

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

И.С. Колесникова ✉, И.С. Холяндра, В.С. Кушнарченко, Н.В. Пантелеева, Л.М. Гвоздева,
Н.А. Ермоленко, В.В. Полуновский

ООО «Национальный центр генетических исследований»; Россия, г. Новосибирск

Резюме	<p>Цель статьи: показать возможности использования генетического тестирования для составления программ по снижению массы тела на основе индивидуальных генетических особенностей пациентов.</p> <p>Основные положения. В ООО «НЦГИ» разработаны генетические панели, позволяющие выявлять индивидуальные особенности пациентов, связанные с возможными рисками и механизмами набора избыточной массы: особенностями липидного и углеводного обмена, пищевого поведения, спортивными качествами и др. Представлены три клинических случая из практики, на примере которых показана возможность использования генетического тестирования для выстраивания программы по снижению массы тела для каждого пациента индивидуально. В описанных случаях масса уменьшалась на 1–3,5%. Это является оптимальной физиологической скоростью ее потери.</p> <p>Заключение. Генетическое тестирование может быть важным и эффективным инструментом персонализации профилактики ожирения и оптимизации снижения массы тела, благодаря которому возможно подобрать наиболее эффективную стратегию терапии ожирения. Это соответствует концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.</p> <p><i>Ключевые слова:</i> ожирение, генетика, генетическое тестирование, мультифакторные заболевания, диетотерапия.</p>
Для цитирования	<p>Колесникова И.С., Холяндра И.С., Кушнарченко В.С., Пантелеева Н.В., Гвоздева Л.М., Ермоленко Н.А., Полуновский В.В. Генетическое тестирование как инструмент профилактики и лечения ожирения. <i>Вестник терапевта</i>. 2023. № 3 (58) URL: https://journaltherapy.ru/statyi/geneticheskoe-testirovanie-kak-instrument-profilaktiki-i-lechenija-ozhirenija/ (дата обращения: дд.мм.гггг)</p>
Авторы	<p>Колесникова Ирина Станиславовна ✉ — к. б. н., генетик, ведущий научный сотрудник, разработчик ООО «НЦГИ». 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Николаева, д. 12, эт. 6., 18 каб. eLIBRARY.RU SPIN: 3487-8079. http://orcid.org/0000-0001-9527-946X. E-mail: i.kolesnikova@mygenetics.ru</p> <p>Холяндра Инна Сергеевна — врач-генетик, нутрициолог, медицинский советник ООО «НЦГИ». 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Николаева, д. 12, эт. 6., 18 каб. E-mail: i.holyandra@mygenetics.ru</p> <p>Кушнарченко Вера Сергеевна — генетик, разработчик ООО «НЦГИ». 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Николаева, д. 12, эт. 6., 18 каб. E-mail: vera.kushnarenko@mygenetics.ru</p> <p>Пантелеева Нина Витальевна — химик, заместитель заведующего лабораторией ООО «НЦГИ». 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Николаева, д. 12, эт. 6., 18 каб. E-mail: n.panteleeva@mygenetics.ru</p> <p>Гвоздева Любовь Максимовна — молекулярный биолог, заведующая лабораторией ООО «НЦГИ». 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Николаева, д. 12, эт. 6., 18 каб. E-mail: Lyubov.gvozdeva@mygenetics.ru</p>

Ермоленко Наталья Александровна — молекулярный биолог, старший научный сотрудник лаборатории ООО «НЦГИ». 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Николаева, д. 12, эт. 6., 18 каб. eLIBRARY.RU SPIN: 1073-6745. E-mail: Natalya.ermolenko@mygenetics.ru

Полуновский Валерий Владимирович — молекулярный биолог, руководитель отдела разработки ООО «НЦГИ». 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Николаева, д. 12, эт. 6., 18 каб. eLIBRARY.RU SPIN: 1987-7622. <http://orcid.org/0009-0004-7403-0410>. E-mail: v.polunovskiy@mygenetics.ru

GENETIC TESTING AS A TOOL FOR OBESITY PREVENTION AND THERAPY

I.S. Kolesnikova ✉, I.S. Holyandra, V.S. Kushnarenko, N.V. Panteleeva, L.M. Gvozdeva, N.A. Ermolenko, V.V. Polunovskiy

LLC “National Center for Genetic Research”

Abstract

Aim: To show possible use of genetic testing in weight loss and maintenance programs based on individual patient's features.

Key points. In our company was developed genetic panels allowing us to reveal individual patients' properties, possible mechanisms and risks of developing obesity: specific features of lipid and carbohydrate metabolism, eating behavior, athletic features etc. We describe 3 cases to show possibilities of using genetic tests for creating individual weight loss programs for every patient. In cases described here the weight loss was 1–3.5% per month, depending on initial weight and their goals. This is considered to be an optimal weight loss rate.

Conclusion. Genetic testing can be a useful and effective tool for obesity prevention program personalization and weight loss optimization. Using this tool, it is possible to choose the most effective strategies to prevent or cure obesity. This corresponds to the 3p-concept.

Keywords: obesity, genetics, genetic testing, multifactorial diseases, dietary therapy.

Введение

На сегодняшний день идентифицированы по крайней мере 716 полиморфных вариантов генов, так или иначе влияющих на индекс массы тела (ИМТ). Генетика описывает до 75% различий ИМТ в зависимости от популяции [1–3]. Известен ряд генетических маркеров, воздействующих на эффективность различных диет. Поэтому генетические особенности человека могут учитываться при создании эффективной программы снижения и/или поддержания массы тела.

За последние годы проведены крупные нутригенетические исследования, накоплены научные и клинические данные о разной эффективности диет с различным содержанием белков, жиров и углеводов в зависимости от тех или иных вариантов генов, участвующих в метаболизме этих макронутриентов.

