



Г. Д. Фадеевко, Е. Г. Куринная, М. Н. Вовченко

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»,
Харьков

Нутригеномика и нутригенетика: возможности практического применения

Мы — то, что мы едим и какие вечеринки устраиваем.

Уолтер Брюнинг (1896—2011)*

Питание и окружающая среда — два основных фактора, влияющих на состояние здоровья отдельного индивидуума и человеческой популяции в целом. Приведены данные о практическом применении новых направлений в науке — нутригеномики и нутригенетики.

Ключевые слова: нутригеномика, нутригенетика, ожирение, неинфекционные заболевания.

Питание и окружающая среда — два основных фактора, влияющих на состояние здоровья отдельного индивидуума и человеческой популяции в целом [4, 21]. Последние исследования в нутрициологии позволили углубить понимание того, каким образом можно поддерживать здоровье групп лиц в разных диетических условиях [8]. По результатам проекта по исследованию генома человека «the Human Genome Project» сформулированы вопросы для последующего изучения, в частности: 1) влияет ли экспрессия генов в ответ на метаболический процесс на клеточном уровне на состояние здоровья индивида?; 2) является ли экспрессия генов и метаболический ответ результатом взаимодействия между генотипом индивидуума и его питанием?; 3) как процессы взаимодействия, происходящие между генетической информацией и нутриентами, могут определять особенности питания отдельного индивида? В связи с полученными фактами введено понятие «нутригеномика» [8].

Впервые термин «нутригеномика» использовал в 2001 г. в своих работах Т. Pelegrin, а в 2002 г.

в обзорах — В. Van Ommen. Поиск литературы в базе данных PubMed с использованием термина «nutrigenomics» выявил 1216 научных работ, посвященных данной проблеме. Персонализированное питание подразумевает назначение диеты для конкретного индивидуума с учетом его генома и специфических генетических особенностей.

В рамках нутригеномики выделяют понятия собственно нутригеномики, то есть области науки о питании, использующей молекулярные методы для исследования и понимания механизмов, посредством которых питание оказывает влияние на популяционные группы и отдельных индивидуумов, и исследующей взаимосвязь нутриентов с особенностями экспрессии генома, протеомики, метаболомики, а также изменениями в метаболизме (рисунок), и нутригенетики, которая изучает роль генетической вариативности во влиянии питания на здоровье и чувствительные группы населения.

Чем вызвано появление таких направлений в науке, как нутригеномика и нутригенетика? В первую очередь тем, что в недавних исследова-

* Уолтер Брюнинг умер в возрасте 114 лет, 205 дней. В течение всей жизни Брюнинг являлся заядлым курильщиком сигар. Бросил курить в возрасте 103 лет, сославшись на то, что это стало слишком дорогим для него.

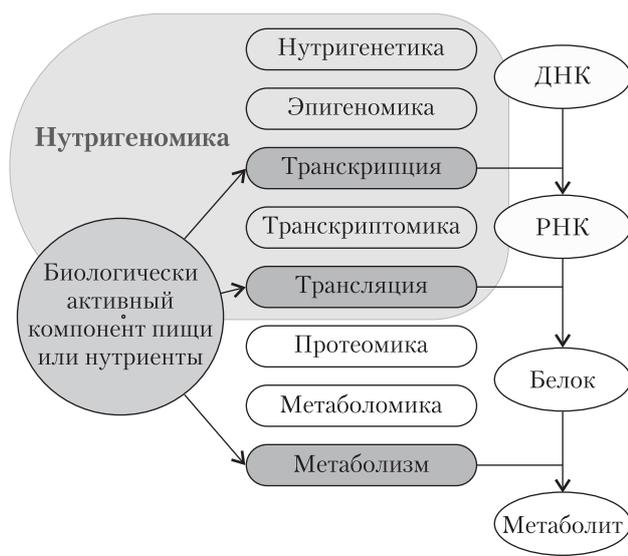


Рисунок. Взаимосвязь нутриентов с характеристиками экспрессии генома, протеомикой, метаболомикой, а также изменениями метаболизма

