

Динаміка маси тіла при модифікації способу життя у пацієнтів високого серцево-судинного ризику залежно від носійства різних варіантів «економних» генів



**Г. С. Ісаєва,
О. О. Буряковська,
М. М. Вовченко,
І. Р. Комір,
Н. Ю. Смелянова,
А. С. Шалімова**

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

Мета — вивчити зв'язок між носійством поліморфних варіантів *PPARG2* (Pro12Ala), *ADRB2* (Gln27Glu), *ADRB2* (Agr16Gly), *ADRB3* (Trp64Agr), *FABP2* (Thr54Ala) та зміною антропометричних параметрів під впливом збільшення фізичного навантаження в осіб з високим серцево-судинним ризиком.

Матеріали та методи. За період 2019–2021 рр. обстежено 205 осіб. Пацієнтам було рекомендовано збільшити фізичну активність у вигляді регулярних тренувань. Із пацієнтів, які пройшли 2-гу точку спостереження, 124 (60,5%) повідомили, що збільшили фізичну активність, решта почали регулярні фізичні навантаження. В дослідження залучали пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком. Для оцінки фізичної активності використовували Міжнародний опитувальник щодо фізичної активності (IPAQ). Оцінювали антропометричні параметри (маса тіла, зріст, індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії та стегон, склад тіла (Composition Monitor BF511, Omron, Китай, 2015)), вміст загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності. Оцінку сили м'язів (кг/см²) проводили за допомогою електричного динамометра на зап'ясті Camry EH101 2013 (2018). Виділення та очищення ДНК з цільної крові здійснювали за допомогою набору реактивів «ДНК-сорб-В» («Амплісенс», РФ) згідно з інструкцією виробника. Ампліфікацію ДНК і генотипування за поліморфними сайтами в генах *PPARG2*, *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням набору реагентів «SNP-Експресс-Shot» («Літех», РФ) згідно з інструкцією виробника за допомогою системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу CFX96 Touch (BioRad Laboratories Pte.Ltd).

Результати. Залежно від змін антропометричних показників пацієнтів розподілили на дві групи: в групі 1 встановлено статистично незначуще зниження ІМТ до (30,69 ± 7,25) кг/м², після (29,03 ± 6,84) кг/м² (p = 0,436), а в групі 2 зафіксоване статистично значуще зниження ІМТ до (31,85 ± 3,68) кг/м², після (26,79 ± 3,91) кг/м² (p = 0,041). Зниження ІМТ у групі 2 супроводжувалося статистично значущим зменшенням частки жирової тканини (p = 0,011) та збільшенням частки м'язової тканини (p = 0,030). В обох групах артеріальний тиск значущо знизився. Частота серцевих скорочень зменшилася в обох групах, але зміни не досягли рівня статистичної значущості (p = 0,43). Зміни антропометричних показників не супроводжувалися значущими змінами вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької густини і тригліцеридів. Виявлено значуще підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини. В групі 2 переважали носії варіантів CC і GG поліморфного локусу *PPARG2*(Pro12Ala), CG і GG поліморфного локусу *ADRB2* (Gln27Glu) і TT поліморфного локусу *ADRB3* (Trp64Agr). Суттєвих розбіжностей за локусом *FABP2* (Thr54Ala) не встановлено. В групі 1 не виявлено статистично значущих відмінностей за носійством різних поліморфних варіантів генів.

Висновки. Установлено асоціацію між носійством CG/CG+GG *PPARG2* (rs1801282), AA/AA+AG *ADRB2* (rs1042713) і TT *ADRB3* (rs4994) та зниженням ІМТ під впливом збільшення фізичного навантаження в осіб з високим серцево-судинним ризиком.

Ключові слова:

серцево-судинний ризик, індекс маси тіла, фізична активність, поліморфізм генів, ліпіди в крові.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ісаєва Ганна Сергіївна

д. мед. н., ст. дослідник, зав. відділу комплексного зниження ризику

E-mail: anna_isayeva_74@yahoo.co.uk

Стаття надійшла до редакції
25 жовтня 2021 р.

© Український терапевтичний журнал, 2021
© Г. С. Ісаєва, О. О. Буряковська,
М. М. Вовченко, І. Р. Комір,
Н. Ю. Смелянова, А. С. Шалімова, 2021

Надмірна маса тіла та ожиріння — це чинники ризику розвитку серцево-судинної патології. Крім того, ожиріння асоціюється з високим ризиком онкологічних захворювань, патології кістково-м'язової системи, депресивними станами і низькою якістю життя. Основою корекції надмірної маси тіла та ожиріння є зменшення добового калоражу і збільшення фізичної активності. Відомо, що лише 9,6% дорослого населення мають рекомендований рівень фізичної активності (150 хв на тиждень помірної фізичної активності або 75 хв на тиждень високої фізичної активності) [11]. При помірному навантаженні зменшення маси тіла незначне і зазвичай не перевищує 3% від первинної маси тіла [3]. Однак реакція організму на збільшення фізичної активності індивідуальна і при фіксованому добовому калоражі деякі особи можуть суттєво зменшити масу тіла, тоді як в інших за аналогічних витрат енергії майже відсутні зміни маси тіла [2]. Безумовно, в цьому важливу роль відіграють генетичні чинники. Серед генетичних чинників, які можуть впливати на зміни антропометричних параметрів при модифікації способу життя, варто уваги «економні гени».

