

doi: 10.17116/profmed201518563-69

Динамика эпигенетических маркеров ожирения при диетологической коррекции, направленной на снижение массы тела

А.В. КИСЕЛЕВА, И.Д. СТРАЖЕСКО, Н.С. КАРАМНОВА, О.В. ИЗМАЙЛОВА, Э.Ю. ХЛЕБУС, А.И. ЕРШОВА, А.М. КАЛИНИНА, О.Н. ТКАЧЕВА, А.Н. МЕШКОВ, С.А. БОЙЦОВ

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, 101990

Changes in the epigenetic markers of obesity in correcting dietary exposure for weight loss

A.V. KISELEVA, I.D. STRAZHESKO, N.S. KARAMNOVA, O.V. IZMAILOVA, E.YU. KHLEBUS, A.I. ERSHOVA, A.M. KALININA, O.N. TKACHEVA, A.N. MESHKOV, S.A. BOYTSOV

National Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia, 101990

Цель — в рамках проспективного когортного исследования изучить динамику профиля метилирования генов, ассоциированных с ожирением, при диетологической коррекции, направленной на снижение массы тела. **Пациенты и методы.** В исследование был включен 21 пациент (6 мужчин и 15 женщин) с ожирением в возрасте от 30 до 74 лет без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Всем пациентам проводили диетологическую коррекцию, направленную на снижение массы тела, в течение 1 года. Изучение уровня метилирования генома пациентов было выполнено с помощью микрочипов Human DNA Methylation Microarrays 1 × 244K (Agilent, США) дважды — на момент включения в исследование и через 1 год. Изменения в уровне метилирования оценивали в 19 генах, ранее ассоциированных с ожирением. **Результаты.** Через 1 год у 9 пациентов наблюдалось снижение массы тела более чем на 5% от исходного: 10,5 (7,1—15,4), а у 12 пациентов динамика массы тела отсутствовала (<5%): 1,6 (0,5—3,5), различия между группами были достоверны ($p < 0,0001$). Исходно группы различались по 5 локусам 4 генов (*RNF145*, *PRR5L*, *C7orf50*, *ATP10A*), а после вмешательства количество локусов возросло до 17 в 10 генах (*ZNF710*, *WT1*, *VPS25*, *RNF145*, *PHGDH*, *PBX1*, *KDM2B*, *HIF3A*, *C7orf50*, *ATP10A*). **Заключение.** В работе показана возможность изменения уровня метилирования генов, ассоциированных с ожирением, на фоне диеты и снижения массы тела.

Ключевые слова: метилирование, ожирение, диетологическая коррекция, ДНК-микрочип, EWAS.

Objective — to investigate the methylation profile of obesity-related genes in correcting dietary exposure for weight loss during a prospective cohort study. **Material and methods.** The study enrolled 21 obese patients (6 men and 15 women) aged 30 to 74 years without having any clinical manifestations of cardiovascular diseases. Dietary exposure was corrected for weight loss in all the patients during a year. Human DNA methylation microarrays 1 × 244K (Agilent, USA) were used to examine the patients' genome methylation levels twice: at the inclusion and after 1 year of the study. The changes in methylation levels were estimated in 19 genes previously associated with obesity. **Results.** Following a year, 9 patients were observed to have weight loss by more than 5% of the baseline value: 19.5 (7.1—15.4) and 12 patients showed no weight changes (<5%): 1.6 (0.5—3.5); the group changes were significant ($p < 0.0001$). The groups differed in 5 loci of four genes (*RNF145*, *PRR5L*, *C7orf50*, and *ATP10A*) at baseline and the number of loci increased up to 15 in 10 genes (*ZNF710*, *WT1*, *VPS25*, *RNF145*, *PHGDH*, *PBX1*, *KDM2B*, *HIF3A*, *C7orf50*, and *ATP10A*) after intervention. **Conclusion.** The study has indicated that the methylation levels of obesity-related genes may be changed on dieting and weight loss.

Keywords: methylation, obesity, correction of dietary exposure for weight loss, DNA microarrays, EWAS.

Ожирение является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД) 2-го типа, метаболического синдрома и некоторых видов рака [1—5]. Этиология ожирения представляет собой взаимодействие между образом жизни, окружающей средой и генетическими факторами [6—9]. Показана ассоциация более 30 одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP — Single Nucleotide Polymorphism) с индексом массы тела (ИМТ) [9, 10]. В последнее время изучают вклад эпигенетических факторов в развитие ожире-

ния путем оценки уровня метилирования ДНК CpG-островков и изменение в организации хроматина в результате модификации гистонов [6, 11]. Новые технологические достижения дали возможность для систематического исследования изменения метилирования ДНК в геноме с целью исследования ассоциаций эпигенома (Epigenome-Wide Association Studies — EWAS), выявляя регионы генома с вариациями метилирования ДНК, связанных с фенотипами болезней [12—14]. В настоящее время выявлено 19 генов, различия в уровне метилирования которых ассоциированы с ожирением: *ATP10A*, *BBS2*, *C7orf50*, *CD44*, *CPT1A*, *DHCR24*, *FTO*, *HIF3A*, *KDM2B*,

PBX1, PHGDH, PRR5L, RALB, RNF145, TRIM3, VPS25, WTI, ZNF710, ZNF862 [13, 15—19]. В то же время возможность обратимости метилирования в ответ на диетическую коррекцию остается малоизученной. В единственном исследовании F. Milargo и соавт. [15] было показано, что при 8-недельном ограничении калорий у 25 мужчин уровень метилирования CpG островков *WT1* промотора статистически различался между группой с хорошим ответом на диету и группой без ответа.

