

© И.В. Гмошинский, С.А. Апрытин, Х.Х. Шарафетдинов,
Д.Б. Никитюк, В.А. Тутельян

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи,
Москва, Российская Федерация

Роль транскриптомики в исследовании патогенетических механизмов алиментарного ожирения в клинике и эксперименте

Рассматривается значение изменений в транскриптоме органов и тканей для изучения молекулярных механизмов развития алиментарного ожирения. Современные методы транскриптомики, включая технологии количественной ОТ-ПЦР и ДНК-микрочипов, позволили по-новому подойти к поиску чувствительных молекулярных маркеров ожирения. Профили дифференциальной экспрессии генов являются во многом органо- и тканеспецифичными для жировой ткани, печени, головного мозга и других органов и тканей, а также могут существенно различаться на *in vivo* моделях животных с генетически обусловленным и индуцированным рационом ожирением. Вместе с тем отмечается согласованная регуляция в органах и тканях экспрессии обширных групп генов, связанных с липидным, холестериновым и углеводным обменом, синтезом и циркуляцией нейромедиаторов дофамина и серотонина, пептидных гормонов, цитокинов, являющихся индукторами системного воспаления. В качестве системных регуляторных механизмов, вызывающих согласованное изменение в транскрипции десятков и сотен генов при ожирении, следует указать эффекты адипокинов, в первую очередь лептина, а также провоспалительных цитокинов, систему микроРНК (miRs) и центральные эффекты, реализуемые на уровне NPY/AgRP⁺ и POMC/CART⁺ нейронов дугообразного ядра гипоталамуса. Результаты транскриптомных исследований могут использоваться в доклинических испытаниях новых лекарственных средств и методов диетической коррекции ожирения на *in vivo* моделях, а также в поиске клинических предикторов и маркеров метаболических нарушений у больных ожирением, получающих персонализированную терапию. Основной проблемой транскриптомных исследований на *in vivo* моделях является неполная согласованность между данными, полученными при полнотранскриптомном профилировании, и результатами количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией экспрессии отдельных кандидатных генов, а также метаболомных и протеомных исследований. Выявление и устранение причин таких расхождений может стать одним из перспективных направлений совершенствования транскриптомных исследований.

Ключевые слова: ожирение, транскриптомика, технология ДНК-микрочипов, жировая ткань, *in vivo* модели.

(Для цитирования: Гмошинский И.В., Апрытин С.А., Шарафетдинов Х.Х., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Роль транскриптомики в исследовании патогенетических механизмов алиментарного ожирения в клинике и эксперименте. *Вестник РАМН*. 2018;73(3):172–180. doi: 10.15690/vramn973)

172

© I.V. Gmshinski, S.A. Apryatin, Kh.Kh. Sharafetdinov, D.B. Nikitjuk, V.A. Tutelyan

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

Transcriptomics Research in the Clinical and Experimental Investigation of Pathogenetic Mechanisms of Alimentary Obesity

The review considers the significant role of changes in the transcriptome of organs and tissues for studying the molecular mechanisms of obesity development. Modern methods of transcriptomics including technologies for quantitative RT-PCR and DNA microarrays provided a new approach to the search for sensitive molecular markers as obesity predictors. Differential gene expression profiles are mostly organo- and tissue-specific for adipose tissue, liver, brain, and other organs and tissues; can significantly differ in animal *in vivo* models with genetically determined and dietary induced obesity. At the same time, coordinated regulation is registered in the organs and tissues of expression of extensive groups of genes associated with lipid, cholesterol, and carbohydrate metabolism, the synthesis and circulation of neurotransmitters of dopamine and serotonin, peptide hormones, cytokines which induce systemic inflammation. For systemic regulation mechanisms causing a concerted change in the transcription of tens and hundreds of genes in obesity, the adipokines effects should be pointed out, primarily leptin, as well as pro-inflammatory cytokines, the micro-RNA (miRs) system and central effects developing at NPY/AgRP⁺ and POMC/CART⁺ neurons of the arcuate nucleus of the hypothalamus. Results of transcriptomic studies can be used in preclinical trials of new drugs and methods of dietary correction of obesity in animal's *in vivo* models, as well as in the search for clinical predictors and markers of metabolic abnormalities in patients with obesity receiving personalized therapy. The main problem of transcriptomic studies in *in vivo* models is incomplete consistency between the data obtained with full-transcriptional profiling and the results of quantitative RT-PCR expression of individual candidate genes, as well as metabolic and proteomic studies. The identification and elimination of the causes of such discrepancies can be one of the promising areas for improving transcriptomic research.

Key words: obesity, transcriptomics, RNA-microarrays, fat tissue, *in vivo* models.

(For citation: Gmshinski IV, Apryatin SA, Sharafetdinov KhKh, Nikitjuk DB, Tutelyan VA. Transcriptomics Research in the Clinical and Experimental Investigation of Pathogenetic Mechanisms of Alimentary Obesity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(3):172–180. doi: 10.15690/vramn973)

Введение

Ожирение в настоящее время приобрело характер глобальной эпидемии [1–3]. В отличие от других эпидемиологических заболеваний, таких как ВИЧ, грипп и другие, у ожирения нет единого этиологического фактора, его развитие связано с генетической предрасположенностью, эндокринным дисбалансом, питанием и образом жизни [1]. Распространенность ожирения в мире удвоилась с 1980 по 2008 г., составляя по 500 млн случаев ежегодно [4]. Хронический метаболический дисбаланс и воспалительные процессы, выявляемые в жировой ткани при ожирении, совместно с возникающей первичной резистентностью к инсулину приводят к метаболическому синдрому, при котором значительно повышается риск развития атеросклероза [5, 6], гипертензии, подагры, аллергических заболеваний, стеатоза печени с его последующей трансформацией в неалкогольный стеатогепатит и цирроз [7]. Характер и выраженность системного воспаления, играющего важную роль в патогенезе ожирения, зависит от сложного комплекса факторов, включая генетические полиморфизмы [8]. Этим определяется вариабельность реакции больных ожирением на лечебные диеты и частое отсутствие либо нестойкость их результата [3]. Значительное повышение эффективности диетотерапии ожирения можно достичь с использованием биомаркеров, позволяющих дифференцировать больных по типу и характеру их метаболических реакций. Среди этих предикторов большое значение в настоящее время приобретают показатели экспрессии генов, изучаемые в транскриптомных исследованиях, что может в перспективе иметь большое значение для разработки персонализированной диетической терапии. В задачи настоящего обзора входит анализ вопроса о транскриптомных предикторах ожирения в клинике и на *in vivo* моделях у животных.