Уперше гіпотеза «економних генів» була запропонована американським генетиком James V. Neel у 1962 р. Учений пояснив виживання деяких популяцій носійством «економних генів», які давали змогу переносити період голоду, що обов'язково наставав після періоду доброго врожаю. Якщо багато тисячоліть тому носійство таких генів допомагало зберігати енергію та харчові речовини, то в період достатньої кількості їжі носійство певних генетичних варіантів підвищує ризик розвитку ожиріння, цукрового діабету (ЦД), порушення обміну холестерину [19]. Вважають, що вперше подібні еволюційні механізми почали працювати 50 тис. років тому і мали важливе значення 6 тис. років тому. Нині генетична здатність нарощувати жирову тканину навіть при незначному споживанні енергії та не втрачати при значному фізичному навантаженні значно підвищує ризик розвитку ожиріння і ЦД, та не має захисного характеру [7, 17, 25]. Описано понад 62 варіанти поодиноких поліморфізмів, які можна віднести до «економних генів». Серед них гени осі лептин/меланокортин. До найбільш клінічно значущих зараховують мутації в генах, які кодують синтез лептину (*LEPR*), рецепторів для лептину (*LEPR*), про-опіомеланокартину (*POMC*), прогормону конвертази субтилін/кексин 1-го типу (*PCSK1*) [4]. У разі носійства несприятливих алелей у цих генах ожиріння виникає рано і стандартні заходи зі зменшення маси тіла малоефективні. Також мають велике значення гени, які контролюють

синтез адипонектину (*ADIPOQ*), вживання їжі та апетиту (Fat mass- and obesity-associated gene (*FTO*)), ген індукції інсуліном (Insulin-induced gene 2 (*INSIG2*)), що регулює синтез холестерину і жирних кислот, ген рецептора проліферації пероксисом (*PPRG*).

Ми дослідили групу поодиноких поліморфних варіантів, до якої належать гени, які регулюють реакцію на фізичне навантаження і здатність засвоювати жири та вуглеводи *PPARG2* (Pro12Ala), *ADRB2* (Gln27Glu), *ADRB2* (Agr16Gly), *ADRB3* (Trp64Agr), *FABP2* (Thr54Ala). Локуси *ADRB2* (Gln27Glu) і *ADRB2* (Agr16Gly) регулюють експресію β-адренорецепторів 2-го типу, від функціонування яких залежить утилізація жирів для отримання енергії під час фізичного навантаження, а отже, вони регулюють енергетичний баланс. Алелі Glu27 та Gly16 асоційовані з ризиком розвитку ожиріння і швидким накопиченням жирової тканини [13]. Мутація в гені *ADRB3* (Trp64Agr) впливає на синтез β-адренорецептора 3-го типу, який розташовується на адипоцитах і регулює ліполіз. Варіант Arg64 асоційований із дуже незначним та повільним зменшенням маси тіла у відповідь на фізичні вправи [24]. Мутація в локусі *FABP2* (Thr54Ala) модифікує білок, що зв'язує жирні кислоти в кишечнику, який міститься в епітеліоцитах кишечника. Мутація в цьому локусі призводить до підвищення засвоєння жиру [9]. *PPARG2* бере участь у синтезі жирів із вуглеводів. Варіант 12Pro/Pro асоційований з високим накопиченням жиру, повільною відповіддю на дієтичне втручання та ризиком розвитку ЦД 2 типу [20].

Мета роботи — вивчити зв'язок між носійством поліморфних варіантів *PPARG2* (Pro12Ala), *ADRB2* (Gln27Glu), *ADRB2* (Agr16Gly), *ADRB3* (Trp64Agr), *FABP2* (Thr54Ala) та зміною антропометричних параметрів під впливом збільшення фізичного навантаження в осіб з високим серцево-судинним ризиком.

Матеріали та методи

За 2019–2021 рр. обстежено 205 осіб. Серед пацієнтів, які пройшли 2-гу точку спостереження 124 (60,5%) повідомили, що збільшили фізичну активність, але тільки 61 (29,8%) пацієнт почав регулярні фізичні тренування.

У дослідження залучали пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком. Діагноз гіпертонічної хвороби встановлювали згідно з 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [23], ЦД 2 типу — відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу України з діагностики та лікування ЦД 2 типу [1]. Серцево-судинний ризик оцінювали за

рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2021) [22].

