

MODERN TRENDS IN OMICS-BIOTECHNOLOGIES — FROM NUTRIGENOMICS TO PERSONALISED DIETS. PART 1.

L. Kaprelyants, L. Pozhitkova, O. Velichko, M. Ochotska

Odessa National University of Technology

O. Bilyk

National University of Food Technologies

Key words:

*Omics
Transcriptomics
Proteomics and
metabolomics
Probiotics
Microbiota
Microbiom
Personalized diets*

Article history:

Received 17.10.2023
Received in revised form
01.11.2023
Accepted 17.11.2023

Corresponding author:

O. Bilyk
E-mail:
bilyklenna@gmail.com

Citation: Л. В. Капрельянц, Л. Г. Пожиткова, Т. О. Величко, М. І. Охотська, О. А. Білик (2023). Сучасні тренди в омїкс-біотехнологіях — від геноміки до персоналізованих дієт. Частина 1. *Наукові праці НУХТ*, 29(5), 166—183.
DOI: 10.24263/2225-2924-2023-29-5-16

ABSTRACT

The omics technologies of metabolomics, transcriptomics, proteomics, holo-biont, metagenomics play an increasingly important role in nutritional science. With the advent of precision nutrition and the need to understand individual responses to dietary interventions, it is necessary to explore the impact of these tools to date in human nutrition research and create functional foods and personalized diets. Metabolomics, in particular, plays a key role in the development of food intake biomarkers to improve the accuracy of dietary assessment and technologies in nutrition science and creation of new generation of function foods.

Further work is needed to realize the full potential of nutrigenomics data, biomarkers and demonstrate integration with current strategies to overcome the established limitations of self-reporting approaches and introduction of individual medicine.

Modern trends in the latest direction of creation and use of these omics technologies for the creation of health and functional food products of the new generation, personalized diets, creation of the trend of individual medicine are analyzed. Modern directions of research are outlined in general terms. The state of the current situation regarding the definition of the main biotechnological approaches and the use of modern methods of genomics and nutrigenomics is characterized, and the obtained metadata is focused on the creation of the physiological and functional ingredients, as active components in the production of functional products.

The purpose of the conducted analytical review is to use multiomic approaches, which make it possible to interpret complex biological information about the causes and state of diseases and to determine how nutrition can affect human health.

The literature search was conducted using PubMed, eLibrary, ResearchGate, ScienceDaily databases.

СУЧАСНІ ТРЕНДИ В ОМІКС-БІОТЕХНОЛОГІЯХ — ВІД ГЕНОМІКИ ДО ПЕРСОНАЛІЗОВАНИХ ДІЄТ. ЧАСТИНА 1

Л. В. Капрельянц, Л. Г. Пожіткова, Т. О. Велічко, М. І. Охотська

Одеська національна академія харчових технологій

О. А. Білик

Національний університет харчових технологій

Омічні технології метаболоміки, транскриптоміки, протеоміки, голобіонтів, метагеноміки відіграють усе більш важливу роль у науці про харчування. З появою точного харчування та необхідністю зрозуміти індивідуальні реакції на дієтичні втручання настав час дослідити вплив цих інструментів на харчування людини і створення функціональної їжі та персоналізованих дієт. Метаболоміка, зокрема, зіграла ключову роль у розробці біомаркерів споживання їжі для підвищення точності оцінки дієти та технологій у науці про харчування і створення нового покоління функціональних харчових продуктів.

Необхідна подальша робота, щоб реалізувати весь потенціал даних нутрігеноміки, біомаркерів і продемонструвати інтеграцію з поточними стратегіями для подолання встановлених обмежень підходів до самозвітності та впровадження індивідуальної медицини.

У статті проаналізовано сучасні тренди в новітньому напрямку створення і використання даних омікс-технологій для розроблення оздоровчих і функціональних харчових продуктів нового покоління, персоналізованих дієт, впровадження тренду індивідуальної медицини. У загальних рисах окреслені сучасні напрямки досліджень. Охарактеризовано стан поточної ситуації щодо визначення основних біотехнологічних підходів та використання сучасних методів геноміки і нутрігеноміки, отримані метадані сфокусовано на створенні новітніх фізіолого-функціональних інгредієнтів як активних складових у виробництві функціональних продуктів.