ниях получены данные, доказывающие, что геном разных этнических групп и индивидуумов существенно отличается, что влияет на биоактивность нутриентов и метаболизм. Питание отдельных индивидуумов существенно отличается и зависит от культурных, географических, экономических особенностей и персональных предпочтений. А неадекватное питание (как недостаточное, так и чрезмерное) само по себе может изменить экспрессию генов и модифицировать стабильность генома, что способствует формированию мутаций на уровне гена или хромосомы, вызывая изменения количества копий гена в расчете на ядро одной клетки, а также его экспрессии, приводя к формированию неблагоприятного фенотипа в разные периоды жизнедеятельности человека.

Питание может влиять на состояние здоровья человека путем прямого изменения экспрессии генов важных метаболических путей и/или опосредованно (возникновение генетических мутаций на уровне гена или хромосомы). Воздействие нутриентов и нутриома на формирование тех или иных фенотипических особенностей зависит от наследуемых генетических факторов, которые влияют на всасываемость и метаболизм нутриентов, и/или молекулярное взаимодействие ферментов с их кофакторами и таким образом — на активность биохимических реакций.

Для получения более выраженных результатов питание должно быть персонализировано с учетом наследственных и приобретенных генетических особенностей индивидуума в зависи-

мости от периода жизнедеятельности, пищевых предпочтений и состояния здоровья.

Цели нутригеномики/нутригенетики: 1) обеспечить соответствие нутриома (комбинации всех поступающих нутриентов) геному индивидуума (наследуемой и приобретенной генетической информации) для поддержания его стабильности, обеспечения адекватной экспрессии генов, метаболизма и нормального функционирования клетки для длительного поддержания гомеостаза; 2) интерпретировать данные эпидемиологических и клинических исследований влияния питания на состояние здоровья, что может способствовать пересмотру рекомендаций по персонализированному питанию.

Традиционно, в основе научных популяционных исследований влияния питания на состояние здоровья лежало положение о том, что все индивидуумы обладают одними и теми же потребностями. Однако прогресс в изучении особенностей нужды организма в тех или иных нутриентах позволил индивидуализировать потребности и разрабатывать персональный рацион.

Целиакия — пример заболевания, при котором ведущее место в лечении занимает персонализированное питание. Целиакия представляет собой хроническую иммунологически опосредованную форму энтеропатии, поражающую тонкую кишку у предрасположенных детей и взрослых и возникающую при употреблении глютенодержавшей пищи (пшеницы, ржи и ячменя), что можно контролировать при длительной приверженности безглютеновой диете. Данное состояние детерминировано генетически и возникает в европейской популяции с частотой 0,5—1,0%, при этом конкордантность между близнецами достигает 75% [11]. Однако носительство генов не определяет развитие заболевания *per se*, а выявляет генетическую предрасположенность к триггерам питания. В генетической предрасположенности выделяют несколько генетических факторов, из которых чаще всего встречается вариабельность генетической информации в локусах генов HLA-DQ (DQ2 и/или DQ8) [20]. Генетическая предрасположенность необходима для развития заболевания, но для его манифестации этого недостаточно; включение в питание глютена способствует проявлению клинической симптоматики. Выявление генетического маркера данной патологии необходимо для оценки риска развития заболевания.

Единственным достоверным способом лечения целиакии является строгая пожизненная безглютеновая диета с категорическим запретом использования продуктов, содержащих пшеницу, рожь и овес. В настоящее время на рынке представлено

множество пищевых продуктов, не содержащих глютен. Хотя ныне генетическое скринирование не используют для выявления лиц с целиакией и непереносимостью глютена, потенциально это может быть внедрено в повседневную практику.