Приведем наиболее крупные нутригенетические исследования последних 20 лет.

A-to-Z study (2003–2005). В него вошли более 300 участниц. Исследовали 4 диеты (Аткинса, Зональ-

ную, Орниша, LEARN) на протяжении года, после чего продолжили дополнительное наблюдение в течение 10 месяцев после окончания диеты. За 12 месяцев снижение массы при диете, подобранной с учетом генотипа, в 2,5 раза превышало таковое при случайно подобранной диете. Гены и их полиморфизмы, которые исследовали: *FABP2* (rs1799883), *PPARG* (rs1801282), *ADRB3* (rs4994), *ADRB2* (rs1042713), *ADRB2* (rs1042714). Результатом стал патент US 2009/044152 (WO 2009/140601 A2), согласно которому в зависимости от генотипа оценивается возможный ответ на физические нагрузки и диету (сбалансированную или ограничение углеводов либо жиров)¹.

NUTRIGENOB Study (2001–2006). Исследование охватило 648 человек. В течение 10 недель испытуемым предложили придерживаться одного из двух типов диеты: низкожировой (20–25% жиров, 15% белков, 60–65% углеводов) или высокожировой (40–45% жиров, 15% белков, 40–45% углеводов), обе диеты были гипокалорийными (дефицит 600 ккал/д). Генотипировали 42 SNP в 26 генах. Выявили значимое взаимодействие генотипов

¹ US 2009/044152 (WO 2009/140601 A2), 2009. URL: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://patentimages.storage.googleapis.com/e2/75/ef/0ed438cbb634de/WO2009140601A2.pdf> (дата обращения — 28.09.2023).

некоторых генов с эффективностью потери массы и типом диеты [4].

Food4Me Study (2012–2013) — одно из наиболее известных исследований. Для него была создана интернет-платформа, позволяющая давать персональные рекомендации; опросник, на который ответили в итоге более 1500 респондентов [5–7].

Однако в данном исследовании общий эффект персонализации питания на основе генотипа оказался выраженным достаточно слабо. Возможные причины этого:

- даже при персональной рекомендации по питанию не было значимых изменений в потреблении ряда нутриентов и в калорийности рациона;
- данные получали со слов респондентов, поэтому некоторые сведения могли быть ошибочными и/или необъективными;
- измерили не все необходимые показатели;
- только биохимические анализы и генотипирование сделаны в лаборатории, остальные данные получали со слов респондентов;
- авторы не сообщают, каким образом учитывался генотип при составлении рекомендаций;
- сами авторы признают, что дизайн исследования не идеален;
- возможно, 6 месяцев — недостаточный срок для выявления изменений.

POUNDS Lost (2004–2007). В это исследование вошли 811 человек. Изучали 4 типа диеты с различным соотношением белков, жиров и углеводов: белки 15%, жиры 20%, углеводы 65%; белки 25%, жиры 20%, углеводы 55%; белки 15%, жиры 40%, углеводы 45%; белки 25%, жиры 40%, углеводы 35%. Данное исследование было, пожалуй, наиболее богатым на публикации в области нутригеноетики и показало ряд взаимодействий генотипа по некоторым генам с диетой [8].

HELENA Study (2005–2007) охватило более 3500 человек. Исследование влияние генотипа пациентов на эффективность различных диет не являлось основной его целью, но анализировалось, хотя среди большого количества статей по результатам данного исследования публикаций по нутригеноетике мало (например, [9]).

HUNT study. HUNT3 (2006–2008) стало одним из самых больших исследований, в нем участвовали более 25 тыс. человек. Изучение взаимодействия генотипа и диеты также не было его основной целью, однако исследованы варианты двух генов, о которых известно, что они влияют на пищевое поведение: *FTO* и *MC4R* [10].

Помимо вышеперечисленных, проводились и менее масштабные исследования. Таким образом, накопилось достаточное количество данных, свидетельствующих о пользе учета генетики при выборе стратегии терапии и профилактики лишней массы тела и нарушений метаболизма. Уже существуют запатентованные схемы выстраивания программ по снижению массы тела как в России, так и за ее пределами.

Компания MyGenetics (ООО «Национальный центр генетических исследований») разработала

генетические тесты MyWellness и MyExpert, которые помогают персонализировать программу уменьшения или поддержания массы с учетом генетических особенностей пациента. На основании результатов генетического тестирования больному выдаются персонализированные рекомендации с учетом его индивидуальных генетических особенностей.

При составлении интерпретаций и рекомендаций использовали результаты научных и клинических исследований в области нутригеноетики. Рекомендации по питанию включают в себя определение наиболее оптимального для пациента соотношения макронутриентов (белков, жиров, углеводов) на основе оценки генетических особенностей липидного и углеводного обмена, выявленных рисков развития их нарушений и ассоциированных с ними заболеваний.

Помимо нутригеноетики, тесты позволяют определить предрасположенность к различиям во вкусовой чувствительности, оценить особенности пищевого поведения, а также помогают выбрать подходящие тип и интенсивность физических нагрузок. Так обеспечивается интегративный подход к профилактике и терапии ожирения и избыточной массы тела.

В данной статье мы приводим три клинических примера использования генетического тестирования для оптимизации программы снижения массы и поддержания здоровья.

Панель генетического тестирования

Генетическое тестирование MyWellness и MyExpert включает в себя анализ полиморфизмов в генах, которые участвуют в некоторых процессах или определяют некоторые фенотипические особенности, связанные с развитием ожирения и сопутствующих ему заболеваний, эффективность различных диет, а также некоторыми физическими спортивными качествами (табл. 1).