Методы транскриптомных исследований ожирения

Для ожирения характерно изменение экспрессии генов, связанных с воспалением, иммунным ответом, клеточной адгезией, обменом углеводов и липидов. Разработанный в 1995 г. метод полнотранскриптомного анализа, использующий микромассивы комплементарной ДНК (кДНК; DNA microarrays), известные также как ДНК-микрочипы [9], вывел изучение этих процессов на принципиально новый уровень. Принцип метода состоит в выделении из исследуемого биологического образца тотальной матричной РНК (мРНК) и получении на ее основе совокупной флуоресцентно меченой кДНК (так называемой библиотеки кДНК) с ее последующей гибридизацией с олигонуклеотидными зондами, расположенными в упорядоченной последовательности на микрочипе. Количество кДНК, которое гибридизируется с этими зондами, коррелирует с количеством мРНК в исходных образцах, которое в большинстве случаев связано с концентрациями и специфическими биологическими активностями продуктов генов [10]. Эти подходы позволили получить информацию об изменении активности генов при онкологических заболеваниях, гипертонии, воспалительных заболеваниях кишечника и др. [11–14]. Биоинформатический анализ позволил идентифицировать специфические для каждой нозологии профили дифференциальной экспрессии генов в связи с изменениями в метаболических путях [14, 15].

У людей и животных различных видов и линий с ожирением изучены методом ДНК-микрочипов изменения в транскриптоме жировой ткани, печени, гипоталамуса, поджелудочной железы и почек. Уже в первой из этих работ была изучена дифференциальная экспрессия порядка 6500 генов [16]. Большинство транскриптомных исследований было проведено на *in vivo* моделях животных и значительно меньшее число — в клинике, что связано с проблемами при отборе биологического материала у больных. В свою очередь, работы на животных могут быть подразделены на те, в которых применяли нокаутные или трансгенные линии с дефектами определенных «генов ожирения» [16], и те, в которых алиментарно-индуцированное ожирение вызывалось путем кормления рациями с избыточной энергетической ценностью [17].

В качестве примеров исследований первой группы следует привести работы [16, 18], выполненные на лептиндефицитных (*ob/ob*) мышах. Профилирование экспрессии генов было проведено и на JCR:LA-cp крысах [19], которые также являются примером мутации единственного гена, приводящей к ожирению. При этом у нокаутных линий животных до 70% экспрессируемых генов в печени и жировой ткани различались между самцами и самками [20].

В большинстве других работ применяли модели индуцированного диетой ожирения. В ряде этих исследований, однако, не были выполнены необходимые контроли, объем анализа транскриптома был недостаточным, и результаты не были независимо подтверждены методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, иммунохимическими или биохимическими методами.

Субстратами для проведения транскриптомных исследований на *in vivo* моделях ожирения являются подкожная и висцеральная белая и бурая жировая ткань, печень, гипоталамус, скелетные мышцы, поджелудочная железа, тонкая кишка и почки. В клинических исследованиях основными объектами были полученные при хирургических вмешательствах биоптаты сальника [21–23] и печени [24].

Изменения в транскриптоме органов и тканей при развитии ожирения

Жировая ткань

В результате метаанализа данных, согласованно полученных не менее чем в двух исследованиях, в белой жировой ткани идентифицировано 58 генов, для которых экспрессия увеличилась, и 30 — для которых она снизилась [9]. Для генов, кодирующих лептин и глутатион-S-трансферазу, более чем двукратная дифференциальная экспрессия (соответственно, в сторону усиления и ослабления) выявлена не менее чем в 5 работах. Тем самым гены лептина и глутатион-S-трансферазы (*glutathione-S-transferase*, *GST*), по-видимому, наиболее согласованно регулируются при алиментарном ожирении.

Как минимум 39 из 88 выявленных с высокой степенью достоверности дифференциально-экспрессируемых генов в белой жировой ткани связаны с воспалением, иммунным ответом и клеточной адгезией. Из числа прочих 20 генов вовлечены в липидный обмен и дифференцировку адипоцитов, 6 — связаны с окислительно-восстановительным статусом и реакцией на стресс, 6 — с метаболизмом белка и глюкозы, 6 — с гормонами и передачей сигнала. Гены более чем с двукратным изменением экспрессии классифицируются в зависимости от предполагаемых биологических процессов, в которые они вовлече-

ны, согласно технологии Консорциума генной онтологии (Gene Ontology, GO). При этом показано, что запасание жиров адипоцитами отражается в усилении экспрессии адипонектина, повышающего чувствительность к инсулину, лептина, цитокинов, связанных с ангиогенезом [25]. Положительная дифференциальная экспрессия отмечается для генов, ответственных за воспаление и клеточную адгезию в белой жировой ткани, включая гены, кодирующие катепсины В, D, К, S и Z; CD53, C2 компонент комплемента, цистатин В, белоксвязывающий липополисахарид, активатор 5-липоксигеназы, металлопротеазу матрикса (MMP12) и сывороточный амилоид А3 (SAA3). По данным С. Непега и соавт. [26], фиброз интерстиция, инфильтруемого макрофагами, НК-клетками и Т-лимфоцитами, опосредуется взаимодействием между воспалением и нарушенным метаболизмом жировой ткани. Факторы, ответственные за деградацию внеклеточного матрикса, такие как металлопротеазы матрикса (Matrix metalloproteases, MMP) и катепсины, усиленно синтезируются в процессе дифференцировки адипоцитов [27]. С этим согласуется тот факт, что гены MMP показали 6–35-кратное увеличение экспрессии у мышей с индуцированным рациональным ожирением в 4 исследованиях. У животных, нокаутных по генам, кодирующим внеклеточные катепсины К и S, отмечен рост соединительнотканых бляшек и атеросклеротических поражений эндотелия сосудов, а также возрастание степени повреждения эластинового матрикса. Катепсины К и S также играют роль в метаболизме липидов, расщепляя акцепторы холестерина, уменьшая его клиренс и усиливая образование вспененных клеток. Катепсин К участвует в ангиогенезе [28]. Усиление в 2,5–12 раз у мышей при ожирении экспрессии гена белка острой фазы *SAA3* свидетельствует о развитии воспаления [29, 30].