Ожирение — еще одно заболевание, в лечении которого можно использовать данные нутригеноетики. Группа под руководством проф. I Arkadiapos [4] провела научное исследование с участием 51 пациента с избыточной массой и ожирением, которым ранее не удавалось снизить массу тела. Всем больным разработали персонализированное питание (таблица) с учетом 24 генетических полиморфных маркеров в 19 генах, регулирующих метаболизм. Авторы исследования [4] провели сравнение темпа снижения массы тела и ее поддержания у пациентов, которые получали рекомендации по питанию и физической нагрузке в соответствии с генотипом, и группы контроля, в которую вошли 43 пациента, получавших общие рекомендации по питанию и физическим упражнениям. Результаты показали, что немедикаментозная терапия, разработанная в соответствии с генотипом, не только способствовала лучшему снижению массы тела, но и тенденции к поддержанию скорости ее снижения через 1 год.

Через 100 дней наблюдения у лиц, получивших диетические рекомендации в соответствии с генотипом, отмечена более стабильная тенденция к снижению массы тела по сравнению с пациентами, получившими традиционные рекомендации. Через 300 дней наблюдения соотношение шансов достигло 5,74 (95 % доверительный интервал — 1,74—22,52).

Интересны результаты неопубликованного исследования с участием 51 лица с избыточной массой тела и ожирением (индекс массы тела — более 25 кг/м²) и 17 добровольцев [9]. Так же, как и в предыдущем исследовании, всем больным разработали персонализированное питание и режим физической нагрузки в соответствии с 5 полиморфными маркерами, которых они придерживались в течение 6 нед. Получены удовлетворительные результаты по стратификации лиц в соответствии с генотипом. Пациенты были рандомизированы в группу с изменением характера питания и в группу с комбинированным лечением, включающим изменение диеты и физической нагрузки [1, 10]. Результаты показали, что пациентам было трудно придерживаться рекомендаций, особенно по увеличению физической нагрузки.

При анализе сложностей, которые возникают при назначении персонализированного питания и индивидуализированного уровня физической активности, выявлено, что пациенты при выборе

продуктов для ежедневного рациона в первую очередь ориентируются на удобство, аппетитный внешний вид и приятные органолептические свойства продукта, а также цену и индивидуальные предпочтения, а не на потенциальное благоприятное воздействие на здоровье [7].

Таким образом, анализ генома не умаляет значения как пищевых привычек, так и соматического статуса и не исключает принципы рационального питания. Нутригеномное тестирование должно быть использовано как дополнение к консультации сертифицированного диетолога, позволяя расширить арсенал способов профилактики и коррекции патологических состояний за счет немедикаментозных методов.

Впервые в Украине в ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины» проведено исследование по определению генетических факторов, влияющих на правильный выбор диеты и интенсивности физических нагрузок. Для нутригеномного тестирования были отобраны пациенты с избыточной массой тела или ожирением. После предварительной оценки пищевого поведения, антропометрических данных, наличия сопутствующих заболеваний у пациентов были определены и проанализированы нуклеотидные полиморфизмы генов FABP2, PPARG, ADRB2 и ADRB3.

Ген FABP2 находится в зрелых энтероцитах тонкой кишки и кодирует синтез белка, связывающего жирные кислоты [6]. FABP2 имеет высокое сродство к насыщенным и ненасыщенным длинноцепочечным жирным кислотам и играет ключевую роль в поглощении и внутриклеточном транспорте биологически активных жирных кислот в тонкой кишке [3]. Люди с нуклеотидным вариантом GA или AA полиморфизма rs1799883 эффективней усваивают жиры из потребляемой пищи и имеют более высокое значение индекса массы тела [12], большое количество жира в брюшной полости [23], более высокий уровень лептина [2] по сравнению с обладателями GG варианта гена FABP2. Следовательно, пациентам, имеющим полиморфизм rs1799883 гена FABP2, для поддержания оптимальной массы тела рекомендуется питание с пониженным содержанием жиров.