При разработке генетического теста отбор генов и полиморфизмов для него осуществлялся на основе анализа литературных источников, баз Ensembl, EMBL GWAS Catalog, PhenoScanner, dbSNP, GeneCards и других (Uniprot, OMIM, Kegg) (при необходимости), согласно определенным установленным критериям.

При отборе генов руководствовались следующими критериями:

1) известное участие в соответствующих физиологических, биохимических процессах, которые могут затрагиваться при развитии патологических состояний (углеводный и липидный обмен, их нарушения, ожирение и др.);

2) статистически значимая связь с развитием заболеваний, патологических состояний, физическими, и/или физиологическими, и/или морфологическими характеристиками или влияние на соответствующие клинические показатели;

3) наличие исследований ген-средовых взаимодействий.

Таблица 1

Гены и полиморфизмы, анализируемые в генетических панелях ООО «Национальный центр генетических исследований», связанные с различными механизмами и рисками развития ожирения и сопутствующих заболеваний

Раздел	Ген	Полиморфизм
Сахарный диабет 2 типа	<i>TCF7L2</i>	rs12255372
	<i>PPARG</i>	rs1805192
	<i>GLUT2</i>	rs5400
	<i>FTO</i>	rs9939611
Эффективность низкоуглеводной диеты	<i>TCF7L2</i>	rs12255372
	<i>GLUT2</i>	rs5400
	<i>ADRB2-27</i>	rs1042714
Уровень холестерина низкой плотности	<i>APOE</i>	rs429358, rs7412
	<i>APOA5</i>	rs964184
	<i>CETP</i>	rs3764261
Уровень холестерина высокой плотности	<i>CETP</i>	rs3764261
Уровень триглицеридов	<i>APOA5</i>	rs964184
Эффективность низкожировой диеты	<i>FABP2</i>	rs1799883
	<i>PPARG</i>	rs1805192
	<i>CD36</i>	rs1761667
Атеросклероз	<i>APOE</i>	rs429358, rs7412
	<i>APOA5</i>	rs964184
	<i>CETP</i>	rs3764261
	<i>MTHFR</i>	rs1801133
Вкус сладкого	<i>GLUT2</i>	rs5400
Вкус жирного	<i>CD36</i>	rs1761667
Потребление энергии из пищи	<i>FTO</i>	rs9939609
	<i>MC4R</i>	rs17782313
Психогенное передание	<i>DRD2</i>	rs1800497
Маркеры силы	<i>ACE</i>	rs4646994
	<i>ACTN3</i>	rs1815739
	<i>PPARG</i>	rs1805192
Маркеры скорости	<i>ACTN3</i>	rs1815739
Маркеры выносливости	<i>ACE</i>	rs4646994
	<i>ADRB2-16</i>	rs1042713
Физическая активность для снижения массы	<i>ADRB2-27</i>	rs1042714
	<i>ADRB3</i>	rs4994

При отборе SNP применялись такие критерии:

1) наличие достоверных убедительных данных GWAS, подтверждающих влияние на признак или связь с патологическим состоянием, и/или

2) наличие метаанализов, подтверждающих влияние на признак или связь с патологическим состоянием, физическими, физиологическими, морфологическими характеристиками или воздействие на соответствующие клинические показатели, и/или

3) наличие не менее трех публикаций, подтверждающих влияние на признак или связь с патологическим состоянием;

4) наличие исследований ген-средовых взаимодействий (в том числе ген-диета) (желательно).

Генетическое тестирование проводится методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени.

Клинический случай 1

Пациентка 1966 года рождения, обратилась в ООО «НЦГИ» в мае 2021 года с жалобами на головные боли, слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности и интереса к жизни, раздражительность, поверхностный сон (отмечала, что часто просыпается по ночам), тяжелое утреннее пробуждение, сонливость в течение дня, которая усиливалась после обеда, тягу к сладкому (постоянное желание «съесть что-то вкусное»), чувство тошноты после завтрака, нарушение стула (запор), сухость кожных покровов, отечность.

На момент обращения пациентка отмечала вышеперечисленные симптомы в течение нескольких лет. Ранее обращалась за консультацией к эндокринологу. По результатам проведенных исследований, в июле 2018 года у нее диагностировали сахарный диабет 2 типа. На момент обращения принимала препарат гинкго билоба (Танакан), Магне-В6, витамин D 5000 МЕ, розувастатин 10 мг, метформин 2000 мг.

Больная работает 5–6 дней в неделю, занимается руководящую должность, является владельцем собственного бизнеса. Работа связана с повышенным уровнем стресса и нерегулярным питанием. Пациентка поздно ложилась спать. Режим питания: два основных приема пищи, первый в 11.00–12.00 ч, второй — вечером в 21.00–22.00 ч, перед сном перекус в 23.00, частые перекусы днем (5–7 раз в течение дня), иногда перекусы в ночное время.

Еженедельно выезжала на дачу, отмечала употребление красного жирного мяса (свинины), приготовленной на гриле, в виде шашлыка. В рационе преимущественно простые углеводы в сочетании с жирами, чтобы получить быстрое насыщение, частые перекусы. Любимые продукты и блюда: быстрые углеводы (конфеты, шоколад, мороженое, чизкейк, пана котта), вино, сыр, стейки. Двигательная активность крайне низкая. Жидкость употребляла в количестве менее 1 литра в сутки.

Сопутствующие заболевания: хронический бронхит в стадии ремиссии, дискинезия желчевыводящих путей, хронический тонзиллит, хронический синусит в стадии ремиссии, варикозное расширение вен (по назначению врача принимает венотоники), атеросклероз сосудов шеи, неалкогольная жировая болезнь печени, эндометриоз (с 2010 года), эпизодическое повышение артериального давления до 140/120 мм рт. ст. Регулярную антигипертензивную терапию не получала. Не курит; алкоголь: 1–2 бокала вина 2–3 раза в месяц.

