетические потребности тканей. Изменения в этом гене могут приводить к гипертриглицеридемии [12].

#### **Особенности углеводного обмена**

Определение генных маркеров, влияющих на углеводный обмен, позволяет оценить индивидуальный риск повышения уровня глюкозы в крови и резистентности к инсулину.

Продукт гена TCF7L2 участвует в гомеостазе глюкозы крови через взаимодействие с геном проглюкагона. Контролирует экспрессию проглюкагона в L-клетках тонкого кишечника. При изменении его структуры может чаще наблюдаться предрасположенность к инсулинорезистентности и сахарному диабету 2 типа [13]. В свою очередь, при инсулинорезистентности страдают важнейшие функции эндотелия, что приводит к спазму сосудов и увеличению сердечно-сосудистых рисков [9, 14].

INS – ген, кодирующий инсулин. Носительство аллелей класса III в гене INS связано с увеличенным синтезом инсулина. У лиц-носителей аллелей класса III повышен риск развития абдоминального ожирения и сахарного диабета 2-го типа [15].

Ген ADRB2 кодирует бета-адренорецептор 2 типа, присутствует на мембранах клеток гладкой мускулатуры и в жировых клетках. B2-адренорецепторы участвуют в мобилизации жира из жировых клеток для производства энергии в ответ на гормоны, (адреналин, норадреналин), в печени стимулируют гликогенолиз и выход глюкозы в кровь для выполнения энергетических потребностей работы мышц. По наличию изменений в этом гене можно косвенно судить об эффективности низкоуглеводных диет [16, 17].

#### **Особенности влияния физической нагрузки на массу тела**

Варианты бета-адренорецепторов, кодируемых генами ADRB2 и ADRB3 обеспечивают разнообразие эффектов при физической нагрузке. У носителей вариантов ADRB2 16Gly и ADRB3 64Arg для сжигания запасов необходимы большие дозы адреналина, что может быть достигнуто во время высокоинтенсивных интервальных тренировок [17].

Известно влияние генетической предрасположенности на формирование спринтерских и стайерских качеств. Это обусловлено содержанием красных и белых волокон в мышце. Поли-

морфизм гена белка мышц – альфа-актина3 (ACTN3) R/X один из важных генетических маркеров. Альфа-актин 3 – компонент белых (быстрые, F-волокна) мышечных волокон, при наличии X варианта белок не образуется. Быстрые волокна рассчитаны на высокую скорость и силу сокращения, но при этом они не могут сокращаться долго, так как работают на запасах креатинфосфата и гликогена [18].

#### **Особенности метаболизма некоторых нутриентов**

*Генетические особенности обмена билирубина, железа*

Синдром Жильбера (идиопатическая неконъюгированная гипербилирубинемия) характеризуется умеренным периодическим повышением содержания несвязанного (непрямого) билирубина в крови вследствие нарушения перевода билирубина в его растворимую форму (присоединение глюкуроновой кислоты ферментом глюкуронилтрансферазой, кодируемой геном UGT1A1). Это может сопровождаться ухудшением самочувствия, снижением работоспособности, диспепсическими явлениями. У людей с клиническими проявлениями синдрома Жильбера повышен риск развития желчнокаменной болезни, при отсутствии своевременной профилактики [19].

Наследственный гемохроматоз – врожденное нарушение метаболизма железа у человека, ведущее к нерегулируемому накоплению железосодержащих пигментов в печени, эндокринных железах, суставах, мышцах. Наличие нескольких полиморфизмов в гене HFE могут привести к развитию этого заболевания [20].

Таким образом, пациент может получить персонализированные рекомендации благодаря выявленным индивидуальным рискам.

В таблице 1 представлены возможные индивидуальные риски и рекомендации, которые может получить пациент, если тот или иной риск будет повышен, согласно результатам нутригенетического теста.

Нутригенетический тест может являться вспомогательным исследованием при необходимости назначения медикаментозной терапии ожирения. Если пациенту по результатам приема диетолога могут быть назначены как сибутрамин, так и орлистат, можно ориентироваться на результаты нутригенетического анализа: при наличии генетических маркеров, связанных с нарушением пищевого поведения, мы отдадим предпочтение сибутрамину (при отсутствии