Еще одной группой с характерно изменяющейся экспрессией в жировой ткани при ожирении являются гены белков липидного обмена — липопротеидлипазы (*LPL*), стеарил-КоА десатуразы (*SCD*) 1-го и 2-го типов и рецептора γ , активируемого пероксисомным пролифератором (*PPAR γ*). Отрицательной дифференциальной экспрессией характеризуются гены аполипопротеина Е (*ApoE*) и транспортера жирных кислот (*FATP*) [31]. Гиперэкспрессия при ожирении гена фосфоенолпируват карбоксикиназы (*PEPCK-C*) приводит к повышению концентрации в ткани глицерол-3-фосфата, используемого в липогенезе [32]. В биоптатах жировой ткани больных ожирением была отмечена экспрессия гена алкогольдегидрогеназы [33].

Алиментарное ожирение маркируется дифференциальной экспрессией в жировой ткани большого числа белков, связанных с иммунным ответом. Так, повышается экспрессия рецепторов Fc-фрагментов антител [34]. Следствием этого может быть усиление фиксации IgE-антител на первичных клетках-мишенях с перспективой усиления аллергических реакций [35]. В адипоцитах экспрессируется множество генов воспалительного ответа, в числе которых лиганд хемокинов (C-X-C motif) 12, потенциальный провоспалительный хемокин; гены, кодирующие молекулы адгезии, — интегрин альфа 5 и тенасцин-С (tenascin-C), способствующие удержанию инфильтрирующих моноцитов и макрофагов в ткани; толл-подобный рецептор (TLR4) [36], который осуществляет связь между врожденным иммунитетом, обменом липидов и инсулинорезистентностью [37]. Тенасцин-С стимулирует продукцию провоспалительных интерлейкинов (Interleukin, IL) 6 и 8 в первичных макрофагах и синовиальных фибробластах через сигнальные пути TLR4 [38]. Продукция IL6 в свою

очередь снижает чувствительность к инсулину через протеинкиназу С дельта (PKC δ); активатор транскрипции 3 (STAT3), являющийся одновременно супрессором 3-го сигнального пути цитокинов (SOCS3) и протеинкиназы JNK, что опосредованно вызывает инсулиновую резистентность в периферических органах [39, 40]. Отмечаемая при ожирении у людей и на *in vivo* моделях экспрессия гена фактора роста фибробластов (*FGF1*) может быть связана с возрастанием ангиогенеза в разрастающейся жировой ткани. *FGF1* также является ключевым регулятором адипогенеза [41].

Поджелудочная железа

Экспрессия гена *TCF7L2*, характеризующаяся тканевой специфичностью, не только оказывает прямое влияние на β -клетки поджелудочной железы, регулируя секрецию инсулина, экспрессию глюкагона и выживаемость островковых клеток, но и влияет на выраженность аноректогенного эффекта, опосредованного глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1) [42]. ГПП-1 является продуктом гена глюкагона в эндокринных L-клетках подвздошной кишки и некоторых нейронах мозга. Эффекты ГПП-1 на потребление пищи могут быть обусловлены посредством следующих механизмов:

- 1) ГПП-1, секретирующийся в кишечнике, влияет на мозг через ГПП-1 чувствительные нейроны блуждающего нерва;
- 2) ГПП-1 секретируется в головном мозге, что влияет на специфические центры, регулирующие аппетит в гипоталамусе [43].

Рецепторы ГПП-1, экспрессированные в дугообразных ядрах и других структурах гипоталамуса, вовлечены в регуляцию пищевого поведения. Разрушение дугообразных ядер приводит к потере ингибирующего влияния ГПП-1 на пищевое поведение. ГПП-1 усиливает насыщение, снижает потребление пищи и массу тела [44], что послужило основанием для его рассмотрения в качестве перспективной мишени в лечении ожирения.

Печень, почки, эндотелий сосудов и кровь

С использованием технологии микрочипов было показано, что в печени грызунов как с генетическим, так и индуцированным рационалом ожирением дифференцированно экспрессируется ряд генов [45–50], в том числе транслоказа жирных кислот (*CD36/FAT*), карнитин-пальмитоилтрансфераза (*CPT1*), фруктозоdifосфатальдолаза А (*ALDOA*) и тубулин- β (*TUBB*). Не менее 27 из изученных 52 генов связаны с метаболизмом липидов и дифференцировкой адипоцитов; 15 из числа этих генов вовлечены в защитные реакции на стресс, 4 связаны с функциями цитоскелета и клеточной адгезии, 4 — с инсулинорезистентностью.

Экспрессия генов, кодирующих белок, связывающий стеролрегулирующий элемент (*SREBP-1c*) и *PPAR γ* , изменялась при ожирении в 2,2–3,4 раза, однако эти эффекты часто имели противоположную направленность у мышей с генетическим и индуцированным рационалом ожирением. *PPAR α* является фактором транскрипции, активирующим β -окисление; мишенями для него являются гены ацил-КоА оксидазы 1, карнитин-пальмитоилтрансферазы 1-го и 2-го типа, карнитин-О-октаноилтрансферазы, ацетил-КоА ацилтрансферазы 1-го типа. Активация этих генов происходит у грызунов как при генетическом, так и при индуцированном рационалом ожирении. Экспрессия генов биосинтеза холестерина, таких как гидроксиметилглутарил-КоА синтаза, ланостерин-14 α -деметилаза,

7-дегидрохолестерин редуктаза и скваленэпоксидаза, снижалась у мышей, потреблявших высокожировую рацион, тогда как уровни мРНК гидроксиметилглутарил-КоА редуктазы, лимитирующей синтез холестерина, повышались у генетически тучных мышей по сравнению с обычными животными. Супрессия генов, вовлеченных в биосинтез холестерина при индуцированном рационом ожирении у мышей, согласуется с наличием гиперхолестеринемии, поскольку синтез холестерина в организме регулируется по механизму отрицательной обратной связи, в котором сама молекула холестерина выступает в роли репрессора [51].

Гены защиты от стресса и детоксикации, такие как металлотионеин-1, ряд изоформ глутатионтрансфераз (GST- α 1, - α 4, - μ 6), белки теплового шока 1 α , 1 β , 1B, 8 и терморактивный белок 12, в 2 раза положительно дифференциально экспрессированы в печени грызунов с ожирением. Получены данные, что экспрессия металлотионеина и GST согласованно регулируется общим фактором «антиоксидант-отвечающим элементом», что подчеркивает роль этих белков в совместной защите от оксидантного стресса [52]. Экспрессируемый при ожирении разобщающий белок 2 (UCP2) способствует утилизации избытка энергосубстратов, например жиров [53].