Оцінка фізичної активності

Використовували Міжнародну анкету щодо тривалої фізичної активності (IPAQ) для оцінки фізичної активності [12]. Дані аналізували за допомогою протоколу оцінювання IPAQ (<https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>).

Забір зразків крові

Забір зразків крові для біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень здійснювали з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом у вакутайнери Vacutest з КЗЕДТА. Процедура проводилася в першій половині дня, після щонайменше 8 год без прийому їжі.

Оцінка антропометричних показників

Масу тіла, зріст, обвід талії та стегон оцінювали перед ранковим вживанням їжі у легкому одязі без взуття. Масу тіла (з точністю до 0,1 кг) вимірювали за допомогою ваг Technovagy (Україна, 2017). Оцінку сили м'язів (кг/см²) проводили за допомогою електричного динамометра на зап'ясті Samgy EH101 2013 (2018). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою маса тіла (кг) : зріст (м)². Склад тіла визначали методом біоелектричного імпедансу (Composition Monitor BF511, Omron). Проводили два вимірювання кожної антропометричної величини, а для аналізу використовували середнє значення.

Біохімічні дослідження

Вимірювали рівень загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) ензимним методом на біохімічному аналізаторі «Humalyzer 2000», № 18300–5397 (Німеччина).

Молекулярно-генетичне дослідження

Виділення та очищення ДНК з цільної крові проводили за допомогою набору реактивів «ДНК-сорб-В» («Амплиценс», РФ) згідно з інструкцією виробника. Виділену ДНК зберігали до проведення ампліфікації за температури –20 °С не більше 3 міс.

Ампліфікацію ДНК і генотипування за поліморфними сайтами в генах *PPARG2*, *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу з використанням набору реагентів «SNP-Експрес-Shot» («Литех», РФ) згідно з інструкцією виробника за допомогою системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу CFX96 Touch (BioRad Laboratories Pte.Ltd.)

Статистична обробка результатів

Для оцінки центральної тенденції використовували середнє арифметичне і стандартне відхилення. Оцінку статистичної значущості проводили методом Стьюдента.

Етичні аспекти

Проведення дослідження схвалено Комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» 19 грудня 2019 року (протокол № 13). Усі учасники дослідження підписали інформовану згоду, попередньо їм чітко пояснили мету і завдання дослідження.

Результати та обговорення

У 61 пацієнта відзначено збільшення фізичної активності за рахунок регулярних тренувань (рис. 1), це були переважно жінки віком до 60 років (87,3%). Усі чоловіки, в яких зареєстрували збільшення регулярної фізичної активності, були молодше 60 років.

Характеристику груп пацієнтів наведено в табл. 1. Групи значущо не відрізнялися за середнім віком, співвідношенням жінок і чоловіків, кількістю хворих на гіпертонічну хворобу і ЦД, добовим калоражем.

Пацієнтів, які збільшили фізичну активність, залежно від змін антропометричних показників розподілили на дві підгрупи: в підгрупі 1 (n = 34) не встановлено зниження ІМТ, тоді як у підгрупі 2 (n = 27) зареєстроване значуще зниження ІМТ (табл. 2). Підгрупи статистично значущо не відрізнялися за віком, кількістю пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ЦД, курців, споживанням кілокалорій на добу. Виявлено, що зниження ІМТ в підгрупі 2 супроводжувалося статистично значущим зменшенням частки жирової тканини та збільшенням частки м'язової тканини. Вміст вісцерального жиру та обвід талії і стегон значущо не змінювалися. У підгрупі 1 антропометричні показники суттєво не змінилися.

В обох підгрупах артеріальний тиск значущо знизився, але статистично значущої різниці між групами за зниженням систолічного і діастолічного артеріального тиску не встановлено (рис. 2). Частота серцевих скорочень зменшилася в обох підгрупах, але зміни не досягли рівня статистичної значущості. Так, у підгрупі 1 цей показник до участі в дослідженні становив (81,5 ± 9,1) за 1 хв, а після модифікації фізичної активності – (72,5 ± 11,2) за 1 хв (p = 0,37), у підгрупі 2 – відповідно (82,9 ± 9,1) та (74,2 ± 8,4) за 1 хв (p = 0,43).

Зміни антропометричних показників не супроводжувалися значущими змінами вмісту загального ХС, ХС ЛПНГ і ТГ, але встановлено значуще