Отмечен набор массы тела за последние 2 года на 11 кг.

Параметры при обращении:

- рост — 168 см;
- масса тела — 73 кг;
- ИМТ — 25,7 кг/м² (избыточная масса);
- окружность талии (ОТ) — 95 см;
- окружность бедер (ОБ) — 110 см;
- индекс ОТ/ОБ — 0,86 у.е. (абдоминально-висцеральный);
- коэффициент атерогенности (КФА) — 3,63 (норма: 0,98–4,51).

Результаты лабораторных анализов крови:

- уровень глюкозы в крови — 5,8 ммоль/л (норма: 4,1–6,1 ммоль/л);
- уровень инсулина — 16,1 мкЕд/мл (норма: 2,6–24,9 мкЕд/мл);

- индекс HOMA-IR — 4,15 (норма: не более 2,7);
- уровень общего холестерина — 6,53 ммоль/л (норма: 2,99–5,24 ммоль/л);
- содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — 1,41 ммоль/л (норма: 0,78–2,20 ммоль/л);
- содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 4,31 ммоль/л (норма: 1,68–4,53 ммоль/л);
- уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности — 0,81 ммоль/л (норма: 0,26–1,04 ммоль/л);
- уровень триглицеридов — 1,94 ммоль/л (норма: 0,7–1,7 ммоль/л).

При первичном обращении с больной проведена беседа о коррекции питания (изменении пищевого поведения и режима питания), двигательного и питьевого режима. Рекомендовано обследование: генетическое тестирование (тест MyExpert генетической компании MyGenetics), консультации эндокринолога, гинеколога-эндокринолога

Рекомендации по нутриентной поддержке до начала обследования: витамин D в дозе 2500 МЕ, препарат ω-3 950 мг, масло вечерней примулы, таурин 1000 мг в день, лецитин 1000 мг 3 раза в день.

После первичной консультации пациентка сделала генетический анализ. Результаты ДНК-теста представлены в *таблице 2*.

Таблица 2

Результаты ДНК-теста пациентки 1

Данные ДНК-теста	Предрасположенность
Гетерозигота гена <i>FTO</i> (ген, ассоциированный с ожирением)	Предрасположенность к умеренному нарушению регуляции уровней лептина и грелина, к избыточной массе тела из-за сниженной скорости появления чувства насыщения и переедания вследствие этого
Гетерозигота гена <i>MC4R</i> (меланокортикотропный рецептор 4)	Предрасположенность к умеренно повышенной скорости появления и пониженной скорости подавления чувства голода
Гетерозигота гена <i>PPARG</i> (рецептор-активатор пролиферации пероксисом γ)	Умеренная предрасположенность к избыточной массе (риск повышенного роста адипоцитов), средняя эффективность низкожировой диеты
Гетерозигота гена <i>ADRB2</i> (адренорецептор β2)	Предрасположенность к умеренному снижению активации гликогенолиза, замедление расходования запасов гликогена в печени
Полный полиморфизм в гене <i>GLUT2</i> (транспортер глюкозы второго типа), гетерозигота гена <i>CD36</i> (рецептор к жирному)	Предрасположенность к уменьшению чувствительности рецепторов языка к сладкой и жирной пище, которая связан с риском повышенного потребления рафинированных углеводов и жирной пищи
Нормальный вариант гена <i>CETP</i> (переносчик эфиров холестерина)	Предрасположенность к высокой скорости переноса холестерина из липопротеинов высокой плотности в липопротеины низкой плотности
Нормальный вариант гена <i>ACE</i> (ангиотензин-превращающий фермент)	Предрасположенность к физическим упражнениям на выносливость, так как сердечно-сосудистая система лучше адаптируется к нагрузкам на выносливость
Гетерозигота гена <i>ADRB3</i> (адренорецептор β3)	Предрасположенность к умеренному снижению скорости расходования энергетических запасов жиров во время физической активности

Рекомендации на основании результатов генетического анализа

Рацион питания

Поскольку пациентка имеет предрасположенность к снижению скорости появления чувства насыщения, ей следует избегать переизбытка. Для этого ей рекомендовано обязательно добавлять в каждый прием пищи источники белка и клетчатку, строить приемы пищи по «правилу тарелки». Для профилактики переизбытка также посоветовали контролировать размер порций, принимать пищу в спокойной обстановке, медленно (выделять на прием пищи не менее 30 минут), без гаджетов, долго пережевывая пищу.

При таком генотипе гена *PPARG*, как у пациентки, могут быть эффективны периоды с низким содержанием любых, особенно насыщенных, жиров и простых углеводов в рационе. Поэтому ей рекомендовали разгрузочные дни каждые 10–14 дней, уменьшенное потребление калорий в эти дни (до 800 ккал), приемы пищи преимущественно с низким содержанием углеводов.

Из-за предрасположенности к снижению скорости расходования гликогена (ген *ADRB2*) больной предписано ограничить общее количество потребляемых в течение дня углеводов. Фрукты следует есть до 12 часов дня, крупы, макароны, хлеб, картофель — до 16 часов, после 16 часов — некрахмалистые овощи (все, кроме картофеля и кукурузы, отварных свеклы и моркови) и белок (мясо, рыба, птица, яйца, творог, бобовые). Промежутки между приемами пищи в течение дня — не менее 4 часов.

При этом из-за полиморфизма в гене *MC4R* у пациентки есть предрасположенность к интенсивному формированию чувства голода, поэтому делать промежутки между приемами пищи более 5 часов ей также не нужно. Таким образом, рекомендованный режим питания: 3 полноценных приема пищи без перекусов с интервалом от 4 до 5 часов.