Цель настоящего исследования — изучение динамики профиля метилирования генов, ассоциированных с ожирением, при диетологической коррекции, направленной на снижение массы тела в рамках проспективного когортного исследования.

Пациенты и методы

В исследование включались пациенты с ожирением I—III степени без клинических проявлений ССЗ, прошедших амбулаторное обследование в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и обратившихся за диетологической помощью в кабинет медицинской профилактики в 2012—2013 гг. Критериями исключения были любые хронические соматические заболевания, в том числе ССЗ, артериальная гипертензия (АГ) III степени, СД 2-го типа, онкологические заболевания, регулярный прием гипотензивных, гиполипидемических и сахароснижающих препаратов, а также беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Более подробно дизайн исследования был описан ранее [20].

Всем пациентам проводилась оценка характера питания и выполнялось антропометрическое обследование. Оценка фактического питания пациентов выполнена с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека» версия 1.2.4. (разработчик

ФГБНУ «НИИ питания»), проводилась исходно и через 12 мес.

Антропометрическое обследование пациента включало измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) по стандартным методикам с последующим расчетом ИМТ (Индекса Кетле).

Рост пациента измеряли 2 раза: при первом и заключительном визитах, в положении стоя, без обуви. Результат оценивали с точностью до 0,5 см. Массу тела (МТ) измеряли однократно при каждом визите на медицинских весах с точностью до 100 г.

ИМТ определялся расчетным методом с использованием показателей массы тела и роста, выраженного в единице измерения — метр (м) по формуле: $ИМТ = МТ (в кг) / рост^2 (в м)$. Оценка критериев ИМТ осуществлялась согласно рекомендованной ВОЗ «Классификации избыточной массы тела и ожирения» (1999, 2001, 2009).

Техника диетологического вмешательства. На 1-м визите после обследования всем пациентам был рекомендован редуцированный по суточной калорийности рацион питания с ограничительным потреблением насыщенных жиров, простых сахаров и продуктов с высоким гликемическим индексом, с оптимальным потреблением животного и растительного белка и с соответствующим количеством общих углеводов (преимущественно за счет сложных углеводов для обеспечения адекватного присутствия пищевых волокон). Индивидуальная коррекция рациона питания предполагала исключение отдельных пищевых продуктов при наличии у пациента пищевой аллергии или пищевой непереносимости к данному продукту. Каждый пациент после окончания первой консультации получал на руки предписанный рацион питания и дневник, где должен был регистрировать свои параметры: масса тела, ОТ и бедер (ОБ), количество пройденных шагов за день как критерий ежедневной двигательной активности (с этой целью использовали шагомер).

На 2-м (через 2 нед) и 3-м (через 4 нед) визите врачом-диетологом при необходимости проводилась коррекция рациона питания с учетом вкусовых пристрастий пациента, режима труда и отдыха, особенностей использования мест общественного питания, уточнялось соблюдение режима питания и объема двигательной активности.

Последующие визиты пациентов проходили 1 раз в месяц, и при необходимости врачом-диетологом осуществлялась коррекция рациона питания. Период редукции повышенной массы тела и наблюдения пациентов составил 12 мес (13 визитов в год).

В основную группу (группу вмешательства) были включены пациенты, у которых через 12 нед на фоне изменений характера питания зарегистрирована динамика основных антропометрических показателей: ОТ, ОБ и снижение массы тела не менее, чем на 5% от исходного значения.

Группу контроля составили пациенты, у которых на 4-м визите (через 12 нед от момента диетологического вмешательства) не было отмечено значимой динамики массы тела (5,0% и более от исходного значения). От дальнейших регулярных визитов к врачу-диетологу они были освобождены и были приглашены только для контрольного осмотра через 12 мес.

На 1-м и на последнем визите (через 12 мес) у всех пациентов проводили забор венозной крови натощак для определения профиля метилирования.