Таблица 1

**Выявленные риски и рекомендации**

<b>Выявленный риск</b>	<b>Интерпретация</b>	<b>Ссылка</b>
<b>Особенности пищевого поведения</b>		
Склонность к перееданию (позднее ощущение насыщения)	Ограничить порцию, дольше пережевывать пищу	[4, 5]
Склонность к перекусам (раннее наступление чувства голода)	Тщательно соблюдать график приема пищи При невозможности удержаться от внеочередного перекуса необходимо держать под рукой для перекусов продукты, богатые клетчаткой – свежую морковь, яблоки, огурцы	[6, 7]
Склонность к компульсивному употреблению пищи при отсутствии чувства голода	Обратить внимание пациента на возможную склонность заесть стресс Консультация специалиста по работе с пищевой зависимостью Ожидается более позднее наступление результата по сравнению с другими пациентами	[8]
<b>Жировой обмен</b>		
Повышена вероятность усиленного всасывания жиров в тонком кишечнике	Рекомендовать питание, содержащее пониженное количество жиров	[10]
Риск гипертриглицеридемии	Рекомендовать употребление Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот с пищей	[21]
Риск гиперхолестеринемии за счет нарушения окисления жирных кислот и метаболизма липопротеинов	У таких пациентов эффективность низкожировой диеты будет снижена При повышении ХС в крови целесообразно добавить липид-снижающую терапию	[11]
Склонность к снижению накоплению липидов в адипоцитах даже при рационе, содержащем большое количество жиров	У таких пациентов при избыточной массе тела назначение низкожировых «разгрузочных дней» менее эффективно	[12]
<b>Углеводный обмен</b>		
Риск гиперинсулинемии и СД 2 типа	снизить потребление «легких» углеводов, добавить в пищу продукты с низким гликемическим индексом	[13]
Повышенная тяга к сладкому за счет гиперсекреции инсулина	Сознательно контролировать потребление «легких» углеводов, обращать внимание на гликемический индекс продуктов	[15]
<b>Физическая нагрузка*</b>		
Риск прогрессивного набора массы тела при гиподинамии	Больше, чем другим пациентам, следует рекомендовать повышение физической активности	[17]
Риск быстрого наступления мышечной усталости из-за особенностей образования актина (укороченная молекула актина)	Рекомендовать интервальные нагрузки	[18]
<b>Диагностика предрасположенности к доброкачественной гипербилирубинемии (синдром Жильбера)</b>		
Предрасположенность к доброкачественной гипербилирубинемии	Консультация гастроэнтеролога Обследование ближайших родственников пациента Исключить алкоголь, ограничить употребление лекарств Антибиотики строго по показаниям, в случае, когда без них обойтись нельзя. Избегать физических перегрузок (привычные умеренные физические нагрузки допустимы). Диета: Исключить жирные сорта мяса и консервы в период обострений.	[19]
<b>Диагностика предрасположенности к гемохроматозу</b>		
Нарушение метаболизма железа: предрасположенность к гемохроматозу – нерегулируемому накоплению железосодержащих пигментов в печени, эндокринных железах, суставах, мышцах	Рекомендовать проведение общего анализа крови Консультация гематолога	[20]

\*Окончательный план физической активности определяется с учетом состояния пациента и сопутствующих заболеваний

противопоказаний), а при наличии склонности к усиленному всасыванию жиров в кишечнике можно выбрать орлистат.

Врач может дать пациенту много различных рекомендаций. Нутригенетический тест

позволяет оптимизировать и персонализировать список рекомендаций с учетом генетических, и, следовательно, физиологических особенностей организма каждого пациента.