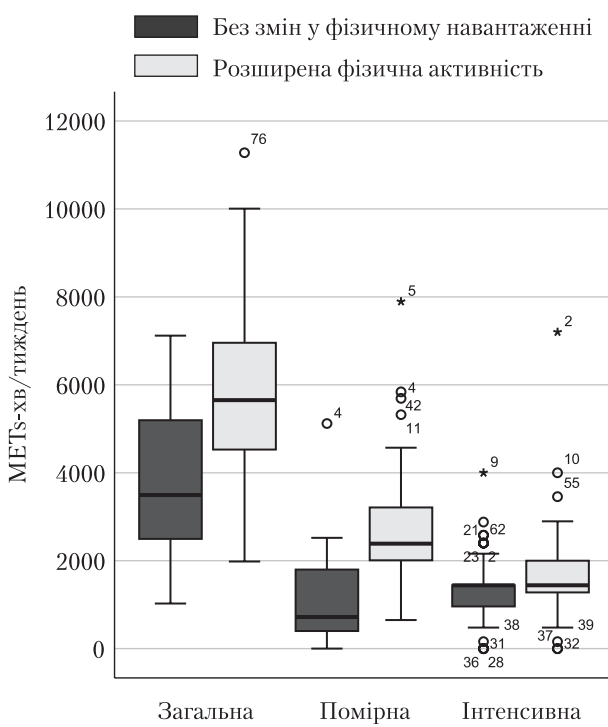


Рис. 1. Зміни фізичної активності за даними опитувальника IPAQ. Установлено значуще підвищення загальної фізичної активності ($p = 0,02$), інтенсивної фізичної активності ($p = 0,04$) та помірної фізичної активності ($p = 0,04$)

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів без змін у фізичному навантаженні та з розширеною фізичною активністю

Показник	Без змін у фізичному навантаженні (n = 144)	Розширена фізична активність (n = 61)	p
Вік, роки	49,25 ± 7,04	50,31 ± 8,04	> 0,05
Чоловіки	42 (29,1 %)	19 (31,3 %)	> 0,05
Жінки	102 (70,83 %)	42 (68,5 %)	
Гіпертонічна хвороба I—II ступеня	68 (47,2 %)	29 (47,5 %)	> 0,05
ЦД	28 (19,4 %)	11 (18,0 %)	> 0,05
Ожиріння			
I ступінь	32 (22,2 %)	19 (31,1 %)	0,041
II ступінь	11 (7,6 %)	7 (11,5 %)	0,032
III ступінь	3 (2,1 %)	0	0,00
Тютюнокуріння			
Курять	41 (28,5 %)	2 (3,2 %)	0,031
Кинули курити	11 (7,6 %)	9 (14,7 %)	0,040

Таблиця 2. Зміни антропометричних показників у підгрупах пацієнтів до та після збільшення фізичної активності

Показник	Підгрупа 1			Підгрупа 2		
	До	Після	p	До	Після	p
ІМТ, кг/м ²	30,69 ± 7,25	29,03 ± 6,84	0,436	31,85 ± 3,68	26,79 ± 3,91	0,041
ОТ, см	94,72 ± 19,80	94,83 ± 18,66	0,990	94,93 ± 13,56	93,92 ± 11,49	0,807
ОС, см	109,39 ± 12,35	107,50 ± 12,16	0,118	107,39 ± 5,30	106,11 ± 4,95	0,672
Вісцеральний жир, %	9,78 ± 4,74	9,11 ± 4,01	0,752	9,63 ± 3,82	8,73 ± 4,07	0,440
М'язова тканина, %	25,33 ± 4,56	26,36 ± 5,12	0,661	25,34 ± 5,83	28,34 ± 5,81	0,030
Жирова тканина, %	41,19 ± 11,69	38,53 ± 13,92	0,667	34,35 ± 8,12	29,65 ± 7,50	0,011
М'язова сила*, кг/м ²	26,76 ± 7,69	27,16 ± 5,67	0,902	35,53 ± 11,89	34,95 ± 11,56	0,882

Примітка. * Вимірювали на динамометрі за оригінальною методикою.

підвищення рівня ХС ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) у підгрупі 2 (табл. 3).

Проведено аналіз генетичних чинників та оцінку розподілу в групах поліморфних варіантів кожного з досліджуваних генів (табл. 4). У підгрупі 2 переважали носії CC і GG-варіантів поліморфного локусу *PPARG2* (Pro12Ala), CG і GG-варіанти поліморфного локусу *ADRB2* (Gln27Glu) і TT-варіант поліморфного локусу *ADRB3* (Trp64Agr). Суттєвих розбіжностей за локусом *FABP2* (Thr54Ala) не встановлено. В підгрупі 1 не було статистично значущих

відмінностей за носійством різних поліморфних варіантів генів.

Збільшення фізичного навантаження і дієтичне втручання є основою як лікування ожиріння, так і профілактики серцево-судинних захворювань [22]. У частини пацієнтів навіть невелике підвищення фізичної активності сприяло зменшенню маси тіла і поліпшенню антропометричних параметрів, тоді як в інших осіб навіть невелике збільшення фізичної активності значно зменшило масу тіла. За даними Т. Rankinen і С. Bouchard [18], при стандартизованій фіксації витрат енергії на