В нескольких исследованиях показано, что люди, которые являются гомозиготными по кодону 54Thr гена FABP2, имеют повышенный риск дислипидемии вследствие повышения уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) и снижения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [13, 24]. Влияние наличия полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 на

Таблиця. Генетические маркеры, используемые для разработки персонифицированных рекомендаций по изменению образа жизни

Маркер	Обоснование	Рекомендации	Получившие рекомендации, %
Полиморфизм генов 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин метилтрансферазы редуктазы, 5, 10-метилентетрагидрофолат редуктазы или 5-метилтетрафолат-гомоцистеин метилтрансферазы	Полиморфизм данных генов приводит к изменению метаболизма фолиевой кислоты и влияет на концентрации гомоцистеина в плазме крови, а также метилированию ДНК и синтезу нуклеотидов	Дополнительно принимать 800 мг фолиевой кислоты, 15 мг витамина В ₆ и 20 мкг витамина В ₁₂	98,6
Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы M1, T1, p1	Делеция GSTM1 влияет на фазу II процессов детоксикации, способствует снижению аддукции ДНК и повышению уровня активности GSTA1 при употреблении достаточного количества представителей семейства крестоцветных. У пациентов с отсутствием генов GSTM1 и/или GSTT1 при употреблении представителей семейства крестоцветных риск развития рака легких возрастает до 80 %	Убедиться, что диета включает представителей семейства крестоцветных (5 раз в неделю) и лук (ежедневно). При необходимости можно употреблять экстракт брокколи и лука	76,1
Полиморфизм генов супероксиддисмутазы 2, 3, а также гена синтазы оксида азота 3	Взаимодействие между нутриентами, генетической информацией и физической нагрузкой может влиять на концентрацию глюкозы и инсулина	Дополнительно следует назначать более интенсивные физические нагрузки	48,6
Полиморфизм гена рецептора витамина D и гена коллагена I типа	Взаимодействие нутриентов и генов играет роль в поддержании состава костной ткани. Например, кофеин повышает риск снижения плотности костной ткани лишь при наличии VDR taq1-варианта. Подобные факты получены для кальция и витамина D	Снизить потребление кофе (менее 2 чашек в сутки). Повысить содержание молочных продуктов в рационе (йогурт, сыры и молоко с пониженной жирностью). При необходимости — дополнительный прием 800 МЕ витамина D и 1300 мг кальция	87,5
Полиморфизм генов фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-6, синтазы азота 3	Полиморфизм генов цитокинов, реализующих процессы воспаления, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6, обладает провоспалительным эффектом, что потенциально можно корректировать включением в рацион рыбьего жира	Рекомендовано: дополнительный прием ω3-полиненасыщенных жирных кислот (700—1400 мг). Следует удостовериться, что недельный рацион включает несколько порций блюд из жирных сортов рыб	65,3
Полиморфизм генов транспортного белка холестерина эфиров, липопротеинлипазы, аполипопротеина С	Полиморфизм генов, участвующих в метаболизме и транспорте липидов, при неадекватном потреблении жира способствует нарушению концентрации холестерина	Снижение содержания в рационе жира уже указано в базовых рекомендациях. Соответственно, дополнительно обсуждают лишь важность данного аспекта и ограничение молочных продуктов	79,2
Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-γ	Взаимодействие между нутриентами, генетической информацией и физической нагрузкой может влиять на концентрацию глюкозы и инсулина	Дополнительно следует назначать более интенсивные физические нагрузки	80,6

риск сердечно-сосудистых заболеваний требует проведения дальнейших исследований.

Вторым геном, входящим в состав нутригенетического теста, является ген, кодирующий рецептор, который активирует пролиферацию пероксисом, $\gamma 2$ (PPARG). Многочисленные исследования показали связь между полиморфизмом Pro12Ala гена PPARG и ожирением [19]. В последнее время получено много данных о том, что полиморфизм гена PPARs играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, так как влияет на потребность мышечной ткани в глюкозе и ее чувствительность к инсулину [5, 14, 15].