Сведения об авторах:

Киселева Анна Витальевна — к.б.н., н.с. отд. клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ;

Стражеско Ирина Дмитриевна — к.м.н., в.н.с. отд. изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ;

Карамнова Наталья Станиславовна — к.м.н., в.н.с. отд. первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ;

Измайлова Ольга Викторовна — к.м.н., с.н.с. отд. первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ;

Хлебус Элеонора Юрьевна — лаб.-исслед. отд. клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ;

Калинина Анна Михайловна — д.м.н., проф., рук. отд. первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ;

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., проф., рук. отд. изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ;

Ершова Александра Игоревна — с.н.с., к.м.н., отд. клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ;

Мешков Алексей Николаевич — к.м.н., рук. лаб., отд. клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ, e-mail: meshkov@lipidclinic.ru

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., проф., директор ГНИЦ ПМ

Изучение уровня метилирования с помощью микрочипов. ДНК была выделена из венозной крови с помощью QIAamp DNA Blood Mini Kit («Qiagen», США) в соответствии с протоколом. Концентрацию измеряли на Implen Nanophotometer («Implen», Германия). Для каждого образца использовали 5 мкг ДНК, соникированной на Covaris S220 («Covaris», США). Для иммунопреципитации применяли Dynabeads Pan Mouse IgG («Invitrogen», Нидерланды) и Anti-5-Methylcytidine Monoclonal Antibody («Eurogentec», Нидерланды). Подготовка образцов, мечение и обработка микрочипов Human DNA Methylation Microarrays 1 x 244K («Agilent», США) были выполнены согласно последней версии протокола компании «Agilent» (v2.2, 2014). Микрочипы были отсканированы на Innopsys InnoScan 900 («Innopsys», США) с настройками, рекомендованными компанией «Agilent».

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов использовали пакет программы Statistica 6.0; $p < 0,05$ рассматривали как статистически достоверное изменение.

На начальном этапе статистического анализа проводили проверку исследуемых количественных признаков на нормальность распределения. За нормальное распределение принимали то распределение, для которого критерий Шапиро—Уилка составлял более 0,05. Учитывая несоответствие нормальному распределению ряда сравниваемых признаков и малочисленность групп исследования, все данные представлены в виде медианы [25—75 процентиля], а различия между независимыми группами выявляли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. При оценке изменений количественных показателей в динамике использовали критерий Уилкоксона.

Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи критерия Фишера (двусторонний тест).

Данные с микрочипов были получены с помощью программного обеспечения Agilent Feature extraction (v.12.0.0.7, «Agilent», США). Анализ исходных данных был выполнен с помощью пакетов в программной среде R: внутрочиповая нормализация — с помощью пакета R ‘affy’ (функция `normalize.loess`), межчиповая нормализация — с помощью пакета R «preprocessCore» (функция `normalize.quantiles`). Общее количество CpG островков после удаления CpG островков с X и Y хромосом составило 235 336. Для визуализации дифференциально-метилированных CpG-сайтов использовали пакет «ggplot2» в программной среде R. Различия в уровне метилирования генов между группами представлены в виде медианы \log_2 отношений (отношение интенсивностей красного сигнала к зеленому), рассчитанной по группе.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов. В исследование был включен 21 пациент в возрасте от 30 до 74 лет. Через 1 год у 9 пациентов наблюдалось снижение массы тела более чем на 5% от исходного — в среднем на 10,5 кг (от 7,1 до 15,4 кг), а у 12 пациентов динамика массы тела отсутствовала — снижение менее чем на 5% от исходной величины, или в среднем на 1,6 кг (0,5—3,5 кг), различия между группами были достоверны ($p < 0,0001$).

Клиническая характеристика пациентов представлена в **таблице**. Исходно группы не различались между собой по возрастно-половому составу, ИМТ на 1-м и последнем визите через 12 мес (ИМТ₁ и ИМТ₁₂ соответственно). Однако при сравнении динамики ИМТ в каждой группе выявлена достоверная разница в группе снижения массы тела с 34,6 до 28,3 кг/м² ($p = 0,008$), в группе без динамики массы тела достоверных различий нет.

Эпигенетический анализ

Различия в уровне метилирования ДНК до диеты между пациентами со снижением массы тела и без ее динамики. Изменения в уровне метилирования оценивали в генах, ассоциированных в EWAS исследованиях с ожирением (19 генов): *ATP10A*, *BBS2*, *C7orf50*, *CD44*, *CPT1A*, *DHCR24*, *FTO*, *HIF3A*, *KDM2B*, *PBX1*, *PHGDH*, *PRR5L*, *RALB*, *RNF145*, *TRIM3*, *VPS25*, *WT1*, *ZNF710*, *ZNF862* — всего 451 CpG островков [13, 15—19].

Исходно обе группы отличались по 5 CpG островкам ($p < 0,05$) генов *RNF145*, *PRR5L*, *C7orf50* (2 CpG островка), *ATP10A*. CpG островки генов *RNF145* и *ATP10A* были гипометилированы в обеих группах. Интересно, что CpG островки генов *PRR5L* и *C7orf50* (chr7:1155437—1155481) были гипометилированы в группе со снижением веса и гиперметилированы в группе без динамики. В то же время *C7orf50* (chr7:1068141—1068185) был гиперметилирован в группе со снижением массы тела и гипометилирован в группе без динамики (**рис. 1**). На **рис. 1** данные по каждой группе представлены в виде медианы значений \log_2 от отношения интенсивностей красного сигнала к зеленому.