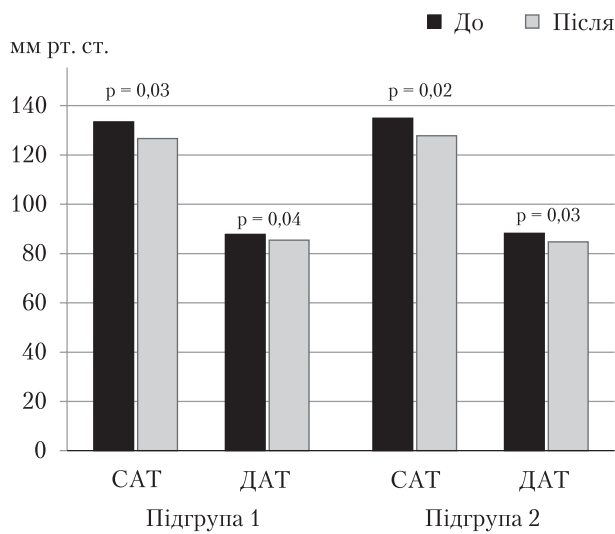


Рис. 2. Зміни артеріального тиску після збільшення фізичного навантаження в підгрупах 1 (зниження ІМТ) і 2 (відсутні зміни ІМТ)

виконання фізичних вправ зменшення маси тіла становило від 1 до 8 кг. Безумовно, одна з основних причин індивідуальної реакції на фізичне навантаження пов'язана з генетичними чинниками.

Установлено, що носійство варіантів CG/CG+GG гена *PPARG2* (rs1801282), AA/AA+AG гена *ADRB2* (rs1042713) і TT гена *ADRB3* (rs4994) асоційоване зі зниженням ІМТ на тлі збільшення фізичної активності. Раніше було продемонстровано, що носійство алеля Ala12 гена *PPARG2* пов'язане з вищим ризиком розвитку ожиріння при вживанні вуглеводів

понад 246 г/добу, тоді як у носіїв pro12pro при вживанні такої самої кількості вуглеводів ризик значно нижчий [6]. Виявлено зв'язок між носійством Ala12 та змінами чутливості до інсуліну при фізичному навантаженні. Носії цього алеля демонструють меншу чутливість до інсуліну [26]. Установлено, що наявність *ADRB2* rs1042713 пов'язана зі швидкістю бігу у професійних атлетів [21], що може визначати здатність виконувати спринтерські дистанції [16]. Також визначає поліпшення фізичної форми під час аеробних тренінгів [15]. Продемонстровано залежність між носійством поліморфних варіантів *ADRB2* rs1042713 і підвищенням м'язової маси в результаті тренувань у молодих чоловіків [10]. Установлено, що наявність G-алеля детермінує розвиток інсулінорезистентності та недостатню відповідь на дієтичне втручання [14]. Носійство Arg64-алеля гена *ADRB3* пов'язане з вищим рівнем глюкози, ліпідів у крові та ІМТ [5]. Продемонстровано не лише зв'язок алеля з ризиком розвитку ожиріння, а й повільніше зниження маси тіла під час дієтичного втручання, швидший та значний приріст маси тіла після зниження у пацієнтів з ожирінням [8]. Попри наявність даних щодо зв'язку між зазначеними поліморфізмами та ризиком метаболічних порушень, ожиріння, реакції на фізичне навантаження у здорових осіб, майже немає інформації щодо ефективності модифікації способу життя залежно від цих генетичних маркерів. Відсутність суттєвих змін антропометричних параметрів під впливом збільшення фізичної активності

Таблиця 3. Зміни показників ліпідів у крові та глюкози під впливом збільшення фізичного навантаження, ммоль/л

Показник	Підгрупа 1			Підгрупа 2		
	До	Після	p	До	Після	p
Загальний ХС	5,07 ± 1,00	4,86 ± 1,27	0,397	5,65 ± 1,35	5,73 ± 1,53	0,857
ХС ЛПНГ	2,89 ± 0,95	2,88 ± 1,08	0,975	3,33 ± 1,31	3,60 ± 1,55	0,563
ХС ЛПВГ	1,38 ± 0,32	1,33 ± 0,50	0,839	1,39 ± 0,39	1,51 ± 0,41	0,043
ТГ	2,00 ± 1,90	1,26 ± 0,62	0,280	2,08 ± 1,54	2,07 ± 1,65	0,977
Глюкоза крові	5,51 ± 1,35	6,1 ± 1,84	0,326	5,37 ± 1,21	5,11 ± 1,44	0,125

Таблиця 4. Розподіл поліморфних варіантів «економних» генів

Ген	Підгрупа 1			p	Підгрупа 2			p
	CC	CG	GG		CC	CG	GG	
<i>PPARG2</i> (Pro12Ala)	11	20	3	0,743	2	6	19	0,021
<i>ADRB2</i> (Gln27Glu)	10	12	12	0,970	9	11	7	0,101
<i>ADRB2</i> (Agr16Gly)	9	14	8	0,851	2	5	20	0,027
<i>ADRB3</i> (Trp64Agr)	16	18	0	0,412	19	8	0	0,034
<i>FABP2</i> (Thr54Ala)	8	13	13	0,364	8	9	10	0,784

Примітка. * ANOVA-тест

може бути наслідком носійства несприятливих генетичних варіантів.

