

НЕКОТОРЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ К ОБОСНОВАНИЮ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА В ПРОВЕДЕНИИ РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Тхакушинов Р.А.^{1,3}, Лысенков С.П.^{1,3}, Корчажкина Н.Б.²

¹ФБГОУ ВО «Майкопский технологический университет», Майкоп, e-mail: rustem.01@yandex.ru;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, e-mail: kaffizio@gmail.com;

³Общество с ограниченной ответственностью «Центр Здоровье», Майкоп, e-mail: sergeyprofff@yandex.ru

Исследованы полиморфные варианты генов рецептора лептина LEPR, гена ожирения FTO у лиц с избыточной массой тела, ожирением разной степени выраженности в связи с отдельными молекулярными и генетическими маркерами до и после проведения разгрузочно-диетической терапии. Установлено, что 23525T аллель гена FTO ассоциированы с ожирением 3 степени и метаболическим синдромом. Генотип TT достоверно коррелировал с весом, индексом массы тела, жировой массой, окружностью бедер. Оздоровительный курс, включающий гипокалорийное питание, очищение кишечника, сауну, физическую нагрузку и др., приводит у части пациентов-женщин к реверсии полиморфизма A23525T гена FTO. Наличие или отсутствие этого феномена не отражалось на эффективности оздоровительных мероприятий. После РДТ установлена прямая достоверная корреляционная связь между лептином и уровнем инсулина, однако до проведения РДТ такая связь не определялась. Сочетание более низкого сосудистого сопротивления и более высокого сердечного выброса у лиц с генотипом T23525T можно расценивать как энергетически нерациональный вариант. Этот же генотип ассоциирован с более худшими морфофизиологическими параметрами. Изменения липидного спектра также оказались зависимы от генотипа гена FTO. Носители генотипа TT в меньшей мере теряли висцеральный жир, но в большей мышечную массу. У этих же пациентов отмечено значительное снижение ЛПВП, в то время как выраженное снижение уровня триглицеридов отмечено у носителей AT генотипа.

Ключевые слова: ожирение, разгрузочно-диетическая терапия, лептин, инсулин, ген FTO, полиморфизм, ген LEPR, гемодинамика.

SOME METABOLIC AND GENETIC CRITERIA TO THE RATIONALE OF THE PERSONIFIED APPROACH IN CONDUCTING DISTRIBUTION-DIETARY THERAPY

Tkhakushinov R.A.^{1,3}, Lysenkov S.P.^{1,3}, Korchazhkina N.B.²

¹FSBEI HE "Maikop State Technological University", Maikop, e-mail: rustem.01@yandex.ru;

²FSBI AVE "Central State Medical Academy" of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, e-mail: kaffizio@gmail.com;

³Limited Liability Company "Health Center", Maikop, e-mail: sergeyprofff@yandex.ru

Polymorphic variants of leptin receptor genes LEPR, FTO gene, which have obese individuals with various degrees of severity due to individual molecular and genetic markers before and after the discharge-diet therapy, have been investigated. It was found that the 23525T allele of the FTO gene is associated with type 3 obesity and metabolic syndrome. TT genotype is significantly correlated with weight, body mass index, fat mass, and thigh circumference. A healthy course, including hypocaloric nutrition, bowel cleansing, sauna, exercise, etc., leads some women to reverse the A23525T polymorphism of the FTO gene. The presence or absence of this phenomenon did not affect the effectiveness of recreational activities. After RTD, a direct, reliable correlation between leptin and insulin level was established, however, prior to the RDT, such a relationship was not determined. The combination of lower vascular resistance and a higher cardiac output in individuals with the T23525T genotype can be regarded as an energetically non-rational option. The same genotype is associated with worse morphophysiological parameters. Changes in the lipid spectrum also turned out to be dependent on the genotype of the FTO gene. Carriers of the TT genotype lost visceral fat to a lesser extent, but they lost muscle mass to a greater extent. The same patients showed a significant decrease in HDL, while a marked decrease in the level of triglycerides was noted in carriers of the genotype AT.