В исследованиях ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» было проведено полнотранскриптомное профилирование ткани печени крыс линии Wistar и мышей C57Bl/6, получавших рационы с избыточными квотами жира, легкоусвояемого углевода (фруктозы) и холестерина [54, 55]. В случае высокожирового рациона наиболее достоверные изменения выявлены в цитохром P450-опосредованном пути метаболизма ксенобиотиков, PPAR-сигнальном пути, метаболизме аргинина и пролина. Для высокофруктозного рациона характерно изменение пути обмена стероидов, цитохром P450-опосредованного пути метаболизма ксенобиотиков, биосинтеза стероидных гормонов, а также регуляции молекул клеточной адгезии (ICAM). Избыток холестерина в корме вызывал наиболее выраженные сдвиги в цитохром P450-опосредованном пути метаболизма ксенобиотиков, биосинтезе стероидов и терпеноидов, обмене глицина, серина и треонина.

У мышей, получавших вышеуказанные экспериментальные рационы, объектами их воздействия являлись JAK-STAT- и MAPK-сигнальные пути, апоптоз, обмен кальция и аминокислот (аргинина и пролина). Для высокожирового и высокофруктозного рационов характерна дифференциальная экспрессия генов TOR-сигнального пути. Избыток холестерина вызывал наиболее выраженные сдвиги в PPAR-сигнальном пути, обмене аспартата, глутамата и аланина.

В ряде исследований [56–58] транскриптомные эффекты при ожирении выявлены в почках. У потомства беременных крыс с ожирением отмечалось снижение в почках экспрессии ядерного фарнезоид X-рецептора (FXR), играющего роль в гомеостазе и метаболизме глюкозы [59]. В этой же работе в системе *in vitro* эффект гипергликемии воспроизводили путем действия высоких концентраций глюкозы на культуру эпителиальных НК2-клеток проксимальных канальцев почек. Отмечалась сниженная экспрессия FXR в почках и повышенная — хемоаттрактантного белка моноцитов MCP-1, трансформирующего фактора роста TGF- β 1, фибронектина и коллагена IV. Клетки с отключенным геном FXR характеризовались усилением провоспалительных и профиброзных маркеров, характерных для развития хронической почечной недостаточности.

В почках при ожирении отмечается дисрегуляция гена *SREBP-1* и липогенных генов, являющихся его мишенями [57]. Экспрессия *SREBP-1c* и *FXR* отрицательно коррелировала [58]. Высокие уровни глюкозы были также связаны с повышением тирозиновой фосфатазы экспрессии в эпителиальных клетках почечных клубочков [59].

Внутриутробные изменения в экспрессии генов *FXR*, *MCP-1*, *TGF- β 1* и коллагена IV у потомства самок крыс с ожирением были установлены в первый день после рождения, прежде чем потомство успевало потребить достаточные количества материнского молока [56]. К 20-му дню жизни все эти эффекты ослаблялись, что указывает на благотворное воздействие вскармливания материнским молоком, даже самками с ожирением. Это согласуется с данными, что грудное вскармливание обладает протективным эффектом в отношении ожирения и сопряженных с ним метаболических нарушений [60].

У двух линий крыс OLETF и LETO с высокой и низкой генетической предрасположенностью к ожирению соответственно была выявлена дифференциальная экспрессия 396 генов в эндотелии аорты и других сосудов [61]. Анализ функций этих транскриптов с помощью Gene Ontology позволил сделать вывод о «проатерогенном» сдвиге экспрессии генов при ожирении.

Полнотранскриптомное исследование крови больных ожирением в сравнении со здоровыми лицами позволило выделить дифференциальную экспрессию ряда групп генов, относимых к группам рибосомального синтеза, апоптоза и окислительного фосфорилирования, что лежит в основе сдвигов в процессах синтеза белка, обновления клеток и энергопотребления в условиях действия провоспалительных и липотоксических факторов [62].

Центральная нервная система

Изучение транскриптома головного мозга, в особенности центров дугообразных ядер гипоталамуса, отвечающих за пищевое поведение, позволяет пролить свет на механизмы патогенеза ожирения. На ряде *in vivo* моделей установлено, что повышение экспрессии гена *FTO* соответствует возрастанию общего потребления пищи, переключению пищевого поведения в направлении потребления богатых жирами и сахаром продуктов, нарушению развития насыщения [63]. Уровень экспрессии этого гена у мышей коррелировал с количеством потребляемой пищи [64]. Механизм эффектов, наблюдаемых при гиперэкспрессии *FTO*, состоит, предположительно, в снижении метилирования ДНК гена препрогрелина с усилением его экспрессии [65].

Экспрессия генов в головном мозге потомства от самок мышей с ожирением проявляла половой диморфизм, а именно: у плодов мужского пола отмечалась дифференциальная экспрессия значительно большего числа генов, чем у плодов женского пола [66].

Экспрессия генов гипоталамуса играет важную роль в передаче сигнала о состоянии липидного обмена в периферических тканях к центральным механизмам регуляции голода и насыщения. Профили гипоталамической экспрессии генов CREB-опосредуемой передачи сигналов в нейронах у гомозигот мышей *Acads^{-/-}/Acads^{-/-}* (нокаутных по гену короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы) изменялись параллельно с дифференциальной экспрессией генов, участвующих в процессах окислительного фосфорилирования в митохондриях, что указывает на возможный механизм передачи в мозг информации о сниженном β -окислении жирных кислот [67].

Важным компонентом механизма поддержания энергетического гомеостаза является нейромедиатор серотонин. Его роль была раскрыта в ряде исследований на животных с нокаутом гена *Tph1*, участвующего в метаболизме рецепторов серотонина и предшественника серотонина — триптофана [68], а также с использованием их синтетических агонистов и антагонистов. Известно, что только ~5% серотонина представлено в головном мозге, где он выполняет функцию нейромедиатора, а 95% серотонина, циркулирующего в периферической крови, влияет на снижение активности энергетического обмена в бурой жировой ткани [69].

С использованием модели индуцированного рационом ожирения у мышей C57BL/6 выявлены изменения в гипоталамической экспрессии генов, отвечающих за обмен дофамина, не совпадающие с профилями их экспрессии в периферических органах. Изменения в степени метилирования ДНК в промотерных участках генов тирозингидроксилазы и транспортера дофамина (DAT) коррелировали с профилями их экспрессии, что указывает на возможную роль эпигенетического механизма [70].