После вмешательства различия в уровне метилирования ДНК по генам EWAS были выявлены в 17 CpG островках: генов *C7orf50* (6 CpG островков), *KDM2B* (2 CpG островка), *VPS25* (2 CpG островка), *ATP10A*, *HIF3A*, *PBX1*, *PHGDH*, *RNF145*, *WT1*, *ZNF710*. Так 8 CpG островков были гипометилированы (генов *WT1*, *RNF145*, *KDM2B* (2 CpG островка), *HIF3A*, *C7orf50* (chr7:1105391—1105435, chr7:1097622—1097666), *ATP10A*). 5 CpG островков были гиперметилированы (генов *VPS25* (2 CpG островка), *PBX1*, *PHGDH*, *C7orf50* (chr7:1040115—1040159)). В то же время CpG островки генов *ZNF710* и *C7orf50* (chr7:1131890—1131934, chr7:1048874—1048918)

Клиническая характеристика

Показатель	Группа снижения массы тела (n=9)	Группа без динамики массы тела (n=12)	p-value
Мужской пол, n (%)	4 (44,4)	2 (16,7)	Недостоверны
Возраст, годы	56 (53—60)	52 (45—59)	Недостоверны
ИМТ ₁ , кг/м ²	34,6 (31,0—40,6)	31,3 (30,7—33,3)	Недостоверны
ИМТ ₁₂ , кг/м ²	28,3 (28,1—34,2)	31,1 (29,9—32,9)	Недостоверны
p-value (ИМТ ₁ /ИМТ ₁₂)	0,008	Недостоверны	
Динамика массы тела, (% от исходного)	-10,5 [(-15,4)—(-7,1)]	-1,6 [(-3,5)—0,5]	<0,0001

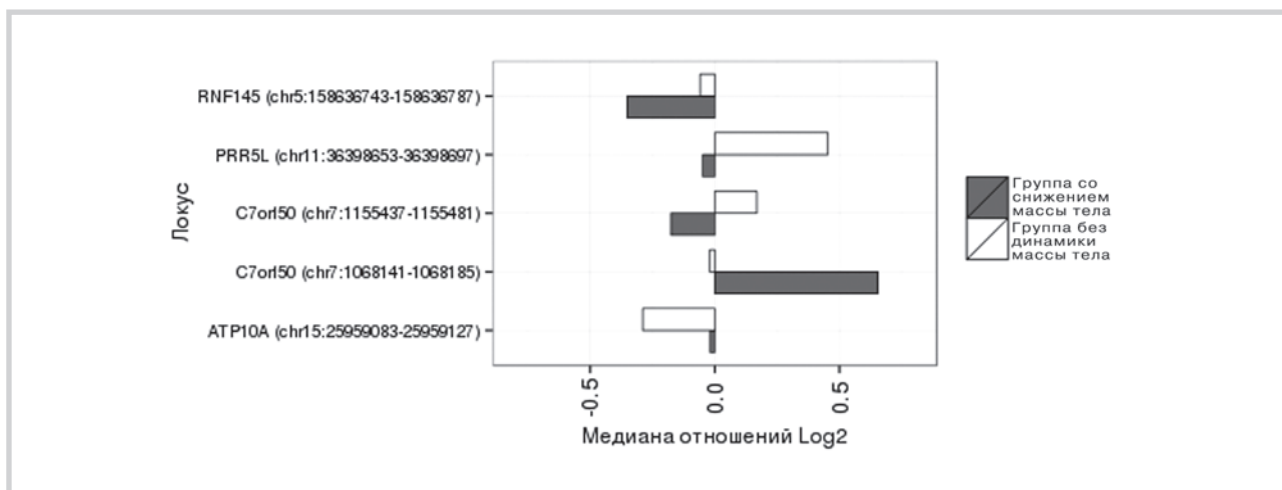


Рис. 1. Различия в уровне метилирования генов EWAS между группой со снижением массы тела и группой без динамики исходно. Для всех локусов $p < 0,05$.