Не встановлено суттєвого зниження рівня загального ХС, ХС ЛПНГ і ТГ, але артеріальний тиск знизився при збільшенні фізичної активності в обох підгрупах незалежно від змін антропометричних параметрів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція, дизайн дослідження, редагування тексту, збір та опрацювання матеріалу — О. Б., М. В., І. К., Н. Є., А. Ш.; написання тексту — Г. І.

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу»: наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р. URL: <https://www.apteka.ua/article/272021>.
2. Casazza K., Fontaine K.R., Astrup A. et al. Myths, presumptions, and facts about obesity // *N. Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (5).— P. 446—454. doi: 10.1056/NEJMsa1208051.
3. Church T.S., Blair S.N., Cocroham S. et al. Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A1c Levels in Patients With Type 2 Diabetes // *JAMA.*— 2010.— Vol. 304 (20).— P. 2253—2262. doi: 10.1001/jama.2010.1710.
4. Clément K., Mosbah H., Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy // *Physiol. Behav.*— 2020.— Vol. 227.— P. 113134. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113134.
5. Daghestani M., Daghestani M., Daghistani M. et al. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with body-weight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1 // *Lipids Health Dis.*— 2018.— Vol. 17 (1).— P. 58. doi: 10.1186/s12944-018-0679-7.
6. Galbete C., Toledo J., Martínez-González M.A. et al. Lifestyle factors modify obesity risk linked to PPARG2 and FTO variants in an elderly population: a cross-sectional analysis in the SUN Project // *Genes Nutr.*— 2013.— Vol. 8 (1).— P. 61—67. doi: 10.1007/s12263-012-0296-4.
7. Gauthier B.R., Bermúdez-Silva F.J. Advances in genetics of regeneration in metabesity // *Genes (Basel).*— 2019.— Vol. 10 (5).— P. 383. doi: 10.3390/genes10050383.
8. González-Soltero R., Blanco Fernández de Valderrama M.J., González-Soltero E., Larrosa M. Can study of the ADRB3 gene help improve weight loss programs in obese individuals? // *Endocrinol. Diabetes Nutr (Engl. Ed).*— 2021.— Vol. 68 (1).— P. 66—73. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2019.12.005.
9. Han T.K., So W.Y. Effects of FABP2 Ala54Thr gene polymorphism on obesity and metabolic syndrome in middle-aged Korean women with abdominal obesity // *Cent Eur. J. Public Health.*— 2019.— Vol. 27 (1).— P. 37—43. doi: 10.21101/cejph.a5077.
10. Jenkins N.D.M., Colquhoun R.J., Tomko P.M. et al. Genetic variant in the β_2 -adrenergic receptor (Arg16Gly) influences fat-free mass, muscle strength and motor unit behaviour in young men // *Exp. Physiol.*— 2018.— Vol. 103 (12).— P. 1645—1655. doi: 10.1113/EP087145.
11. Katzmarzyk P.T., Lee I.M., Martin C.K., Blair S.N. Epidemiology of physical activity and exercise training in the United States // *Prog. Cardiovasc. Dis.*— 2017.— Vol. 60 (1).— P. 3—10. doi: 10.1016/j.pcad.2017.01.004.
12. Kwiecień-Jaguś K., Mędrzycka-Dąbrowska W., Kopeć M. et al. Level and factors associated with physical activity among university teacher: an exploratory analysis // *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.*— 2021.— Vol. 13 (1).— P. 114. doi: 10.1186/s13102-021-00346-5.
13. Leońska-Duniec A., Jastrzębski Z., Jazdzewska A. et al. Individual responsiveness to exercise-induced fat loss and improvement of metabolic profile in young women is associated with polymorphisms of adrenergic receptor genes // *J. Sports Sci. Med.*— 2018.— Vol. 17 (1).— P. 134—144.
14. Mitra S.R., Tan P.Y., Amini F. Association of ADRB2 rs1042713 with obesity and obesity-related phenotypes and its interaction with dietary fat in modulating glycaemic indices in Malaysian adults // *J. Nutr.— Metab.*— 2019.— Vol. 2019.— P. 8718795. doi: 10.1155/2019/8718795.
15. Pickering C., Kiely J., Suraci B., Collins D. The magnitude of Yo-Yo test improvements following an aerobic training intervention are associated with total genotype score // *PLoS One.*— 2018.— Vol. 13 (11).— e0207597. doi: 10.1371/journal.pone.0207597.
16. Pickering C., Suraci B., Semenova E.A. et al. A genome-wide association study of sprint performance in elite youth football players // *J. Strength Cond Res.*— 2019.— Vol. 33 (9).— P. 2344—2351. doi: 10.1519/JSC.0000000000003259.
17. Pihlajamäki J., Schwab U., Kaminska D. et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and the Pro12Ala polymorphisms of PPARG regulate serum lipids through divergent pathways: a randomized crossover clinical trial // *Genes Nutr.— Dis.*— 2015.— Vol. 10 (6).— P. 43. doi: 10.1007/s12263-015-0493-z.
18. Rankinen T., Bouchard C. Gene-physical activity interactions: overview of human studies // *Obesity (Silver Spring).*— 2008.— Vol. 16 (suppl. 3).— P. S47-S50. doi: 10.1038/oby.2008.516.
19. Speakman J.R. The evolution of body fatness: trading off disease and predation risk // *J. Exp. Biol.*— 2018.— Vol. 221 (Pt Suppl 1).— jeb167254. doi: 10.1242/jeb.167254.
20. Tran L., Bobe G., Arani G. et al. Diet and PPARG2 Pro12Ala Polymorphism interactions in relation to cancer risk: a systematic review // *Nutrients.*— 2021.— Vol. 13 (1).— P. 261. doi: 10.3390/nu13010261.
21. Tsianos G.I., Evangelou E., Boot A. et al. Associations of polymorphisms of eight muscle- or metabolism-related genes with performance in Mount Olympus marathon runners // *J. Appl. Physiol.* (1985).— 2010.— Vol. 108 (3).— P. 567—574. doi: 10.1152/jappphysiol.00780.2009.
22. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. J. Prev Cardiol.*— 2021. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154.
23. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*— 2018.— Vol. 39.— P. 3021—3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
24. Xie C., Hua W., Zhao Y. et al. The ADRB3 rs4994 polymorphism increases risk of childhood and adolescent overweight/obesity for East Asia's population: an evidence-based meta-analysis // *Adipocyte.*— 2020.— Vol. 9 (1).— P. 77—86. doi: 10.1080/21623945.2020.1722549.
25. Yang S., Ye K. Recent advances in understanding the adaptive evolution of metabolic genes and traits // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*— 2021.— Vol. 24 (4).— P. 308—314. doi: 10.1097/MCO.0000000000000770.
26. Yates T., Davies M.J., Henson J. et al. Effect of the PPARG2 Pro12Ala polymorphism on associations of physical activity and sedentary time with markers of insulin sensitivity in those with an elevated risk of type 2 diabetes // *PLoS ONE.*— 2015.— Vol. 10 (5).— e0124062. doi: 10.1371/journal.pone.0124062.