Методом ДНК-микрочипов изучена экспрессия 45 102 транскриптов в гипоталамусе мышей C57BL/6, получавших высокожировую рацион [71]. Результатом стало выявление дифференциальной экспрессии 1220 генов, из числа которых с использованием биоинформатического анализа были выделены с высокой степенью достоверности гены лептина (*Lep*), проопиомеланокортина (*Pomc*), кокаин- и амфетаминрегулируемого транскрипта (*Cart*), нейропептида Y (*Npy*) и агути-родственного полипептида (*Agrp*). Была также выявлена положительная дифференциальная экспрессия 5 генов, контролирующих обмен дофамина, включая тирозингидроксидазу (*TH*), дофаминовый рецептор (*DAT*), растворимый сосудистый переносчик катехоламинов (*Slc18a2*), дофаминовый переносчик (*Slc6a3*) и моноаминоксидазу (*MAOA*). Ряд этих данных был подтвержден Y. Li и соавт. [72], однако

результаты этих исследований трудно сравнивать из-за больших различий в методике эксперимента.

Транскриптомное профилирование дугообразных ядер и латерального отдела гипоталамуса показало, что экспрессия гена островкового полипептида амилоида — предшественника амилина (*Iapp*) была значительно снижена у *ob/ob*-мышей и нормализовалась при введении лептина [73]. Амилин и лептин характеризовались сходным электрофизиологическим действием на экспрессирующие рецептор лептина *ObRb*-нейроны в гипоталамусе, тогда как синтетический антагонист амилина AC187 ингибировал их активность и маскировал эффект лептина. Предположительно экспрессия амилина регулируется лептином, и этот белок может действовать на *ObRb* в ансамбле с лептином в регуляции пищевого поведения.

Таким образом, транскриптомные исследования органов и тканей экспериментальных животных на различных *in vivo* моделях ожирения, а в отдельных случаях образцов, полученных в ходе клинических наблюдений, позволили выявить наличие системных регуляторных механизмов, вызывающих согласованное изменение в транскрипции десятков и сотен генов. В числе этих механизмов следует указать на воздействия гормонов, синтезируемых жировой тканью (адипокинов), в первую очередь лептина, а также провоспалительных цитокинов. Альтернативным контуром регуляции уровней мРНК в тканях может быть, по-видимому, синтез адипоцитами и клетками других типов микроРНК (miRs). Наконец, следует указать на центральные регуляторные эффекты, реализуемые на уровне *NPY/AgRP*⁺ и *POMC/CART*⁺ нейронов дугообразных ядер гипоталамуса и передаваемые через соответствующие эффекторные нейроны по гипоталамо-гипофизарной нейрогормональной оси. Основные виды транскриптомных изменений в органах и тканях лабораторных животных на *in vivo* моделях ожирения, согласованно подтвержденные в ряде экспериментальных работ, суммированы на схеме (рис.).

176

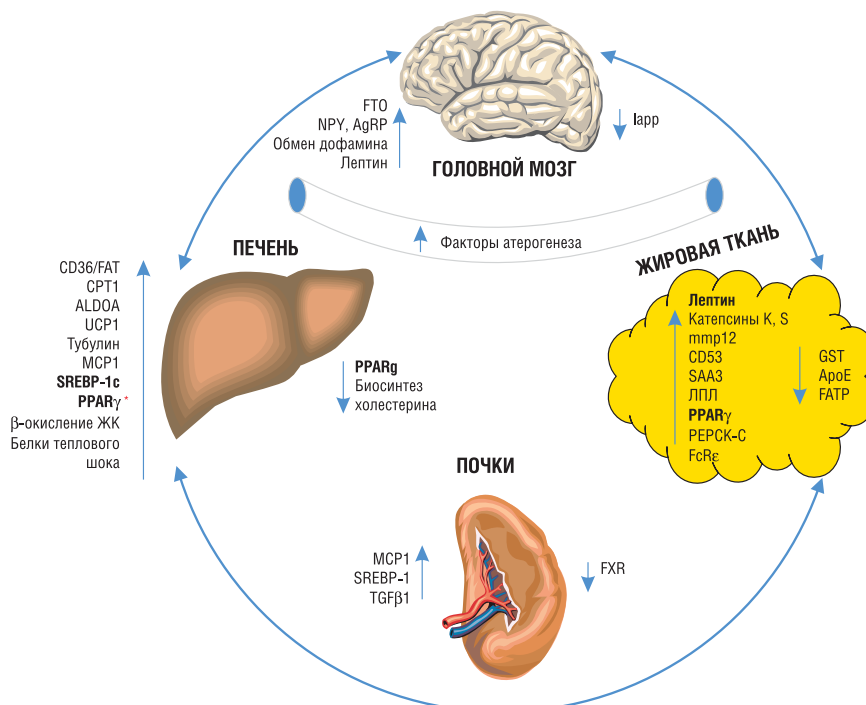


Рис. Основные транскриптомные эффекты при ожирении, подтвержденные в исследованиях на *in vivo* моделях у животных

Примечание. ↑ — усиление экспрессии мРНК; ↓ — подавление экспрессии; * — на нокаутных *in vivo* моделях; FcRε — рецептор Fc-фрагментов IgE антител, ЖК — жирные кислоты. Остальные обозначения в тексте статьи.

Проблемы полнотранскриптомных исследований

Помимо своих очевидных преимуществ, метод полнотранскриптомного профилирования имеет ряд трудностей и ограничений. В отличие от структуры самих генов, их транскриптом зависит от типа клеток и их окружения, что определяет различия, получаемые в разных работах на различных органах и тканях [74]. Отсутствуют стандартизованные единицы для измерения генной экспрессии; данные обычно представляются как относительные (в виде кратности изменения эффектов по отношению к так называемым реперным генам, уровень экспрессии которых условно рассматривается в качестве биологической константы). В клинических условиях отсутствуют данные о норме экспрессии, что затрудняет оценку изменений в условиях патологии [75]. Множество данных было получено с использованием несоответствующих экспериментальных платформ, чипов и биоинформатических методов [76]. Значимость при ожирении ряда генов, выявленная в полнотранскриптомных исследованиях, не воспроизвелась при повторении этих работ другими авторами, и не была подтверждена количественными методами, например методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [77]. Следует учитывать также источники ошибок и артефактов, связанных с отбором проб, их хранением, загрязнением посторонним генетическим материалом и т.д.