Из-за предрасположенности к сниженной вкусовой чувствительности и нарушения транспорта глюкозы и жиров (гены *GLUT2* и *CD36*) больной рекомендовали уменьшить потребление сладкого и насыщенных жиров, максимальное ограничить количество трансжиров, постепенное ограничить количество быстрых углеводов (сладкого, мучного), употреблять их только в первой половине дня. Обязательно было ведение пищевого дневника.

Физическая активность

Поскольку пациентка имеет предрасположенность к физическим упражнениям на выносливость (ген *ACE*), ей предписали двигательный режим 10 000 шагов в день. При этом из-за предрасположенности к сниженной скорости расходования энергетических запасов жиров во время физической активности было необходимо добавить интервалы с высокой интенсивностью физической активности, поэтому пациентке рекомендовали также ходьбу с чередованием быстрого и медленного темпа в режиме 2 мин через 2 ми-

нуты. Такой режим был рекомендован на 2 месяца, затем следовало добавить смешанные тренировки (пилатес + кардио-беговая дорожка в режиме интенсивной ходьбы не более 7 км в час 2 раза в неделю) + ходьба 10 000 шагов в день с чередованием быстрого и медленного темпа в режиме 2 минуты через 2 минуты в дни, свободные от тренировок в фитнес-клубе.

Результаты

Режим в настоящее время:

- работа 5/2;
- занятия фитнесом 2–3 раза в неделю (тренировки направления пилатес и скандинавская ходьба);
- ежедневно 7000–10 000 шагов;
- питание 3 раза в сутки без перекусов;
- 1 разгрузочный день раз в 10–14 дней;
- питьевой режим до 2300 мл в сутки.

Жалоб нет. Самочувствие хорошее. Сон нормальный.

Параметры в 2022 году:

- рост — 168 см;
- масса тела — 64 кг;
- ИМТ — 22,8 кг/м²;
- ОТ — 85 см;
- ОБ — 100 см;
- индекс ОТ/ОБ — 0,84 у.е.

Клинический случай 2

Пациент 1993 года рождения, обратился в ООО «НЦГИ» в ноябре 2022 года с жалобами на увеличение массы тела, трудности с засыпанием, слабость, быструю утомляемость, нехватку энергии, повышенную тревожность.

Проблемы со сном у него были с подросткового возраста, среднее время на засыпание почти всегда составляло от 1 до 2 часов. В течение последних 3 лет отметил постепенную прибавку массы, в общей сложности за данный период она увеличилась на 18 кг. Сам пациент связывал это с высоким уровнем стресса.

Режим питания: обычно 1 основной обильный прием пищи вечером и 2–3 перекуса в течение дня. Физическая активность низкая. Избыточной тяги к сладкому не замечал. Отмечал любовь к жирной высококалорийной пище.

Пациент не курит, алкоголь употребляет редко, 1 раз в 1–2 месяца. Никакие препараты и нутрицевтики на момент сбора анамнеза не принимал.

Параметры при обращении:

- рост — 185 см;
- масса тела — 115 кг;
- ИМТ — 33,6 кг/м² (ожирение первой степени);
- КФА — 1,2.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

- дефицит витамина D (27 нг/мл);
- повышение уровня мочевой кислоты до 465 мкмоль/л (норма: 162–448 мкмоль/л);

- повышение уровня гомоцистеина до 11,3 мкмоль/л (оптимальный уровень — от 5 до 7,5 мкмоль/л);
- общий и биохимический анализы крови: содержание гемоглобина — 158 г/л, средний объем эритроцитов — 90,6, лейкоциты — 5,5; уровень глюкозы натощак — 4,6 ммоль/л, гликированного гемоглобина — 5,1%, общего белка — 71,8 г/л, С-реактивного белка — 0,75 мг/л, ЛПНП — 2,17 ммоль/л, ЛПВП — 1,19 ммоль/л, общего холестерина — 3,49 ммоль/л, общего билирубина — 12 мкмоль/л, ферритина — 162 мкг/л, тиреотропного гормона — 1,2 мМЕ/л, активность аспартатаминотрансферазы — 24 Ед/л, аланинаминотрансферазы — 28 Ед/л.
- при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены признаки жировой инфильтрации печени; УЗИ щитовидной железы, предстательной железы, почек — без патологии.

На первичную консультацию пациент обратился, имея данные генетического тестирования. Результаты ДНК-теста приведены в *таблице 3*.

Рекомендации на основе генетического анализа

Рацион питания

Поскольку пациент имеет предрасположенность к повышенной скорости расщепления гликогена (ген *ADRB2*), ему особенно важно придерживаться 3–4-разового режима питания, не делая большие промежутки между приемами пищи (не более 4 часов). Кроме того, из-за генетической склонности к нарушению регуляции секреции инсулина (ген *TCF7L2*) промежутки между приемами пищи должны быть без перекусов. В итоге ему рекомендованы 3 основных приема пищи без перекусов. Для наилучшего насыщения, чтобы нивелировать отрицательное действие гена *FTO*, пациенту предписали рацион с достаточным количеством белка в каждом приеме пищи, увеличением количества клетчатки до 35 г в день.