Keywords: obesity, unloading-dietary therapy, leptin, insulin, FTO gene, polymorphism, LEPR gene, hemodynamics.

Избыточная масса тела, по данным ВОЗ, является одним из главных факторов риска

развития сахарного диабета 2 типа, эндокринных нарушений, сердечно-сосудистых, онкологических и других неинфекционных заболеваний (НИЗ), ежегодные потери от которых составляют около 36 миллионов человек (63% случаев). Преждевременно (до 50 лет) умирают более 14 миллионов, и при сохранении существующих тенденций, по прогнозам экспертов ВОЗ, к 2030 г. НИЗ, принимающие характер пандемий, будут ежегодно уносить 52 миллиона человеческих жизней [1].

Ген FTO (fat mass and obesity associated, A23525T, rs9939609) влияет на метаболизм в целом. Белковый продукт гена FTO экспрессируется преимущественно в гипоталамусе, ответственном за энергетический обмен. Уровень экспрессии гена FTO в аркообразном ядре регулируется посредством процессов, ответственных за чувства насыщения и голода. У жителей России, по данным Батурина А.К. с соавторами, отмечена выраженная ассоциация A23525T аллелей первого интрона гена FTO с увеличением ИМТ, жировой массы, отсутствием чувства насыщения и склонностью к ожирению (OR= 1,5-2). Носительство гомозиготного A23525A генотипа в 2,4 раза повышает риск развития ожирения [2].

Несмотря на выявленные корреляционные связи rs9939609 с избыточной массой тела и функциональными параметрами, практически не исследовано влияние мутации данного гена на коррекцию массы тела путем моделирования пищевого поведения. В ряде зарубежных работ получены неоднозначные результаты влияния минорной аллели rs9939609 SNP на процесс снижения массы при изменении питания и физической активности. Так как в России аналогичные работы не проведены, экспериментальное подтверждение влияния диеты и физической нагрузки на эффективность снижения ИМТ в зависимости от носительства аллельных вариантов и генотипов rs9939609 позволит выявить молекулярно-генетические механизмы, влияющие на предрасположенность к ожирению.

Цель исследования: выявить реакции различных систем организма на ограничение калорийности питания в зависимости от генно-молекулярных особенностей пациентов с целью персонифицированного подхода.

Контингент обследованных лиц. Контрольная группа представлена неродственными донорами (n=32) в среднем возрасте, без наследственной отягощенности и клинических проявлений хронических заболеваний, что подтверждено базой данных Адыгейской республиканской станции переливания крови. Вторую группу составили (n=84) пациенты клиники ООО «Центр Здоровье» (г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия), также в среднем возрасте, с избыточной массой тела (ИМТ), I, II, III степенями ожирения и сопутствующими хроническими неинфекционными заболеваниями. Обе обследованные группы были представлены жителями Северо-Кавказского региона.

Методы исследования. Комплексное обследование включало: измерение

антропометрических данных, основных гемодинамических показателей методом компьютерной осциллометрии («Глобус», Россия) и стандартные биохимические показатели крови (общего холестерина, липопротеидов высокой, низкой, триглицеридов). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по методике Кетле. Количественную оценку мышечной, жировой массы тела на протяжении всего цикла РДТ проводили с помощью приборов Tanita (Japan) и DDFAO (France).