Заключение

Современные методы транскриптомики, включая технологии количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и ДНК-микрочипов, позволили по-новому подойти к поиску чувствительных молекулярных маркеров ожирения. Профили дифференциальной экспрессии генов являются во многом органом- и тканеспецифичными для жировой ткани, печени, головного мозга и других органов и тканей, а также могут существенно различаться на *in vivo* моделях животных с генетически обусловленным и индуцированным рациональным ожирением. Вместе с тем отмечается согласованная регуляция в органах и тканях экспрессии обширных групп генов, связанных с липидным, холестериновым и углеводным обменом, синтезом и циркуляцией нейромедиаторов дофамина и серотонина, пептидных гормонов, цитокинов, являющихся индукторами системного воспаления. Это свидетельствует о наличии регуляторных контуров, отвечающих за направленные сдвиги в сложном ансамбле биохимических процессов, участвующих в увеличении жировой ткани, вызванном алиментарным дисбалансом, генетическими дефектами либо сочетанием этих факторов.

Результаты транскриптомных исследований могут использоваться в доклинических испытаниях новых лекарственных средств и методов диетической коррекции ожирения на *in vivo* моделях, а также в поиске клинических предикторов и маркеров метаболических нарушений у больных, получающих персонализированную терапию.

Основной проблемой транскриптомных исследований на *in vivo* моделях является часто наблюдаемая несогласованность между данными, полученными при полнотранскриптомном профилировании, и результатами количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией экспрессии отдельных кандидатных генов, а также метаболомных и протеомных исследований. Выявление и устранение причин таких расхождений может стать одним из перспективных направлений совершенствования транскриптомных исследований.

Важным фактором, сдерживающим применение методов транскриптомики в клинической диагностике, является относительно малая доступность образцов органов и тканей (печень, поджелудочная железа, бурая жировая ткань и др.). Следствием этого является фрагментарность данных транскриптомного исследования у больных с алиментарным ожирением. Возможным путем устранения пробелов в данной области могла бы быть разработка методов оценки дифференциальной экспрессии генов в более доступных для исследования биосубстратах, например различных субпопуляциях лейкоцитов периферической крови, с последующим корреляционным анализом цитокинового и адипокинового профиля плазмы крови, однако исследования в данном направлении в доступной литературе крайне немногочисленны либо отсутствуют.

177

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-16-01043 «Поиск эффекторных звеньев метаболизма, регулируемых алиментарными факторами при ожирении, для разработки инновационных специализированных пищевых продуктов».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378(9793):804–814. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60813-1.
2. Imes CC, Burke LE. The obesity epidemic: the United States as a cautionary tale for the rest of the world. *Curr Epidemiol Rep*. 2014;1(2):82–88. doi: 10.1007/s40471-014-0012-6.
3. Лапик И.А., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., и др. Современные тенденции развития нутригеномики ожирения // *Вопросы питания*. — 2016. — Т.85. — №6 — С. 6–13. [Lapik IA, Gapparova KM, Chehonina JG, et al. Current trends in nutrigenomics of obesity. *Problems of nutrition*. 2016;85(6):6–13. (In Russ).]
4. who.int [Internet]. Global Health Observatory (GHO) data. World Health Statistics 2012 [cited 2018 May 29]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/.

5. Jahangir E, De Schutter A, Lavie CJ. The relationship between obesity and coronary artery disease. *Transl Res*. 2014;164(4):336–344. doi: 10.1016/j.trsl.2014.03.010.
6. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218–1240. doi: 10.3390/nu5041218.
7. Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523–1529. doi: 10.1001/jama.282.16.1523.
8. Hjelmborg JV, Fagnani C, Silventoinen K. Genetic influences on growth traits of BMI: a longitudinal study of adult twins. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(4):847–852. doi: 10.1038/oby.2007.135.
9. Kim Y, Park T. DNA microarrays to define and search for genes associated with obesity. *Biotechnol J*. 2010;5(1):99–112. doi: 10.1002/biot.200900228.
10. Cagney G, Park S, Chung C, et al. Human tissue profiling with multidimensional protein identification technology. *J Proteome Res*. 2005;4(5):1757–1767. doi: 10.1021/pr0500354.
11. Aitman TJ, Glazier AM, Wallace CA, et al. Identification of Cd36(Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nat Genet*. 1999;21(1):76–83. doi: 10.1038/5013.
12. Jiang Y, Harlocker SL, Molesh DA, et al. Discovery of differentially expressed genes in human breast cancer using subtracted cDNA libraries and cDNA microarrays. *Oncogene*. 2002;21(14):2270–2282. doi: 10.1038/sj.onc.1205278.
13. Moreno-Aliaga MJ, Marti A, Garcia-Foncillas J, Alfredo Martinez J. DNA hybridization arrays: a powerful technology for nutritional and obesity research. *Br J Nutr*. 2001;86(2):119–122. doi: 10.1079/BJN2001410.
14. Brown PO, Hartwell L. Genomics and human disease. Variations on variation. *Nat Genet*. 1998;18:91–93. doi: 10.1038/ng0298-91.
15. DeRisi J, Penland L, Brown PO, et al. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. *Nat Genet*. 1996;14(4):457–460. doi: 10.1038/ng1296-457.
16. Soukas A, Cohen P, Socci ND, Friedman JM. Leptin specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev*. 2000;14(8):963–980.
17. Maebuchi M, Machidori M, Urade R, et al. Low resistin levels in adipose tissues and serum in high-fat fed mice and genetically obese mice: development of an ELISA system for quantification of resistin. *Arch Biochem Biophys*. 2003;416(2):164–170. doi: 10.1016/S0003-9861(03)00279-0.
18. Nadler ST, Stoehr JP, Schueler KL, et al. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(21):11371–11376. doi: 10.1073/pnas.97.21.11371.
19. Deng X, Elam MB, Wilcox HG, et al. Dietary olive oil and menhaden oil mitigate induction of lipogenesis in hyperinsulinemic corpulent JCR:LA-cp rats: microarray analysis of lipid-related gene expression. *Endocrinology*. 2004;145(12):5847–5861. doi: 10.1210/en.2004-0371.
20. Yang X, Schadt EE, Wang S, et al. Tissue-specific expression and regulation of sexually dimorphic genes in mice. *Genome Res*. 2006;16(8):995–1004. doi: 10.1101/gr.5217506.
21. Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Diez-Caballero A, et al. Gene expression profile of omental adipose tissue in human obesity. *FASEB J*. 2004;18(1):215–217. doi: 10.1096/fj.03-0591fje.
22. Lee YH, Nair S, Rousseau E, et al. Microarray profiling of isolated abdominal subcutaneous adipocytes from obese vs non-obese Pima Indians: increased expression of inflammation-related genes. *Diabetologia*. 2005;48(9):1776–1783. doi: 10.1007/s00125-005-1867-3.
23. Marrades MP, Milagro FI, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Differential expression of aquaporin 7 in adipose tissue of lean and obese high fat consumers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339(3):785–789. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.11.080.
24. Younossi ZM, Gorreta F, Ong JP, et al. Hepatic gene expression in patients with obesity-related nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2005;25(4):760–771. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01117.x.
25. Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet*. 2000;25(1):25–29. doi: 10.1038/75556.
26. Henegar C, Tordjman J, Achard V, et al. Adipose tissue transcriptional signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol*. 2008;9(1):R14. doi: 10.1186/gb-2008-9-1-r14.
27. Kuboy, Kaidzu S, Nakajima I, et al. Organization of extracellular matrix components during differentiation of adipocytes in long-term culture. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2000;36(1):38–44. doi: 10.1290/1071-2690(2000)036<0038:OOEMCD>2.0.CO;2.
28. Han J, Luo T, Gu Y, et al. Cathepsin K regulates adipocyte differentiation: possible involvement of type I collagen degradation. *Endocr J*. 2009;56(1):55–63. doi: 10.1507/endocrj.k08e-143.
29. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. *PLoS Med*. 2006;3(6):e287. doi: 10.1371/journal.pmed.0030287.
30. Taleb S, Lacasa D, Bastard JP, et al. Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis. *FASEB J*. 2005;19(11):1540–1542. doi: 10.1371/journal.pmed.003028710.1096/fj.05-3673fje.
31. Huang ZH, Luque RM, Kineman RD, Mazzone T. Nutritional regulation of adipose tissue apolipoprotein E expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(1):E203–E209. doi: 10.1152/ajpendo.00118.2007.
32. Forest C, Tordjman J, Glorian M, et al. Fatty acid recycling in adipocytes: a role for glyceroneogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 6):1125–1129. doi: 10.1042/bst0311125.
33. Winnier DA, Fourcaudot M, Norton L, et al. Transcriptomic identification of ADH1B as a novel candidate gene for obesity and insulin resistance in human adipose tissue in Mexican Americans from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *PLoS One*. 2015;10(4):e0119941. doi: 10.1371/journal.pone.0119941.
34. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Henson DA, et al. Immune response to obesity and moderate weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(4):353–360.
35. Lee JH, Han KD, Jung HM, et al. Association between obesity, abdominal obesity, and adiposity and the prevalence of atopic dermatitis in young Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2010. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(2):107–114. doi: 10.4168/air.2016.8.2.107.
36. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9850–9855. doi: 10.1074/jbc.M210811200.
37. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3015–3025. doi: 10.1172/JCI28898.
38. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med*. 2009;15(7):774–780. doi: 10.1038/nm.1987.
39. Kim JK. Fat uses a TOLL-road to connect inflammation and diabetes. *Cell Metab*. 2006;4(6):417–419. doi: 10.1016/j.cmet.2006.11.008.
40. Jain N, Zhang T, Kee WH, et al. Protein kinase C delta associates with and phosphorylates Stat3 in an interleukin-6-dependent manner. *J Biol Chem*. 1999;274(34):24392–24400. doi: 10.1074/jbc.274.34.24392.
41. Widberg CH, Newell FS, Bachmann AW, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 is a key regulator of early adipogenic events in human preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(1):e121–e131. doi: 10.1152/ajpendo.90602.2008.