Больному также следовало целенаправленно контролировать потребление жиров из-за выраженной склонности к нарушению восприятия их вкуса и риска избыточного потребления

Таблица 3

Результаты ДНК-теста пациента 2

Данные ДНК-теста	Предрасположенность
Полный полиморфизм в гене <i>FTO</i> (ген, ассоциированный с ожирением)	Предрасположенность к нарушению регуляции уровней лептина и грелина, к избыточной массе тела из-за сниженной скорости появления чувства насыщения и переедания вследствие этого
Нормальный вариант гена <i>ADRB2</i> (адренорецептор β2)	Предрасположенность к нормальной (быстрой) активации гликогенолиза, быстрому расходованию запасов гликогена в печени
Полный полиморфизм в гене <i>DRD2</i> (рецептор к дофамину 2)	Выраженная склонность к импульсивному перееданию
Гетерозигота гена <i>TCF7L2</i> (транскрипционный фактор 7 L2)	Умеренно повышенный риск нарушения регуляции секреции инсулина
Нормальный вариант гена <i>PPARG</i> (рецептор-активатор пролиферации пероксисом γ)	Средний риск набора избыточной массы, высокая эффективность низкожировой диеты
Полный полиморфизм в гене <i>CD36</i> (рецептор к жирному)	Предрасположенность к снижению чувствительности рецепторов языка к жирному, риск избыточного потребления жирной пищи
Полный полиморфизм в гене <i>FADS1</i> (десатураза жирных кислот)	Предрасположенность к нарушению синтеза докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот и повышение потребности в ω-3 полиненасыщенных жирных кислотах
Полный полиморфизм в гене <i>MTHFR</i> (метилентетрагидрофолатредуктаза)	Снижение активности фермента, фактор риска гипергомоцистеинемии
Гетерозигота гена <i>ACE</i> (ангиотензин-превращающий фермент)	Предрасположенность к физическим упражнениям как на силу, так и на выносливость, промежуточный вариант адаптации сердечно-сосудистой системы к нагрузке на силу и выносливость
Нормальный вариант гена <i>ADRB3</i> (адренорецептор β3)	Предрасположенность к нормальной (быстрой) скорости расходования энергетических запасов жиров во время физической активности

жирной пищи. Разъяснены необходимость выделения достаточного количества времени на каждый прием пищи, не менее 30 минут, важность тщательного пережевывания пищи, «правило тарелки». Рекомендовано ведение дневника питания в течение 1–2 недель для отслеживания эмоциональной привязки к еде.

Физическая активность

Так как пациент имеет одинаковую умеренную предрасположенность к физическим упражнениям как на силу, так и на выносливость (ген *ACE*), ему рекомендован двигательный режим 6000–10 000 шагов в день и дополнительно 2–3 раза в неделю кардио- и силовые нагрузки в спортзале, плавание. Интенсивность нагрузок должна быть умеренной, поскольку у пациента имеется предрасположенность к высокой скорости расходования энергетических запасов жиров во время физической активности, продолжительность нагрузок — 1–1,5 часа.

Рекомендованные добавки: витамин D по 10 000 ЕД + K2 (МК7) 200 мкг после завтрака на 2 месяца, затем контроль уровня витамина D и коррекция дозы; препарат ω -3 по 1000 мг 1 раз в день перед завтраком длительно; магний цитрат 400 мг на ночь длительно; фолиевая кислота в активной форме (метилфолат) по 400 мг 1 раз в день 1 месяца.

Результаты

Через 2 месяца:

- самочувствие улучшилось;
- масса тела снизилась на 8 кг: масса — 107 кг, ИМТ — 31,3 кг/м²;
- стал значительно быстрее засыпать, исчезла повышенная тревожность;
- появилось больше энергии для выполнения повседневных дел;
- результаты анализов крови: уровень витамина D повысился до 52 нг/мл, содержание мочевой кислоты снизилось до 355 мкмоль/л, гомоцистеина — до 7,4 мкмоль/л.

Клинический случай 3

Пациент 1985 года рождения, обратился в ООО «НЦГИ» в июне 2022 года по поводу избыточной массы тела и нарушения пищевого поведения: ел практически постоянно (бутерброды, фрукты, сладкое). В течение дня съедал много фруктов — около килограмма. Работал дистанционно дома. Физическая активность низкая. Спортсом заниматься не хотел, в зал ходить с избыточной массой тела стеснялся. Обратился для ее коррекции и подбора правильного типа питания. Данные лабораторных и инструментальных исследований при обращении не предоставил.

Пациенту рекомендовано сделать ДНК-тест, сдать анализы крови на липидограмму, глюкозу, инсулин, витамин D, пройти биоимпедансометрию.

Параметры при обращении:

- рост — 186 см;
- масса тела — 120 кг;
- ИМТ — 34,7 кг/м²;
- КФА — 1,2.

Уровни показателей анализов крови:

- общего холестерина — 6,8 ммоль/л;
- холестерина ЛПНП — 3,8 ммоль/л;
- холестерина ЛПВП — 1,2 ммоль/л;
- триглицеридов — 2,4 ммоль/л;
- глюкозы — 6,5 ммоль/л;
- инсулина — 18 мкЕд/мл.

По результатам биоимпедансометрии, выявлен избыток жира (32 кг), воды (4,2 кг). Данные ДНК-теста представлены в *таблице 4*.

Рекомендации на основе генетического анализа

Рацион питания

Так как у пациента обнаружена генетическая предрасположенность к нарушению липидного обмена за счет склонности к повышенной скорости усвоения в кишечнике насыщенных длинноцепочечных жирных кислот, поступающих из пищи (гене *FABP2*), и к нарушению обмена триглицеридов (гене *APOA5*), ему рекомендовали в первую очередь ограничение употребления жиров в рационе, особенно насыщенных. Кроме того, ему нужно было ограничить количество сладостей и фруктов, особенно сладких — бананов, винограда, манго, и всего в день съедать не больше 250 г несладких фруктов — яблок, цитрусовых, киви, ягод.

В связи с предрасположенностью к сниженной скорости появления чувства насыщения и возможностью переедания вследствие этого больному предписано увеличить в рационе количество овощей, клетчатки и постного животного белка: говядины, курицы, постных сортов рыбы.