Корректировка веса в результате разгрузочно-диетической терапии (РДТ) осуществлялась на протяжении 19-21 дней, включая голодание с обязательным ежедневным употреблением не менее 1,5-2 литров воды, ходьбу с постоянным увеличением дистанции с 3 до 6 км. Комплекс оздоровительных процедур включал: очистительные клизмы или гидроколонотерапию (2-3 раза в неделю); лазеро- и биорезонансную терапию, массаж, теплый душ (2-3 раза в день). Геномная ДНК обследованных лиц выделена из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Россия). Чистота образцов ДНК тестирована на спектрофотометре NanoDrop 2000c (Termo Scientific, USA). Полиморфизмы гена FTO в образцах ДНК доноров и больных типированы с использованием коммерческих тест-систем НПФ «Литех» (Россия) с электрофоретической детекцией результатов на базе «Иммуногенетической лаборатории» НИИ комплексных проблем «Адыгейского государственного университета» (г. Майкоп, Россия).

Соответствие распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и сравнение частот аллельных вариантов/генотипов проводили с использованием χ^2 (хи-квадрата) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность и расчетом отношения шансов (odds-ratior или OR), 95% доверительного интервала (95% CI). Для расчета корреляционных связей использован непараметрический метод Спирмена в программе SPSS Statistics 22.0.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации с письменного информированного согласия всех участников эксперимента.

Результаты. Для подтверждения связи A23525T SNP гена FTO с избыточной массой тела, в группе больных с ожирением проведен корреляционный анализ генотипов и основных морфологических показателей.

Положительные корреляционные связи (r) средней силы установлены между гомозиготным T23525T генотипа гена FTO и некоторыми физиологическими показателями: весом, ИМТ, окружностью бедер и жировой массой, что доказывает влияние анализируемого SNP на фенотип. Следует отметить, что в сравнении с другими генотипами у носителей прогностически неблагоприятного TT варианта отмечаются самые высокие значения всех исследуемых параметров. Также установлено, что при воздействии РДТ, независимо от

генотипа, у всех обследуемых больных с ожирением наблюдается тенденция к нормализации морфологических показателей. Следовательно, носительство rs9939609 полиморфизма не препятствует коррективке массы тела при проведении РДТ.

Следует также отметить, что, несмотря на статистически значимые различия в распределении исследуемого SNP у доноров и больных с избыточной массой тела, для носителей минорного аллеля и генотипа в опубликованных исследованиях приводят весьма незначительный относительный риск (OR=1,12-2,45; CI 95%).

В данном исследовании с ожирением ассоциирован не A23525A генотип и A23525 аллель, а гомозиготный T23525T, повышающий риск развития ожирения в 2.33 раза. Выявленная особенность, на наш взгляд, может быть обусловлена этническими и географическими отличиями обследованных лиц в сравнении с другими работами. Распределение больных в зависимости от степени выраженности ожирения также подтвердило достоверную связь между rs9939609 и ожирением ($\chi^2=6,25$, $p<0,04$; $\chi^2=4,96$, $p<0,05$), кроме лиц с повышенным ИМТ. Частоты A23525 и T23525T полиморфизмов гена FTO практически не отличаются от значений, установленных для контроля (0,586:0,594 и 0,414:0,406 соответственно).

У лиц с первой степенью ожирения при сопоставлении с контролем выявлено достоверное ($\chi^2=9,64$, $p<0,008$) повышение частоты гомозиготного AA генотипа (0,542:0,250), при этом риск развития патологии увеличивается в 3.55 раза. Однако со второй и третьей степенью ожирения ассоциирован противоположный TT генотип ($\chi^2=5,27$, $p<0,05$ и $\chi^2=5,25$, $p<0,05$), повышающий риск развития ожирения соответственно в 2,55 и 4,90 раза.

Выявленная ассоциация AA генотипа гена FTO с повышенным риском патологии у лиц с первой степенью ожирения, согласно данным X. Lingwei, W. Hongyu et al. (2016), может достигаться через модификацию продукции белкового продукта FTO в аркуатном ядре гипоталамуса, влияющего на активность таких гормонов, как грелин и лептин, ответственных за аппетит, насыщение и быстрый набор жировой массы [3]. Следует отметить, что AA генотип не препятствует нормализации веса [4], что подтверждается нашими результатами. Таким образом, можно предположить, что данный механизм является адекватной физиологической реакцией на избыточное поступление липидов в организм. Тем не менее выявленная связь генотипа T23525T с более серьезными осложнениями ожирения (второй и третьей степени) является прогностически более неблагоприятной. Это обусловлено, на наш взгляд, тем, что данный вариант, возможно, приводит к снижению уровня экспрессии гена FTO и, как следствие, нарушению целого ряда физиологических и биохимических механизмов, контролирующих липидный обмен, вызывая более тяжелые формы ожирения. Примером, подтверждающим нашу гипотезу, может быть анализ влияния