42. Nobrega MA. TCF7L2 and glucose metabolism: time to look beyond the pancreas. *Diabetes*. 2013;62(3):706–708. doi: 10.2337/db12-1418.
43. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4473–4488. doi: 10.1172/JCI175276.
44. Van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(6):784–793. doi: 10.1038/ijo.2013.162.
45. Ferrante AW, Thearle M, Liao T, Leibel RL. Effects of leptin deficiency and short-term repletion on hepatic gene expression in genetically obese mice. *Diabetes*. 2001;50(10):2268–2278. doi: 10.2337/diabetes.50.10.2268.
46. Liang CP, Tall AR. Transcriptional profiling reveals global defects in energy metabolism, lipoprotein, and bile acid synthesis and transport with reversal by leptin treatment in ob/ob mouse liver. *J Biol Chem*. 2001;276(52):49066–49076. doi: 10.1074/jbc.M107250200.
47. Kim S, Sohn I, Ahn JI, et al. Hepatic gene expression profiles in a long-term high-fat diet-induced obesity mouse model. *Gene*. 2004;340(1):99–109. doi: 10.1016/j.gene.2004.06.015.
48. Inoue M, Ohtake T, Motomura W, et al. Increased expression of PPAR-gamma in high fat diet-induced liver steatosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336(1):215–222. doi: 10.1111/acer.13049.
49. Patsouris D, Reddy JK, Muller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the effects of high-fat diet on hepatic gene expression. *Endocrinology*. 2006;147(3):1508–1516. doi: 10.1210/en.2005–1132.
50. Yang RL, Li W, Shi YH, Le GW. Lipoic acid prevents high-fat diet-induced dyslipidemia and oxidative stress: a microarray analysis. *Nutrition*. 2008;24(6):582–588. doi: 10.1016/j.nut.2008.02.002.
51. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343(6257):425–430. doi: 10.1038/343425a0.
52. Ishii T, Itoh K, Takahashi S, et al. Transcription factor Nrf2 coordinately regulates a group of oxidative stress-inducible genes in macrophages. *J Biol Chem*. 2000;275(21):16023–16029. doi: 10.1074/jbc.275.21.16023.
53. Cortez-Pinto H, Machado MV. Uncoupling proteins and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2009;50(5):857–860. doi: 10.1016/j.jhep.2009.02.019.
54. Апрытин С.А., Трусов Н.В., Балакина А.С., и др. Изменение транскриптомного профиля печени крыс линии Wistar при экспериментальной алиментарной гиперлипидемии / Всероссийская конференция с международным участием «Профилактическая медицина — 2016»; Ноябрь 15–16, 2016; Санкт-Петербург. — С. 34–39. [Apyratin SA, Trusov NV, Balakina AS, et al. Changes in the transcriptomal profile of the liver of Wistar rats with experimental alimentary hyperlipidemia. (Conference proceedings) All-Russian Conference with International Participation «Preventive Medicine-2016»; 2016 nov 15–16; St. Petersburg. pp. 34–39. (In Russ).]
55. Апрытин С.А., Трусов Н.В., Горбачев А.Ю., и др. Анализ полнотранскриптомного профиля печени мышей линии C57Black/6j при экспериментальной алиментарной гиперлипидемии / Всероссийская конференция с международным участием «Профилактическая медицина — 2017»; Декабрь 6–7, 2017; Москва. — С. 49–55. [Apyratin SA, Trusov NV, Gorbachev AYU, et al. Analysis of the full transcriptome profile of the liver of C57Black/6j mice in experimental alimentary hyperlipidemia. (Conference proceedings) All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Preventive Medicine-2017»; 2017 dec 06–07; St. Petersburg. pp. 49–55. (In Russ).]
56. Glasstras SJ, Wong MG, Chen H, et al. FXR expression is associated with dysregulated glucose and lipid levels in the offspring kidney induced by maternal obesity. *Nutr Metab*. 2015;12:40. doi: 10.1186/s12986-015-0032-3.
57. Kolehmainen M, Vidal H, Alhava E, Uusitupa MI. Sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c) expression in human obesity. *Obes Res*. 2001;9(11):706–712. doi: 10.1038/oby.2001.95.
58. Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1408–1418. doi: 10.1172/JCI200421025.
59. Denhez B, Lizotte F, Guimond M-O, et al. Increased SHP-1 protein expression by high glucose levels reduces nephrin phosphorylation in podocytes. *J Biol Chem*. 2015;290(1):350–358. doi: 10.1074/jbc.M114.612721.
60. Gopinath B, Subramanian I, Flood VM, et al. Relationship between breast-feeding and adiposity in infants and preschool children. *Public Health Nutr*. 2012;15(9):1639–1644. doi: 10.1017/S1368980011003569.
61. Jenkins NT, Padilla J, Thorne P K, et al. Transcriptome-wide RNA sequencing analysis of rat skeletal muscle feed arteries. I. Impact of obesity. *J Appl Physiol*. 2014;116(8):1017–1032. doi: 10.1152/jap-physiol.01233.2013.
62. Ghosh S, Dent R, Harper M-E, et al. Gene expression profiling in whole blood identifies distinct biological pathways associated with obesity. *BMC Med Genomics*. 2010;3:56. doi: 10.1186/1755-8794-3-56.
63. Levian C, Ruiz E, Yang X. The pathogenesis of obesity from a genomic and systems biology perspective. *Yale J Biol Med*. 2014;87(2):113–126.
64. McMurray F, Church CD, Larder R, et al. Adult onset global loss of the *Fto* gene alters body composition and metabolism in the mouse. *PLoS Genet*. 2013;9(1):e1003166. doi: 10.1371/journal.pgen.1003166.
65. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, et al. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue reactivity. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3539–3551. doi: 10.1172/JCI144403.
66. Edlow AG, Guedj F, Pennings JL, et al. Males are from Mars, females are from Venus: sex-specific fetal brain gene expression signatures in a mouse model of maternal diet-induced obesity. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):623e1–623e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.054.
67. Kruger C, Kumar KG, Mynatt RL, et al. Brain transcriptional responses to high-fat diet in acads-deficient mice reveal energy sensing pathways. *PLoS One*. 2012;7(8):e41709. doi: 10.1371/journal.pone.0041709.
68. Watanabe H, Nakano T, Saito R, et al. Serotonin improves high fat diet induced obesity in mice. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147143. doi: 10.1371/journal.pone.0147143.
69. Namkung J, Kim H, Park S. Peripheral serotonin: a new player in systemic energy homeostasis. *Mol Cells*. 2015;38(12):1023–1028. doi: 10.14348/molcells.2015.0258.
70. Vucetic Z, Carlin J, Totoki K, Reyes TM. Epigenetic dysregulation of the dopamine system in diet induced obesity. *J Neurochem*. 2012;120(6):891–898. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07649.x.
71. Lee AK, Mojtahed-Jaberi M, Kyriakou T, et al. Effect of high-fat feeding on expression of genes controlling availability of dopamine in mouse hypothalamus. *Nutrition*. 2010;26(4):411–422. doi: 10.1016/j.nut.2009.05.007.
72. Li Y, South T, Han M, et al. High-fat diet decreases tyrosine hydroxylase mRNA expression irrespective of obesity susceptibility in mice. *Brain Res*. 2009;1268:181–189. doi: 10.1016/j.brainres.2009.02.075.
73. Li Z, Kelly L, Heiman M, et al. Hypothalamic amylin acts in concert with leptin to regulate food intake. *Cell Metab*. 2015;22(6):1059–1067. doi: 10.1016/j.cmet.2015.10.012.
74. Kumar MS, Priyanka J, Prashant M. Microarray evidences the role of pathologic adipose tissue in insulin resistance and their clinical implications. *J Obes*. 2011;2011:587495. doi: 10.1155/2011/587495.