Пациенту рекомендован регулярный режим питания, т. к. он имеет предрасположенность к нормальной (быстрой) активации гликогенолиза и быстрому расходованию запасов гликогена в печени (ген *ADRB2*), а также к умеренно повышенной скорости появления и умеренно пониженной скорости подавления чувства голода (ген *MC4R*), поэтому при больших промежутках между приемами пищи он также склонен к перееданию. Больному следовало есть 3–4 раз в день в строго определенное время, не пропускать приемы пищи, так как после этого может усилиться аппетит, порции пищи должны быть сбалансированными, достаточными, ему посоветовали пользоваться «правилом тарелки» и исключить перекусы между приемами пищи.

Дополнительно: прием препарата ω -3 в дозе 950 мг 1 раз в день.

Физическая активность

Так как пациент категорически отказался ходить в зал, но при этом генетически у него нет необходимости в высокой физической нагрузке (ген *ADRB3*),

Результаты ДНК-теста пациента 3

Данные ДНК-теста	Предрасположенность
Гетерозигота гена <i>FTO</i> (ген, ассоциированный с ожирением)	Предрасположенность к умеренному нарушению регуляции уровней лептина и грелина, к избыточной массе тела из-за сниженной скорости появления чувства насыщения и переедания вследствие этого
Полный полиморфизм в гене <i>FABP2</i> (переносчик жирных кислот)	Предрасположенность к повышенной скорости усвоения в кишечнике насыщенных длинноцепочечных жирных кислот, поступающих из пищи
Гетерозигота гена <i>APOA5</i> (аполипопротеин A5)	Умеренная предрасположенность к нарушению обмена триглицеридов
Гетерозигота гена <i>TCF7L2</i> (транскрипционный фактор 7 L2)	Умеренно повышенный риск нарушения регуляции секреции инсулина
Гетерозигота гена <i>MC4R</i> (меланокортикотропный рецептор 4)	Предрасположенность к умеренно повышенной скорости появления и пониженной скорости подавления чувства голода
Нормальный вариант гена <i>ADRB2</i> (адренорецептор β2)	Предрасположенность к нормальной (быстрой) активации гликогенолиза, быстрому расходованию запасов гликогена в печени
Нормальный вариант гена <i>CETP</i> (переносчик эфиров холестерина)	Предрасположенность к высокой скорости переноса холестерина из липопротеинов высокой плотности в липопротеины низкой плотности (ЛПНП), склонность к увеличению уровня холестерина ЛПНП
Нормальный вариант гена <i>ADRB3</i> (адренорецептор β3)	Предрасположенность к нормальной (быстрой) скорости расходования энергетических запасов жиров во время физической активности

для увеличения физической активности ему рекомендовали делать дома зарядку в течение 15–20 минут 1 раз в день, ходить пешком (минимум 5000 шагов в день).

Назначена также консультация эндокринолога, однако пациент отказался от нее.

Результаты

Больной явился на прием через месяц.

- Чувствовал себя лучше. Масса тела уменьшилась на 3 кг.
- Результаты биоимпедансометрии — жировая масса снизилась на 2,5 кг, мышечная масса выросла на 1 кг.
- Улучшилось настроение.

Рекомендовано продолжить придерживаться выбранного плана питания.

На следующий прием пациент пришел только через 1,5 года.

- Масса тела — 89 кг, ИМТ — 25,1 кг/м².
- Результаты анализов крови: уровень общего холестерина — 5,1 ммоль/л, триглицеридов — 1,2 ммоль/л, глюкозы — 5,2 ммоль/л, инсулина — 4,5 мкЕд/мл.
- Биоимпедансометрия: жировая масса — 28 кг, мышечная масса выросла на 7 кг, вода — 4,5 кг.

Чувствовал себя прекрасно, продолжал придерживаться назначенного режима питания.

Обсуждение

Проблема подбора оптимальной и наиболее эффективной диетотерапии ожирения встает перед многими врачами. Данные генетического анализа позволяют целенаправленно работать с пациентами исходя из их индивидуальных особенностей и основных возможных механизмов развития нарушений, приводящих к ожирению.

Например, во всех описанных случаях имела место в разной степени выраженная склонность к нарушению пищевого поведения. Но в случае 2 была особенно выражена склонность к импульсивному перееданию и замедлению формирования чувства насыщения, потому особенно важной оказалась работа в этом направлении (сдерживание перекусов, жесткий контроль порций). Кроме того, для пациента 2 были актуальны профилактика сахарного диабета и, соответственно, контроль потребления углеводов, особенно сахаров.

У этого больного обнаружена и предрасположенность к выраженному снижению вкусового восприятия жирного и повышенной эффективности низкожировой диеты. Таким образом, ему необходимо было снижать потребление быстрых углеводов (в особенности сахаров), контролировать потребление жиров и увеличивать потребление белка, а также клетчатки. Дополнительно у него выявлена повышенная потребность

в полиненасыщенных жирных кислотах, которые следовало включить в рацион в увеличенном количестве.

В отличие от пациента 2, у больного 3 преобладала генетическая склонность к нарушению липидного обмена, и акцент был сделан на снижении потребления жиров (особенно насыщенных), контроль содержания холестерина. Ему также предписали ограничение потребления сахаров ввиду наличия умеренной склонности к нарушению секреции инсулина. Предрасположенности к нарушению вкусовосприятия у данного пациента не было.

В случае 1 в первую очередь стоило обратить внимание на уменьшение потребления углеводов и нормализацию их метаболизма (и в меньшей степени жиров), разгрузочные дни и физическую активность. У пациентки 1 тоже обнаружена умеренная склонность к нарушению восприятия жирного вкуса (одновременно с высокой скоростью переноса холестерина в ЛПНП), однако у нее наблюдалась еще более выраженная предрасположенность к нарушению вкусовой чувствительности к сладкому. Таким образом, пациентке важно было ограничить в первую очередь количество сладостей в рационе, насыщенных жиров и трансжиров.