FTO в формировании пищевого поведения, через сигнальный белок активатора транскрипции-3 (Stat3), играющий ключевое значение в передаче сигнала от рецептора лептина. Снижение экспрессии FTO может уменьшать активность Stat3, что приводит к нарушению передачи сигнала от рецептора лептина и, как следствие, к изменению пищевого поведения, перееданию/повышению массы тела [5-7].

Другим перспективным направлением исследований является изучение влияние rs9939609 полиморфизма гена FTO на процесс энергетического обмена в организме и снижение массы тела.

У больных - носителей гомозиготного T23525T генотипа, в отличие от других вариантов, персонифицированная диета в сочетании с адекватными физическими нагрузками в процессе РДТ сопровождалась снижением массы тела, уменьшением окружности талии, бедер и других морфологических признаков ожирения.

Однако после окончания программы РДТ положительные эффекты снижения веса в среднем на 9 кг, ИМТ - на 3%, окружности талии - на 8 см, не зависели от варианта генотипа. Таким образом, полученные данные согласуются с выводами других работ, что rs9939609 полиморфизм гена FTO не препятствует нормализации морфологических показателей.

При анализе потерь висцеральной жировой массы установлено, что наименьшая потеря была характерна для носителей генотипа ТТ. Более того, у этих пациентов снижение показателя висцерального жира до и после проведения РДТ оказалось не достоверным. Однако исходные показатели содержания висцерального жира у обладателей ТТ генотипа оказались достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у носителей других генотипов. Потеря массы тела у представителей ТТ генотипа происходила за счет потери преимущественно мышечной массы (в среднем 4,7 кг). Аналогичные изменения отмечены и у носителей АТ генотипа (4,5 кг). Это обстоятельство вносит существенную коррективу в программу снижения веса. В частности, в программы оздоровления необходимо включать силовые нагрузки на различные группы мышц с целью сохранения их физиологической активности и массы.

Снижение массы тела за счет потери мышечной массы сопровождалось достоверным ($p < 0,001$) снижением уровня общего холестерина у носителей ТТ генотипа; у пациентов с АТ генотипом не отмечено изменений, а у носителей АТ генотипа, напротив, отмечено повышение концентрации общего холестерина ($p < 0,001$). На фоне этих изменений у носителей разных генотипов однонаправленно возрастала фракция ЛПНП ($p < 0,001$). Что касается ЛПВП, то у представителей генотипа АТ они не изменялись, а у пациентов с АА и ТТ генотипом концентрация уменьшилась ($p < 0,001$). Важно отметить, что снижение этих показателей находилось в пределах физиологической нормы: у носителей генотипа АА до $1,33 \pm 0,13$ ммоль/л, а у носителей ТТ генотипа до $1,18 \pm 0,06$ ммоль/л. Наиболее значительное

и достоверное снижение ЛПВП отмечено у пациентов с ТТ генотипом.

Курс РДТ сопровождался достоверным снижением уровня триглицеридов ($p < 0,002-0,001$) у всех обследуемых пациентов, но наиболее выраженное снижение отмечено у носителей АТ генотипа. Промежуточное положение занимают пациенты с ТТ генотипом.