А. С. Исаева, А. А. Буряковская, М. Н. Вовченко, И. Р. Комир, Н. Ю. Емельянова, А. С. Шалимова

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

Динамика массы тела при модификации образа жизни у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в зависимости от носительства разных вариантов «экономных» генов

Цель — изучить связь между носительством полиморфных вариантов *PPARG2* (Pro12Ala), *ADRB2* (Gln27Glu), *ADRB2* (Agr16Gly), *ADRB3* (Trp64Agr), *FABP2* (Thr54Ala) и изменением антропометрических параметров под влиянием увеличения физической нагрузки у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Материалы и методы. В 2019–2021 гг. было обследовано 205 лиц. Пациентам было рекомендовано увеличить физическую активность в виде регулярных тренировок. Среди пациентов, прошедших 2-ю точку наблюдения, 124 (60,5%) сообщили, что увеличили физическую активность, остальные — начали регулярные физические нагрузки. В исследование включали пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Для оценки физической активности использовали Международную анкету по длительности физической активности (IPAQ). Оценивали антропометрические параметры (массу тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), обхват талии и бедер, состав тела (Composition Monitor BF511, Omron, Китай, 2015)), содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности. Оценку мышечной силы (кг/см²) проводили с помощью электрического динамометра на запястье Самгу EH101 2013 (2018). Выделение и очистку ДНК из цельной крови осуществляли с помощью набора реактивов «ДНК-сорб-В» (Амплиценс, РФ) согласно инструкции производителя. Амплификацию ДНК и генотипирование по полиморфным сайтам в генах *PPARG2*, *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя с помощью системы детекции продуктов полимеразной цепной реакции в режиме реального времени CFX96 Touch (BioRad Laboratories Pte.Ltd.).

Результаты. В зависимости от изменений антропометрических показателей пациентов разделили на две подгруппы: в подгруппе 1 не установлено снижения ИМТ до (30,69 ± 7,25) кг/м², после (29,03 ± 6,84) кг/м² (p = 0,436), а в подгруппе 2 зафиксировано статистически значимое снижение ИМТ до (31,85 ± 3,68) кг/м², после (26,79 ± 3,91) кг/м² (p = 0,041). Снижение ИМТ в подгруппе 2 сопровождалось статистически значимым уменьшением доли жировой ткани (p = 0,011) и повышением доли мышечной ткани (p = 0,030). В обеих группах артериальное давление статистически значимо снизилось. Частота сердечных сокращений уменьшилась в обеих группах, но эти изменения не достигли уровня статистической значимости (p = 0,43). Изменения антропометрических показателей не сопровождалось статистически значимыми изменениями содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Выявлено статистически значимое повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. В группе 2 преобладали носители вариантов CC и GG полиморфного локуса *PPARG2* (Pro12Ala), CG и GG полиморфного локуса *ADRB2* (Gln27Glu) и TT полиморфного локуса *ADRB3* (Trp64Agr). Существенных различий по локусу *FABP2* (Thr54Ala) не установлено. В подгруппе 1 не было статистически значимых различий по носительству разных полиморфных вариантов генов.