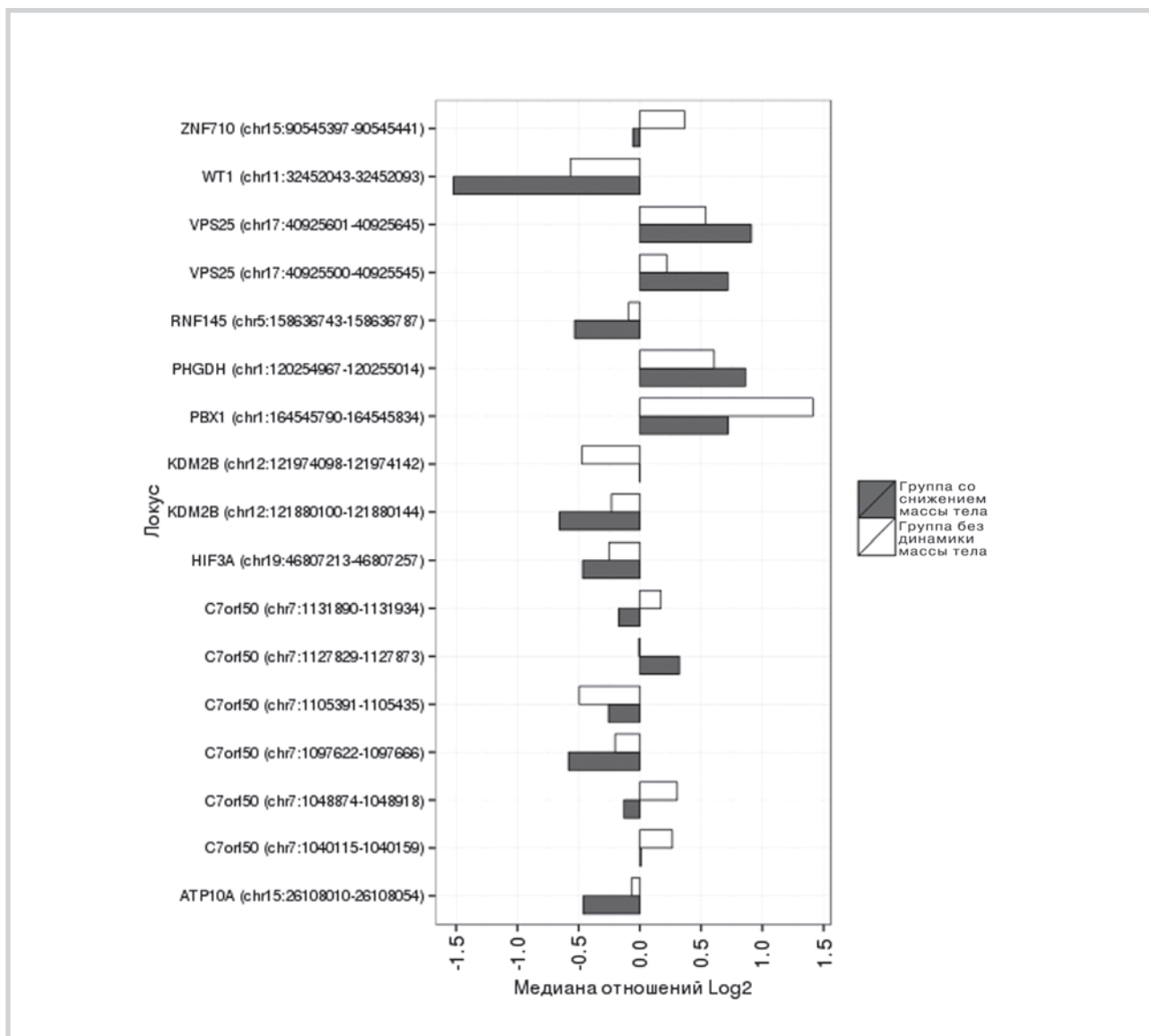


Рис. 2. Различия в уровне метилирования генов EWAS между группой со снижением массы тела и группой без динамики через 1 год. Для всех локусов $p < 0,05$.

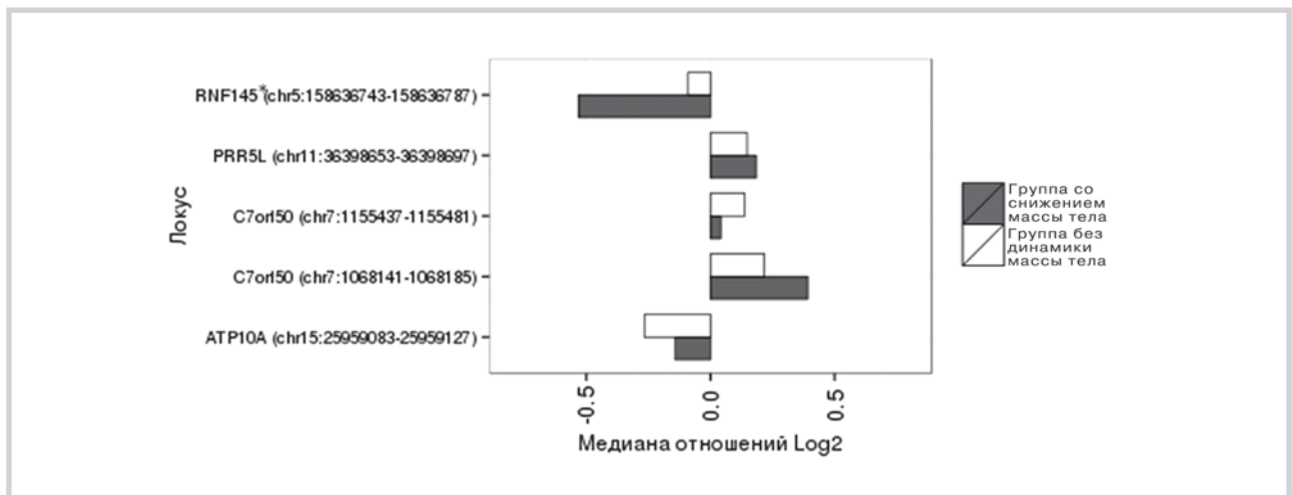


Рис. 3. Различия в уровне метилирования генов EWAS между группой со снижением массы тела и группой без динамики, через 1 год.