Следовательно, носители ТТ генотипа имели более высокую предрасположенность к набору лишней массы в процессе жизнедеятельности. Курсы РДТ оказались эффективными в плане потери веса, однако у представителей ТТ генотипа потеря массы происходила преимущественно за счет мышечной массы, в то время как потеря массы висцерального жира оказалась минимальной. Эти изменения в составе тела нельзя назвать благоприятными, и они требуют соответствующих корректировок. Значительное снижение уровня ЛПВП у лиц с генотипом ТТ можно трактовать как неблагоприятную реакцию метаболического звена, хотя при этом концентрация общего холестерина и триглицеридов у этих пациентов закономерно снижалась.

Полученные результаты позволяют считать, что потеря массы тела при ограничении калорийности питания сопровождается различными реакциями молекулярных и генетических систем, направленность которых зависит от генотипа гена FTO. Этот факт диктует необходимость персонального подхода к назначению РДТ в зависимости от генотипа.

Кроме того, установлено, что в результате воздействия РДТ у 21 из 79 (26.58%) женщин произошло изменение генотипа rs9939609. Необходимо отметить, что в 28.5% случаев доминировали процессы, связанные с переходом A23525T и T23525T генотипов в гомозиготный A23525A вариант, при котором происходит замена (трансерсия) пиримидинового основания А (нормального или дикого аллеля) на пуриновое – Т (ассоциированное с ожирением). Следует отметить, что количество переходов в группы с прогностически более благоприятными генотипами составляет 61.90% от общего числа случаев трансерсий. Установлена достоверная положительная корреляционная зависимость средней силы между возрастом и сочетанными генотипами гена FTO.

Возможности влияния голодания на метаболические процессы в живых организмах исследованы в основополагающих модельных экспериментах, проведенных на грызунах и обезьянах (V.D. Longo et al., 2010-2016). При этом отмечено, что гипокалорийная диета способствует нормализации физиологических показателей организма и репарации ДНК, увеличивает скорость элиминации поврежденных клеток посредством апоптоза/усиления аутофагии и защиты от токсических соединений. V.D. Longo et al. (2010-2016) предполагают, что результаты, полученные на животных моделях, аналогичны процессам голодания у людей [8; 9]. Многие из эффектов гипокалорийной диеты, по мнению авторов,

осуществляются посредством эпигенетической регуляции экспрессии генов, ответственных за репарацию ДНК, однако механизмы реверсии мутированного гена еще не изучены.

Таким образом, результаты нашего исследования и модельные эксперименты *in vivo* V.D. Longo et al. (2010-2016) подтверждают возможное влияние РДТ, как вариант гипокалорийной диеты, на структуру генов. Действительно, в нашем исследовании выявлена трансверсия rs9939609 SNP гена FTO.

Известно, что полиморфизмы, определяющие лептин-связывающие функции рецептора, могут быть ассоциированы с индексом массы тела и способствовать развитию ожирения [10].

Результаты исследований по ассоциации Gln223Arg полиморфизмов гена LEPR с различными компонентами метаболического синдрома противоречивы. Показана взаимосвязь 223Arg аллеля с абдоминальным ожирением, гипергликемией и гиперинсулинемией, дислипидемией, повышением уровней АД и лептина.

В ряде работ, включая метаанализы, не подтверждается ассоциация Gln223Arg полиморфизмов с ожирением, ИМТ, объемом талии и СД 2 типа [11; 12]. Более убедительные данные получены в крупномасштабном исследовании Tiago Pereira B. et al.: при обследовании 4193 больных (1911 женщин и 2282 мужчины среднего возраста) не установлена достоверная ассоциация Arg223Gln полиморфизмов гена LEPR (rs1137101) с ИМТ [13].

Потеря массы тела в пределах 9-11 кг за время проведения РДТ могла существенно сказаться на уровне лептина. Исследование этого параметра показало, что концентрация лептина по мере потери веса значительно снижалась. Важно отметить, что это снижение происходило одновременно со снижением уровня инсулина. Проведенный корреляционный анализ выявил прямую корреляционную зависимость между уровнем лептина и уровнем инсулина после проведения разгрузочно-диетической терапии. Однако до проведения РДТ такой связи выявить не удалось, хотя концентрации инсулина и лептина были значительно повышены.