Ген, кодирующий синтез β_2 -адренергического рецептора (ADRB2) участвует в мобилизации жира из жировых клеток для получения энергии в ответ на действие гормонов катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина). Клиническое исследование продемонстрировало, что женщины с полиморфизмом 27Gln/Glu при повышенном содержании углеводов в рационе имеют больший риск ожирения и повышенный уровень инсулина по сравнению с женщинами с такой же диетой и альтернативным генотипом полиморфизма rs1042714 [17]. Люди с таким генотипом менее эффективно могут преобразовывать излишки жиров в энергию. Снижение потребления углеводов дает хороший эффект и приводит к нормализации липидного профиля. И женщины, и мужчины с таким генотипом труднее снижают массу тела, если только уменьшают калорийность пищи и/или используют физические упражнения с аэробной нагрузкой.

Ген, кодирующий синтез β_3 -адренергического рецептора (ADRB3), который экспрессируется в висцеральной жировой ткани и жировых отложениях, где он участвует в регуляции распада жиров (липолиза). Несколько клинических исследований показали, что этот ген тесно связан с увеличением индекса массы тела. Исследование случай-контроль выявило повышенный риск ожирения у пациентов при наличии гена ADRB3,

но только у ведущих сидячий образ жизни [16]. Исследование женщин с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после 3 мес применения низкокалорийной диеты и физических нагрузок показало, что женщины с полиморфизмами Trp/Arg и Arg/Arg потеряли меньше массы тела (4,6 кг против 8,3 кг) по сравнению с женщинами с полиморфизмом Trp/Trp [22].

Исследование D. A. Phares [18] показало, что носители гена ADRB3 больше снизили индекс массы тела и процент жира в организме после 24 нед контролируемых аэробных тренировок по сравнению с пациентами с отсутствием гена ADRB3. Таким образом, носителям гена ADRB3 следует рекомендовать обязательные физические нагрузки для снижения массы тела. Интенсивность физических нагрузок зависит от наличия полиморфизма Trp/Arg, Arg/Arg или Trp/Trp.

По результатам нутригенетического теста каждому пациенту подобраны индивидуальная диета, интенсивность и тип физических нагрузок для стойкого снижения веса.

Через месяц соблюдения диетических рекомендаций и физической активности у всех пациентов отмечено снижение массы тела в среднем на 5 %, увеличение мышечного компонента, нормализация соотношения жировой и мышечной ткани, улучшение настроения, повышение трудоспособности и качества жизни. Исследование продолжается.

Этот новый подход мог бы предложить решение для эффективной профилактики и лечения избыточной массы тела и ожирения через отдельные генетические профили и помочь улучшить состояние здоровья многим пациентам.

Результаты теста позволяют подобрать индивидуальную диету при снижении массы тела, а также интенсивность и тип физических нагрузок.

Давать медицинские рекомендации по питанию, основываясь на данных нутригенетического тестирования, может только сертифицированный врач-диетолог, знающий современные подходы к диете.

Список литературы

1. Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders // *Subcell. Biochem.* — 2008. — Vol. 49. — P. 241—268.
2. Albala C., Santos J. L., Cifuentes M. et al. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: association with insulin resistance and obesity in women // *Obes. Res.* — 2004. — N 12. — P. 340—345.
3. Alpers D. H., Bass N. M., Engle M. J. et al. Intestinal fatty acid binding protein may favor differential apical fatty acid binding in the intestine // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2000. — N 1483. — P. 352—362.
4. Arkadianos I., Valdes A. M., Marinos E. et al. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet // *Nutr. J.* — 2007. — N 6. — P. 29.
5. Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease // *Future Cardiol.* — 2010. — N 6. — P. 657—691.