Выводы. Установлена ассоциация между носительством CG/CG + GG *PPARG2* (rs1801282), AA/AA + AG *ADRB2* (rs1042713) и TT *ADRB3* (rs4994) и снижением индекса массы тела под влиянием увеличения физической нагрузки у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, индекс массы тела, физическая активность, полиморфизм генов, липиды в крови.

G. S. Isayeva, O. O. Buryakovska, M. M. Vovchenko, I. R. Komir, N. Y. Emelyanova, A. S. Shalimova

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

Dynamics of body weight during lifestyle modification in patients with high cardiovascular risk, depending on the carriage of various variants of thrifty genes

Objective — to study the relationship between the carriage of polymorphic variants *PPARG2* (Pro12Ala), *ADRB2* (Gln27Glu), *ADRB2* (Agr16Gly), *ADRB3* (Trp64Agr), *FABP2* (Thr54Ala) and changes in anthropometric parameters under the influence of increased physical activity in individuals with high cardiovascular risk.

Materials and methods. In total, 205 people were examined during the period of years 2019–2021. Patients were advised to use physical activity frequently in the form of regular exercises. Among patients who passed the 2nd observation point, 60.5% (124 patients) reported that they expanded their physical activity, 39.5% (81 patients) began regular exercises. The study included patients with high cardiovascular risk. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used to assess physical activity. Assessments included anthropometric parameters (weight, height, body mass index, waist and hip circumference, body composition (Composition Monitor BF511, Omron, China, 2015)), levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins. Muscle strength (kg/cm²) was assessed using an electric dynamometer on the wrist Camry EH101 2013 (2018). Isolation and purification of DNA from the whole blood was carried out using a set of reagents

«DNA-sorb-B» (Amplisens, RF) according to the manufacturer's instructions. Amplification of DNA and genotyping at polymorphic sites in the genes *PPARG2*, *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* was performed by real-time PCR using a set of reagents «SNP-EXPRESS-SHOT» («Litech», RF) according to the manufacturer's instructions using the product detection system real-time CFX96 Touch (BioRad Laboratories Pte.Ltd.).

Results. Depending on the changes in anthropometric parameters, patients were divided into 2 subgroups: in subgroup 1 there was no decrease in BMI before 30.69 ± 7.25 kg/m², after 29.03 ± 6.84 kg/m²; $p = 0.436$, and in subgroup 2 a significant decrease in BMI before 31.85 ± 3.68 kg/m², after 26.79 ± 3.91 kg/m²; $p = 0.041$. It was revealed that the decrease in BMI in subgroup 2 was accompanied by a statistically significant decrease in the proportion of adipose tissue ($p = 0.011$) and an increase the proportion of muscle tissue ($p = 0.030$). In both groups, blood pressure significantly decreased. Heart rate (HR) decreased in both groups, but these changes did not reach statistical significance ($p = 0.43$). Changes in anthropometric parameters were not accompanied by significant changes in total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides levels. A significant increase in HDL cholesterol levels was revealed. It was found that patients with CC and GG variants of the polymorphic locus *PPARG2* (Pro12Ala), CG and GG variants of the polymorphic locus *ADRB2* (Gln27Glu) and TT variant of the polymorphic locus *ADRB3* (Trp64Agr) prevailed in group 2. No significant differences were found for the *FABP2* locus (Thr54Ala). In subgroup 1, there were no significant differences in people with various polymorphic variants of genes.

Conclusions. Associations have been established between the carriage of CG/CG + GG *PPARG2* (rs1801282), AA/AA + AG *ADRB2* (rs1042713) and TT *ADRB3* (rs4994) and a decrease in body mass index during exercise expansion in individuals with high cardiovascular risk.

Keywords: cardiovascular risk, body mass index, physical activity, gene polymorphism, blood lipids.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- /// Ісаєва Г.С., Буряковська О.О., Вовченко М.М., Комір І.Р., Емельянова Н.Ю., Шалімова А.С. Динаміка маси тіла при модифікації способу життя у пацієнтів високого серцево-судинного ризику залежно від носійства різних варіантів «економічних» генів // Український терапевтичний журнал. – 2021. – № 4. – С. 11–18. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-4-11>.
- /// Isayeva GS, Buryakovska OO, Vovchenko MM, Komir IR, Emelyanova NY, Shalimova AS. Dynamics of body weight during lifestyle modification in patients with high cardiovascular risk, depending on the carriage of various variants of thrifty genes [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2021;4:11-18. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-4-11>.