Несмотря на утверждение о роли полиморфных вариантов некоторых генов в развитии ИМТ и ожирении, у обследованных пациентов, нами не установлена ассоциация SNP генов рецептора лептина.

Анализ исходных показателей гемодинамики до проведения РДТ в зависимости от генотипа показал более высокие показатели систолического артериального давления у носителей генотипа A23525A по сравнению с носителями генотипа A23525T и не отличается от показателей генотипа T23525T. В условиях РДТ эта разница нивелируется. Что касается общего удельного сопротивления, то достоверно более высокие показатели отмечены у

носителей генотипа A23525A, затем A23525T, и самые низкие показатели отмечены у носителей генотипа T23525T. После РДТ эта закономерность сохранялась, хотя показатели у всех носителей всех видов генотипа становились достоверно выше. Скорость пульсовой волны до проведения РДТ оказалась выше у носителей генотипа A23525A и T23525T, чем у носителей генотипа A23525T. После проведения РДТ эти различия нивелировались. Показатели сердечного выброса до РДТ были более высокими у носителей генотипа A23525A и T23525T по сравнению с носителями генотипа A23525T. Это соотношение сохранялось и после проведения РДТ. Аналогичная ситуация прослеживалась и при сопоставлении параметров сердечного индекса.

При всех исследуемых комбинациях генотипов РДТ достоверно изменяла как параметры работы сердца, так и сосудистые параметры. При этом выявлено, что изменения гемодинамики происходили в большинстве случаев однонаправленно, независимо от генотипа. Так, общее удельное сопротивление достоверно увеличивалось при всех вариантах генотипа, показатели сердечного выброса и сердечного индекса достоверно уменьшались. Лишь у носителей генотипа A23525T и T23525T показатели скорости пульсовой волны оставались неизменными. Анализ характера функционирования миокарда не установил корреляционных взаимосвязей между параметрами сердечной деятельности и генотипом.

Согласно полученным данным после повторного генотипирования по A23525T гена FTO у женщин, прошедших курс РДТ, установлены отрицательные корреляционные связи между некоторыми гемодинамическими сосудистыми показателями и вариантами генотипов. Установлено, что у носителей гомозиготного T23525T варианта значения общего удельного сопротивления достоверно ниже в сравнении с другими генотипами. Независимо от генотипа, РДТ у женщин сопровождается минимизацией энергетических затрат миокарда на поддержание гемодинамики с увеличением общего удельного сопротивления и достоверным снижением скорости пульсовой волны у лиц с генотипом A23525A. Сочетание более низкого сосудистого сопротивления и более высокого сердечного выброса у лиц с генотипом T23525T можно расценивать как энергетически нерациональный вариант. Этот же генотип ассоциирован с более худшими морфофизиологическими параметрами. Наряду с этим наличие генотипа T23525T у пациентов повышает риск набора веса в процессе жизнедеятельности, а при проведении РДТ уменьшает эффективность потери жировой массы. При этом общая потеря массы за счет других компонентов состава тела сравнима с носителями других генотипов.

Выводы. В качестве критериев для разработки индивидуальной программы проведения РДТ рекомендуется учитывать генотип гена FTO, в частности полиморфизм rs 9939609, пол, возраст, динамику потери компонентов тела. Учет этих параметров призван

оптимизировать программу оздоровления, исключить неблагоприятные последствия на генно-молекулярные механизмы.