Примечание. Здесь и на рис. 4: * — $p < 0,05$.

были гипометилированы в группе со снижением массы тела и гиперметилированы в группе без динамики, а CpG гена *C7orf50* (chr7:1127829—1127873) — наоборот (рис. 2).

Изменение метилирования ДНК через 1 год применения методики диетологического вмешательства. При наблюдении изменений уровня метилирования генов EWAS, ассоциированных с ожирением, в зависимости от динамики массы тела было выявлено следующее: в группе снижения массы тела по сравнению с уровнем метилирования до диетического вмешательства CpG островки генов *PRR5L*, *C7orf50* (chr7: 1155437—1155481) стали гиперметилированными, а CpG островки генов *KDM2B* (chr12:121974098—121974142) и *C7orf50* (chr7:1131890—1131934, chr7:1048874—1048918) — гипометилированными. В то же время в группе без динамики массы тела CpG генов *C7orf50* (chr7:1068141—1068185) стал гиперметилированным, а *C7orf50* (chr7:1127829—1127873) — гипометилированным (рис. 3, 4). Только один CpG островок гена *RNF145* имел достоверные различия в уровне метилирования в обеих группах как до, так и после диеты.

Обсуждение

Эпигенетический анализ клеток периферической крови является многообещающим подходом для диагностики заболеваний, оценки результатов лечения и поиска новых биомаркеров [15]. Ряд исследований проведены в попытке выявить закономерности изменения уровня метилирования ДНК у людей с ожирением или избыточной массой тела как по сравнению со здоровыми пациентами: (среди взрослых [5, 19] и у подростков [21]), так и под влиянием гипокалорийной диеты [15]. Как было отмечено ранее [15], эпигенетические маркеры могут быть полезны для выявления разных категорий людей, имеющих тенденцию к снижению массы тела под действием диеты и нет. Так, согласно данным, полученным с помощью транскриптомного анализа, не было выявлено различий между этими двумя группами до диеты [15, 22], в то же время на уровне эпигенома различия были получены [15, 23]. В то же время возможность обратимости метилирования в ответ на диетическую коррекцию остается малоизученной.

Цель настоящего исследования — изучение динамики профиля метилирования генов, ассоциированных с ожирением, при диетологической коррекции, направленной на снижение массы тела в рамках проспективного когортного исследования.

Мы выявили, что исходно группы достоверно различались по пяти локусам. CpG островок гена *PRR5L* до вмешательства был гипометилирован в группе со снижением массы тела и гиперметилирован в группе без динамики. Ген *PRR5L* (PROLINE RICH 5-Like) регулирует организацию цитоскелета, взаимодействует с MPM (мишень рапамицина у млекопитающих), контролирует клеточный рост для повышения апоптоза [13].

Уровень метилирования гена *C7orf50* сильно различался в разных CpG островках этого гена в группах со снижением массы тела и без динамики как до, так и после диеты. Этот ген является открытой рамкой считывания 50 хромосомы 7, функция которого неизвестна. Варианты GWAS в этом гене связаны с уровнем липидов и долголетием [13].

CpG островок гена *ZNF710* был гипометилирован в группе со снижением массы тела и гиперметилирован в группе без динамики. Это протеинкодирующий белок, функция которого не известна, может быть вовлечен в регуляцию транскрипции [13].

Кроме того, CpG островок гена *RNF145* (RING FINGER PROTEIN 145) имел достоверные различия в уровне метилирования в обеих группах как до, так и после диеты, однако функция этого гена неизвестна [13].

В то же время некоторые из генов EWAS не показали различий в уровне метилирования в нашем исследовании, хотя недавно была показана достоверная связь этих генов с ожирением: *Pbx1* (PRE-B-CELL фактор транскрипции лейкоза), участвующий в развитии и функционировании поджелудочной железы, кандидат SNP, связанных с ожирением [13]; *VPS25* (VACUOLAR PROTEIN-SORTING-ASSOCIATED PROTEIN 25) — часть ESCRT-II комплекса, участвующего в эндосомном транспорте и, возможно, транскрипции генов [13]; *WT1* (Wilms tumor 1), кодирующий белок Kruppel-like zinc-finger, который ведет себя как транскрипционный фактор, действующий и как супрессор опухоли, и как онкоген в зависимости от типа клеток,