75. Gresham D, Dunham MJ, Botstein D. Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nature Rev Genet.* 2008;9(4):291–302. doi: 10.1038/nrg2335.
76. MAQC Consortium, Shi L, Reid LH, et al. The microarray quality control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nat Biotechnol.* 2006;24(9):1151–1161. doi: 10.1038/nbt1239.
77. Miklos GL, Maleszka R. Microarray reality checks in the context of a complex disease. *Nature Biotechnol.* 2004;22(5):615–621. doi: 10.1038/nbt965.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гмошинский Иван Всеволодович [*Ivan V. Gmshinski*, PhD], доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 109240, Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14, **тел.:** +7 (495) 698-53-71, **e-mail:** gmosh@ion.ru, **SPIN-код:** 4501-9387, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>

Апрытин Сергей Алексеевич [*Sergey A. Apryatin*, PhD], кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, **тел.:** +7 (495) 698-53-92, **e-mail:** apryatin@mail.ru, **SPIN-код:** 4250-2758, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6543-7495>

Шарафетдинов Хайдер Хамзьярович [*Khayder' Kh. Sharafetdinov*, MD, PhD, Professor], доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением обмена веществ Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21, **тел.:** +7 (499) 794-35-16, **e-mail:** sharafandr@mail.ru, **SPIN-код:** 1236-8210, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>

Никитюк Дмитрий Борисович [*Dmitriy B. Nikityuk*, MD, PhD, Professor], доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий лабораторией спортивной антропологии и нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, **тел.:** +7 (495) 698-53-60, **e-mail:** dimitrynik@mail.ru, **SPIN-код:** 1236-8210, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>

Тутельян Виктор Александрович [*Victor A. Tutelyan*, MD, PhD, Professor], доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией энзимологии питания, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, **тел.:** +7 (495) 698-53-46, **e-mail:** tutelyan@ion.ru, **SPIN-код:** 5789-3980, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>