Список литературы

1. World health organization «Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020». [Электронный ресурс] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/5/9789244506233_rus.Pdf (дата обращения: 15.10.2018).
2. Батурин А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Изучение полиморфизма генов при ожирении у жителей России // РМЖ. 2015. №0. С. 7.
3. L. Xiang, H. Wu, A. Pan, B. Patel, G. Xiang, L. Qi, R. C. Kaplan, F. Hu, J. Wylie-Rosett, Q. Qi. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Clinical Nutrition. 2016. vol. 103. P. 1-9.
4. Livingstone K.M., Celis-Morales C., Navas-Carretero S., San-Cristobal R., O'Donovan C.B., Forster H., Woolhead C., Marsaux C.F.M., Macready A.L., Fallaize R., Kolossa S., Tsirigoti L., Lambrinou C.P., Moschonis G., Godlewska M., Surwillo A., Drevon C.A, Manios Y., Traczyk I., Gibney E.R., Brennan L., Walsh M.C., Lovegrove J.A., Alfredo Martinez J., Saris W.H., Daniel H., Gibney M., Mathers J.C. Profile of European adults interested in internet-based personalised nutrition: the Food4Me study. European Journal of Nutrition. 2016. vol. 55. no 2. P. 759-769.
5. Tung Y-CL., Ayuso E., Shan X, Bosch F, O'Rahilly S, Coll AP, Yeo GS. Hypothalamic-Specific Manipulation of Fto, the Ortholog of the Human Obesity Gene FTO. Affects Food Intake in Rats. PLoS ONE. 2010. vol. 5. no 1. P. 235-248.
6. Pei Wang, Feng-Jiao Yang, Hui Du, Yun-Feng Guan, Tian-Ying Xu, Xue-Wen Xu, Ding-Feng Su, Chao-Yu Miao. Involvement of leptin receptor long isoform (LepRb)-STAT3 signaling pathway in brain fat mass- and obesity-associated (FTO) downregulation during energy restriction. Molecular medicine. 2011. vol. 17. P. 523-532.
7. Bravard A., Vial G., Chauvin M-A., Rouillé Y., Bailleul B., Vidal H., Rieusset J. FTO contributes to hepatic metabolism regulation through regulation of leptin action and STAT3 signalling in liver. Cell Commun Signal. 2014. vol. 12. P. 345-354.
8. Fontana L., Kennedy B.K., Longo V.D., Seals D, Melov S. Medical research: treat ageing. Nature. 2014. vol. 511. P. 405-417.
9. Longo V.D., Antebi A., Bartke A., Barzilai N., Brown-Borg H.M., Caruso C., Curiel T.J., de Cabo R., Franceschi C., Gems D., Ingram D.K., Johnson T.E., Kennedy B.K., Kenyon C., Klein S.,

Kopchick J.J., Lepperdinger G., Madeo F., Mirisola M.G., Mitchell J.R., Passarino G., Rudolph K.L., Sedivy J.M., Shadel G.S., Sinclair D.A., Spindler S.R., Suh Y., Vijg J., Vinciguerra M., Fontana L. Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell*. 2015. vol. 14. no 4. P. 497-510.

10. Chagnon Y.C., Wilmore J.H., Borecki I.B., Gagnon J., Pérusse L., Chagnon M., Collier G.R., Leon A.S., Skinner J.S., Rao D.C., Bouchard C. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle_age Caucasian males from the HERITAGE family study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000. vol. 85. P. 29-34.

11. Bender N., Allemann N., Marek D., Vollenweider P., Waeber G., Mooser V., Egger M., Bochud M. Association between variants of the Leptin Receptor Gene (LEPR) and Overweight: A systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PLoS One*. 2011. vol. 6. P. 126-157.

12. Rustemoglu A., Sahin S., Tasliyurt T, Kutluturk F., Guven H. Relationship between obesity and Leptin (G-2548A) and Leptin receptor (668A>G (Q223R)) gene polymorphisms in Turkish population. *Endocrine Abstracts*. 2012. vol. 29. P. 1273.

13. Pereira T.V., Mingroni-Netto R.C., Yamada Y.. ADRB2 and LEPR Gene Polymorphisms: Synergistic Effects on the Risk of Obesity in Japanese. *Obesity*. 2011. vol. 19. P. 7.