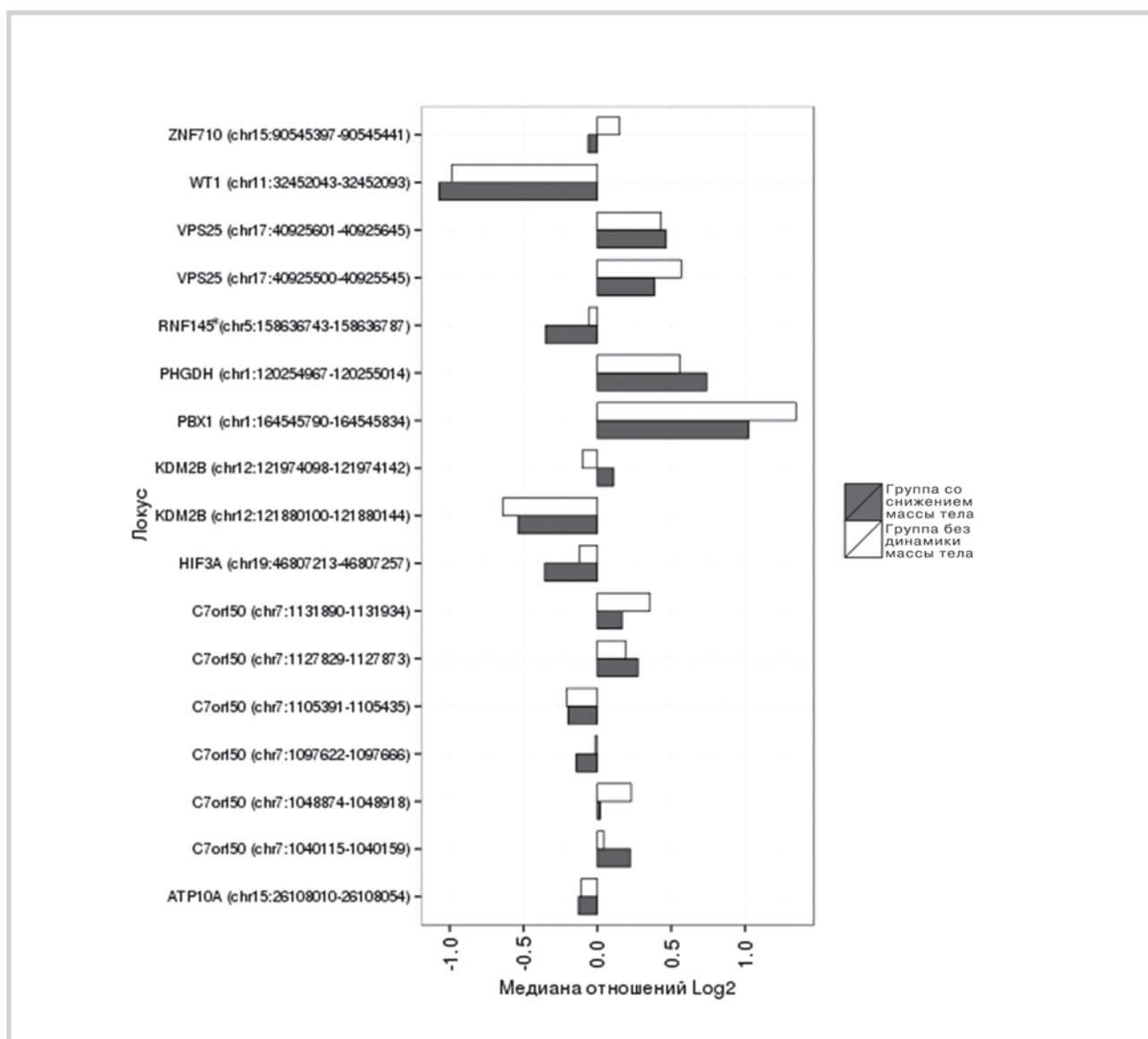


Рис. 4. Различия в уровне метилирования генов EWAS между группой со снижением массы тела и группой без динамики исходно.

в которых он экспрессируется [15, 17]; *HIF3A* (HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 3, ALPHA SUBUNIT) — компонент индуцируемого гипоксией фактора транскрипции (HIF), который регулирует широкий спектр клеточных и физиологических реакций на снижение концентрации кислорода путем регулирования экспрессии многих генов-мишеней [18]; *PHGDH* (PHOSPHOGLYCERATE DEHYDROGENASE), кодирующий фосфоглицератдегидрогеназу — фермент, который катализирует первый шаг в пути фосфорилирования биосинтеза серина [19]; *ATP10A* (AMINOPHOSPHOLIPID TRANSLOCASE), кодирующий аминокислотный фосфолипид-транслоказу, которая переносит фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин с одной стороны бислоя к другой [15, 16]. Это тип IV P-типа АТФазы, связанной с липидным обменом, и вероятно, участвует в модуляции жира [15, 24].

На фоне вмешательства в группе со снижением массы тела были выявлены изменения уровня метилирования CpG островков генов *PRR5L* и *C7orf50* (повышения уровня метилирования) и генов *KDM2B*

(LYSINE K-SPECIFIC DEMETHYLASE 2B-H3K36-гистон деметилазы, вовлеченный в клеточное старение, дифференцировку опухолевых клеток, часть комплекса, который подавляет дифференцировку преадипоцитов) и *C7orf50* (снижение уровня метилирования) [13]. В то же время в группе без динамики массы тела CpG генов изменения в уровне метилирования были получены только для гена *C7orf50*.