### Литература:

1. Hebebrand J, Volckmar A-L, Knoll N, Hinney A. Chipping away the “missing heritability”: GIANT steps forward in the molecular elucidation of obesity - but still lots to go. *Obes Facts*. 2010;3(5):294-303. doi:10.1159/000321537.
2. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42(11):937-948. doi:10.1038/ng.686.
3. Berná G, Oliveras-López MJ, Jurado-Ruiz E, et al. Nutri-genetics and nutrigenomics insights into diabetes etiopathogenesis. *Nutrients*. 2014;6(11):5338-69. doi:10.3390/nu6115338.
4. Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(1):51-61. doi:10.1038/nrendo.2013.227.
5. Xi B, Chandak GR, Shen Y, Wang Q, Zhou D. Association between Common Polymorphism near the MC4R Gene and Obesity Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mittal B, ed. *PLoS One*. 2012;7(9):e45731. doi:10.1371/journal.pone.0045731.
6. Johnson W, Ong KK, Elks CE, et al. Modification of genetic influences on adiposity between 36 and 63 years of age by physical activity and smoking in the 1946 British Birth Cohort Study. *Nutr Diabetes*. 2014; 4(9): e136. doi: 10.1038/nutd.2014.33.
7. Mahmoudi T, Farahani H, Nobakht H, et al. Genetic Variations in Leptin and Leptin Receptor and Susceptibility to Colorectal Cancer and Obesity. *Iran J Cancer Prev*. 2016; 9(3): e7013. doi: 10.17795/ijcp-7013.
8. Benton D, Young H A, A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 12–21. doi: 10.1038/ijo.2016.9
9. Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно-и фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал* 2014; № 10 (114). С. 64-68
10. Liu P, Yu D, Jin X, et al. The association between the FABP2 Ala54Thr variant and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis based on 11 case-control studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5422-9.
11. Smith CE, Tucker KL, Lai C-Q, et al. Apolipoprotein A5 and lipoprotein lipase interact to modulate anthropometric measures in Hispanics of Caribbean origin. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(2):327-32. doi:10.1038/oby.2009.216.
12. Cahua-Pablo J Á, Cruz M, Méndez-Palacios A, et al. Polymorphisms in the LPL and CETP Genes and Haplotype in the ESR1 Gene Are Associated with Metabolic Syndrome in Women from Southwestern Mexico. *Int J Mol Sci*. 2015 Sep; 16(9): 21539–21554. doi: 10.3390/ijms160921539
13. Palizban A, Rezaei M, Khanahmad H, and Fazilati M. Transcription factor 7-like 2 polymorphism and context-specific risk of metabolic syndrome, type 2 diabetes, and dyslipidemia. *J Res Med Sci*. 2017; 22: 40. doi: 10.4103/1735-1995.202141
14. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Лифшиц Г.И. и др. Сосудистая реактивность при коронарном атеросклерозе и социально значимых факторах риска (курение и алкоголь): возможности её использования для профилактики, скрининга и лечения. *Новосибирск: Изд. ГПНТБ СО РАН*, 2011: 31(5): 48-52
15. Say Y-H, The association of insertions/deletions (INDELs) and variable number tandem repeats (VNTRs) with obesity and its related traits and complications *J Physiol Anthropol*. 2017; 36: 25. doi: 10.1186/s40101-017-0142-x
16. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100489. doi: 10.1371/journal.pone.0100489
17. Saliba LF, Reis RS, Brownson RC, et al. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. *Genet Mol Biol*. 2014; 37(1): 15–22.
18. Riedl I, Osler ME, Benziene B, et al. Association of the ACTN3 R557X polymorphism with glucose tolerance and gene expression of sarcomeric proteins in human skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2015; 3(3): e12314. doi: 10.14814/phy2.12314
19. Ravikanth VV, Rao GV, Govardhan B, et al. Polymorphisms in UGT1A1 Gene Predispose South Indians to Pigmentous Gallstones. *J Clin Exp Hepatol*. 2016; 6(3): 216–223. doi: 10.1016/j.jceh.2016.08.004
20. Katsarou M-S, Latsi R, Papasavva M, et al. Population-based analysis of the frequency of HFE gene

polymorphisms: Correlation with the susceptibility to develop hereditary hemochromatosis Mol Med Rep. 2016 Jul; 14(1): 630–636.

21. Gong M, Long J, Liu Q, Deng HC. Association

of the ADIPOQ rs17360539 and rs266729 polymorphisms with type 2 diabetes: A meta-analysis. Mol Cell Endocrinol. 2010;325(1):78-83. doi:10.1016/j.mce.2010.05.007

*Контактная информация:*

*Автор, ответственный за переписку:*

*Зеленская Елена Михайловна, младший научный сотрудник ИХБФМ СО РАН  
Адрес: 630090, г. Новосибирск, проспект Ак. Лаврентьева, 8  
Тел.: +7 (383)363-01-83 вн.173  
Электронная почта: helenzlnsk@gmail.com*

*Кох Наталья Викторовна, научный сотрудник ИХБФМ СО РАН*

*Тел. +7 (383)363-01-83 вн.173  
Электронная почта: natalikokh@gmail.com*

*Слепухина Анастасия Александровна, научный сотрудник ИХБФМ СО РАН*

*Адрес: 630090, г. Новосибирск, проспект Ак. Лаврентьева, 8  
Тел. +7 (383)363-01-83 вн.173  
Электронная почта: creobrain@gmail.com*

*Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., профессор ИХБФМ СО РАН.*

*Адрес: 630090, г. Новосибирск, проспект Ак. Лаврентьева, 8  
Тел. +7 (383)363-01-83 вн.173  
Электронная почта: gl62@mail.ru*