6. Besnard P, Niot I, Poirier H. et al. New insights into the fatty acid-binding protein (FABP) family in the small intestine // *Mol. Cell. Biochem.* — 2002. — N 239. — P. 139—147.
7. Bouwman L. Personalized nutrition advice, an everyday-life perspective // Wageningen University, 2008.
8. Cozzolino S, Cominetti C. Biochemical and physiological bases of nutrition in different stages of life in health and disease. — São Paulo, Brazil: Monole, 2013.
9. Fenech M, El-Sohemy M.A., Cahill L. et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice // *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics.* — 2011. — N 4. — P. 69—89.
10. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity // *Science.* — 2007. — N 316. — P. 889—894.
11. Greco L, Romino R, Coto I. et al. The first large population based twin study of coeliac disease // *Gut.* — 2002. — Vol. 50. — P. 624—628.
12. Hegele R.A., Harris S.B., Hanley A.J. et al. Genetic variation of intestinal fatty acid-binding protein associated with variation in body mass in aboriginal Canadians // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 4334—4337.
13. Helwig U., Rubin D., Klapper M. et al. The association of fatty acid-binding protein 2 A54T polymorphism with postprandial lipemia depends on promoter variability // *Metabolism.* — 2007. — Vol. 56. — P. 723—731.
14. Ma Y., Wang S.Q., Xu W.R. et al. Design novel dual agonists for treating type-2 diabetes by targeting peroxisome proliferator-activated receptors with core hopping approach // *PLoS One.* — 2012. — N 7. — P. e38546.
15. Mansour M. The roles of peroxisome proliferator-activated receptors in the metabolic syndrome // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* — 2014. — N 121. — P. 217—266.
16. Marti A., Corbalan M.S., Martinez-Gonzalez M.A. et al. TRP64ARG polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene and obesity risk: effect modification by a sedentary life-style // *Diabetes Obes. Metab.* — 2002. — N 4. — P. 428—430.
17. Martinez J.A., Corbalan M.S., Sanchez-Villegas A. et al. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism // *J. Nutr.* — 2003. — N 133. — P. 2549—2554.
18. Phares D.A., Halverstadt A.A., Shuldiner A.R. et al. Association between body fat response to exercise training and multilocus ADR genotypes // *Obes. Res.* — 2004. — N 12. — P. 807—815.
19. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C. et al. The human obesity gene map: the 2005 update // *Obesity (Silver Spring).* — 2006. — Vol. 14. — P. 529—644.
20. Romanos J., van Diemen C.C., Nolte I.M. et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 137. — P. 834—840, 840.e831—833.
21. Ronteltap A., van Trijp J.C., Renes R.J. Consumer acceptance of nutrigenomics-based personalised nutrition // *Br. J. Nutr.* — 2009. — Vol. 101. — P. 132—144.
22. Sakane N., Yoshida T., Umekawa T. et al. Effects of Trp64Arg mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control, and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* — 1997. — Vol. 20. — P. 1887—1890.
23. Yamada K., Yuan X., Ishiyama S. et al. Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men // *Diabetologia.* — 1997. — Vol. 40. — P. 706—710.
24. Zhao T., Nzekebaloudou M., Iv J. Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 gene and fasting blood lipids: a meta-analysis // *Atherosclerosis.* — 2010. — N 210. — P. 461—467.

Г. Д. Фадеєнко, О. Г. Курінна, М. М. Вовченко

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Нутрігеноміка і нутрігенетика: можливість практичного застосування

Харчування і навколишнє середовище — два основних чинники, які впливають на стан здоров'я окремого індивідуума і людської популяції в цілому. Наведено дані щодо практичного застосування нових напрямів у науці — нутрігеноміки і нутрігенетики.

Ключові слова: нутрігеноміка, нутрігенетика, ожиріння, неінфекційні захворювання.

G. D. Fadieienko, O. G. Kurinna, M. M. Vovchenko

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Nutrigenomics and nutrigenetics: potential practical applications

Nutrition and the environment are the basic factors that affect the state of health of an individual person and the human population as a whole. This review represents data on the practical application of relatively new direction in science: nutrigenomics and nutrigenetics.

Key words: nutrigenomics, nutrigenetics, obesity, non-communicable diseases.

Контактна інформація

Курінна Олена Григорівна, наук. співр. відділу захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту
61039, м. Харків, просп. Любові Малої (Постишева), 2а. E-mail: olena_kurinna@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 20 жовтня 2015 р.