Заключение

Таким образом, в нашей работе, во-первых, показаны различия между группами с различной динамикой ИМТ в исходном уровне метилирования 4 генов *RNF145*, *PRR5L*, *C7orf50*, *ATP10A*, которые могут обуславливать различный ответ на диету. А во-вторых, мы показали возможность изменения уровня метилирования генов, ассоциированных с ожирением на фоне диеты и снижения массы тела. После вмешательства достоверные различия между группами по уровню метилирования были получены в 10 из 19

генов: *ZNF710, WT1, VPS25, RNF145, PHGDH, PBX1, KDM2B, HIF3A, C7orf150, ATP10A*.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.М., И.С., Н.К., А.М.К., О.Т., С.Б.

Сбор и обработка материала — И.С., Н.К., О.И., А.М., А.К.

Статистическая обработка — Э.Х., А.Е.

Написание текста — А.М., А.В.К.

Редактирование — С.Б., Н.К.

ЛИТЕРАТУРА

1. Plagemann A, Harder T, Brunn M, Harder A, Roepke K, Wittrock-Staar M, Ziska T, Schellong K, Rodekamp E, Melchior K, Dudenhausen JW. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol*. 2009;587:20:4963-4976.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
3. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-1053.
5. Wang X, Zhu H, Snieder H, Su S, Munn D, Harshfield G, Maria BL, Dong Y, Treiber F, Gutin B, Shi H. Obesity-related methylation changes in DNA of peripheral blood leukocytes. *BMC Med*. 2010;8:87.
6. Marti A, Ordovas J. Epigenetics lights up the obesity field. *Obes Facts*. 2011;4:187-190.
7. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378:804-814.
8. Speakman JR, O'Rahilly S. Fat: an evolving issue. *Dis Model Mec*. 2012;5:569-573.
9. Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, Sandling JK, Aïssi D, Wahl S, Meduri E, Morange P-E, Gagnon F, Grallert H, Waldenberger M, Peters A, Erdmann J, Hengstenberg C, Cambien F, Goodall AH, Ouwehand WH, Schunkert H. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2014;383:1990-1998.
10. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249 796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42:937-948.
11. Molerès A, Campion J, Milagro FI, Marcos A, Campoy C, Garagorri JM, Gómez-Martínez S, Martínez JA, Azcona-Sanjulián MC, Martí A. Differential DNA methylation patterns between high and low responders to a weight loss intervention in overweight or obese adolescents: the EVASYON study. *FASEB J*. 2013;27:2504-2512.
12. Laird PW. Principles and challenges of genomewide DNA methylation analysis. *Nat Rev Genet*. 2010;11:191-203.
13. Demerath EW, Guan W, Grove ML, et al. Epigenome-wide association study (EWAS) of BMI, BMI change and waist circumference in African American adults identifies multiple replicated loci. *Hum Mol Genet*. 2015;24:15:4464-4479.
14. Rakyan VK, Down TA, Balding DJ, Beck S. Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nat Rev Genet*. 2011;12:529-541.
15. Milagro FI, Campion J, Cordero P, Goyenechea E, Gómez-Uriz AM, Abete I, Zulet MA, Martínez JA. A dual-epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. *FASEB J*. 2011;25:1378-1389.
16. Dhar M, Hauser L, Johnson D. An aminophospholipid translocase associated with body fat and type 2 diabetes phenotypes. *Obes Res*. 2002;10:695-702.
17. Yang L, Han Y, Suarez Saiz F, Minden MD. A tumor suppressor and oncogene: the WT1 story. *Leukemia*. 2007;21:868-876.
18. Greer SN, Metcalf JL, Wang Y, Ohh M. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *EMBO J*. 2012;31:11:2448-2460.
19. Aslibekyan S, Demerath EW, Mendelson M, et al. Epigenome-wide study identifies novel methylation loci associated with body mass index and waist circumference. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:7:1493-1501.
20. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.В., Дудинская Е.В., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., Пыхтина В.С., Плохова Е.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Гомыранова Н.В., Бойцов С.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения. *Российский кардиологический журнал*. 2014;6:110:30-34.
21. Xu X, Su S, Barnes VA, De Miguel C, Polloc J, Ownby D, Shi H, Zhu H, Snieder H, Wang X. A genome-wide methylation study on obesity: differential variability and differential methylation. *Epigenetics*. 2013;8:522-533.
22. Mutch DM, Temanni MR, Henegar C, et al. Adipose gene expression prior to weight loss can differentiate and weakly predict dietary responders. *PLoS One*. 2007;2:e1344.
23. Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, Lavoie M-E, Mill J, Pérusse L, Vohl M-C. Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:309-320.
24. DuBose AJ, Johnstone KA, Smith EY, Hallett RAE, Resnick JL. Atp10a, a gene adjacent to the PWS/AS gene cluster, is not imprinted in mouse and is insensitive to the PWS-IC. *Neurogenetics*. 2010;11:145-151.