У нее выявлена умеренно сниженная скорость расхода запасов гликогена и жиров одновременно с нормальным вариантом гена ACE (ассоциированным с выносливостью) и исходя из этого оптимизирована программа физической активности.

Таким образом, возможные механизмы развития ожирения у каждого индивидуальны, соответственно, и меры профилактики и коррекции будут разными. Схема действий врача может быть следующей:

1) оценка в целом клинической картины и резюме теста: определение рисков заболеваний и того, в каких системах имеются предрасположенности к нарушениям, в каких отсутствуют; создание вектора действий;

2) изучение отдельных разделов генетического теста и того, какой конкретный механизм может быть генетически нарушен;

3) оценка взаимодействия генов (как генетические варианты соотносятся друг с другом);

4) определение рекомендаций по отдельному разделу;

5) исследование следующего раздела по тому же алгоритму;

б) оценка взаимосвязи между разделами, окончательное формирование рекомендаций, выделение наиболее важных и критичных.

Пример. Врач отмечает относительно хорошие генотипы (либо минимальные предрасположенности к нарушениям) в разделе липидного обмена, низкий риск атеросклероза, средний риск артериальной гипертензии, но высокий риск сахарного диабета 2 типа. В разделе углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа врач выявляет нарушение выделения инсулина (полиморфизм гена *TCF7L2*), также замедлена скорость распада гликогена из-за полиморфизма гена *ADRB2*, а в разделе пищевого поведения присутствует риск переизбытка из-за полиморфизма гена *FTO*. Врач принимает решение ограничить употребление в первую очередь быстрых углеводов, включать в рацион повышенное количество белка и клетчатки, работать с режимом питания (переизбытком).

В 2019 году ООО «НЦГИ» получило патент на способ формирования индивидуальных диетических рекомендаций на основе ДНК-анализа².

В первом из описанных случаев масса тела уменьшилась на 12,3% (9 кг) в течение года, во втором — на 7% (8 кг) в течение 2 месяцев, в третьем — на 2,5% (3 кг) в течение месяца и на 25,8% в течение 1,5 года. В среднем пациенты теряли в месяц 1–3,5% от изначальной массы тела. Это является оптимальной физиологической скоростью ее снижения. Важно также отметить улучшения биохимических параметров у пациентов 2 и 3 после интервенции.

Таким образом, генетическое тестирование помогло составить персонализированные программы по снижению массы тела для пациентов, которые помогли не только ее уменьшить, но и улучшить самочувствие и достигнуть других положительных изменений.

Заключение

Генетическое тестирование представляет собой важный и эффективный инструмент персонализации профилактики ожирения и оптимизации снижения массы. Благодаря генетическому тестированию возможно подобрать наиболее эффективную стратегию терапии ожирения, что позволило достичь положительных результатов у описанных пациентов. Это соответствует концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

² WO 2019/074388 A1, 2019. URL: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2019074388> (дата обращения — 28.09.2023).

Литература

1. Polderman T.J.C., Benyamin B., de Leeuw C.A., Sullivan P.F. et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat. Genet.* 2015;47(7):702–9. DOI: 10.1038/ng.3285
2. Yengo L., Sidorenko J., Kemper K.E., Zheng Z. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700,000 individuals of European ancestry. *Hum. Mol. Genet.* 2018;27(20):3641–9. DOI: 10.1093/hmg/ddy271
3. Bulik-Sullivan B., Finucane H.K., Anttila V., Gusev A. et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat. Genet.* 2015;47(11):1236–41. DOI: 10.1038/ng.3406
4. Sørensen T.I.A., Boutin P., Taylor M.A., Larsen L.H. et al. Genetic polymorphisms and weight loss in obesity: a randomised trial of hypo-energetic high- versus low-fat diets. *PLoS Clin. Trials.* 2006;1(2):e12. DOI: 10.1371/journal.pctr.0010012
5. Celis-Morales C., Livingstone K.M., Marsaux C.F., Macready A.L. et al. Effect of personalized nutrition on health related behavior change: evidence from the Food4me European randomized controlled trial. *Int. J. Epidemiol.* 2017;46(2):578–88. DOI: 10.1093/ije/dyw186
6. Celis-Morales C., Marsaux C.F., Livingstone K.M., Navas-Carretero S. et al. Can genetic-based advice help you lose weight? Findings from the Food4Me European randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105(5):1204–13. DOI: 10.3945/ajcn.116.145680
7. San-Cristobal R., Navas-Carretero S., Celis-Morales C., Livingstone K.M. et al. Capturing health and eating status through a nutritional perception screening questionnaire (NPSQ9) in a randomized internet-based personalized nutrition intervention: the Food4Me study. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2017;14(1):168. DOI: 10.1186/s12966-017-0624-6
8. Bray G., Krauss R.M., Sacks F.M., Qi L. Lessons learned from the POUNDS Lost Study: genetic, metabolic, and behavioral factors affecting changes in body weight, body composition, and cardiometabolic risk. *Curr. Obes. Rep.* 2019;8(3):262–83. DOI: 10.1007/s13679-019-00353-1
9. Labayen I., Ruiz J.R., Huybrechts I., Ortega F.B. et al. Dietary fat intake modifies the influence of the FTO rs9939609 polymorphism on adiposity in adolescents: the HELENA cross-sectional study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016;26(10):937–43. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.07.010
10. Bjørnland T., Langaas M., Grill V., Mostad I.L. Assessing gene-environment interaction effects of FTO, MC4R and lifestyle factors on obesity using an extreme phenotype sampling design: results from the HUNT study. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175071. DOI: 10.1371/journal.pone.0175071 ■