Метою проведеного аналітичного огляду є використання мультиомічних підходів, що надають можливість інтерпретувати складну біологічну інформацію про причини та стан захворювань і визначити, як харчування може впливати на здоров'я людини. Пошук літератури проводили в базах PubMed, eLibrary, ResearchGate, ScienceDaily.

Ключові слова: омікс-технології, нутрігеноміка, транскриптоміка, протеоміка і метаболоміка, функціональні продукти, персоналізовані дієти.

Постановка проблеми. Зростання чисельності населення, зміна клімату, виснаження ресурсів, здоров'я та харчування людей — усе це проблеми, з якими стикається світ, які створюють зростаючий тиск на наявні ресурси. Виробництво більшої кількості високоякісних і безпечних продуктів харчування на меншій площі з меншим впливом на навколишнє середовище буде одним із найбільших викликів двадцять першого століття. Досягнення омікс-технологій підтримують виробництво, сільське господарство, тваринництво та аквакультури, щоб краще впоратися з викликами (Ordovas, Ferguson, & Mathers, 2018; Fenech та ін., 2011).

Омікс-технології останнім часом набувають значної привабливості у науковій спільноті. Відомо, що дієта та харчові складові суттєво впливають на здоров'я людини, але тільки в останні роки отримано експериментальні дані про взаємодію нутрієнтів і біоактивних компонентів їжі та їх впливів, які можуть змінювати генетичні й епігенетичні події в організмі людини.

Омікс-технології є потужним інструментом, особливо в поєднанні з передовими молекулярними і селекційними методами. Технології омікс перегруповують технології, що підтримують дослідження груп біологічних молекул, зокрема генома, а також протеому, транскриптому, ліпідому та метаболому та взаємодії між молекулами, наприклад інтерактоміку, епігеноміку, і можуть включати також мікробіоміку, в якій досліджується цілісне (симбіотичне) мікробне середовище. Омікс-технології також відносяться до інтегративних колективних технологій, які використовуються в системному підході для дослідження ролей, взаємозв'язків і дій цих різних типів молекул, які часто використовуються у високопродуктивних програмах (Kruglyak, & Nickerson, 2001).

Згідно із сучасними уявленнями, людина — це складний «надорганізм», симбіотична спільнота численних еукаріотичних клітин і різних мікроорганізмів, оптимальна кількість, співвідношення, функціонування і взаємодія яких визначає міцність здоров'я. Загальна кількість соматичних і зародкових клітин цього «надорганізму» досягає 1 трильйона, мікробних клітин — понад 100 трильйонів. З хімічної точки зору тіло дорослої людини складається з 2,5 млн різних молекул, включаючи близько 1 млн різноманітних білків, 300 тис. різних ліпідів і сотень тисяч інших простих та складних сполук (Ortega-Azorin та ін., 2012).

Різні біологічні та абіотичні фактори здатні стабільно чи зворотно модифікувати ці взаємовідношення і, як наслідок, привертати до ризику виникнення та розвитку тих чи інших захворювань (Guest, Horne, Vanderhout, & El-Sohemy, 2019).

Таким чином, для комплексного вивчення цього «надорганізму» та його окремих складових в останнє десятиліття все більше використання знаходять різноманітні молекулярні омікс-технології, суттєво змінюючи наші уявлення про науки пов'язані з живою природою. Їхня відмінність від традиційних методів досліджень полягає в тому, що вони, використовуючи сучасні технологічні платформи (секвенування, мас-спектрометрія, хроматографія, біоінформаційний аналіз та інші), дають змогу отримувати інформацію про людину як єдину інтегровану систему, а не просто як колекцію знань про її окремі функціональні системи. Для аналізу отриманих даних використовують сучасні методи статистичної оцінки, новітні комп'ютерні програми (Crovesy, & Rosado, 2019).

Мета статті: узагальнення даних літератури, що стосуються сучасних трендів у новітньому напрямі створення і використання даних омікс-технологій.

Матеріали і методи. Матеріалами досліджень стали наукові публікації зарубіжних вчених у провідних періодичних і спеціалізованих світових виданнях, що стосуються створення оздоровчих і функціональних харчових продуктів нового покоління.

Викладення основних результатів дослідження. *Оміксні технології* — комплекс найсучасніших технологій, що включають геноміку, епігеноміку, транскриптоміку, протеоміку, метаболоміку, метагеноміку, інтерактоміку та інші сучасні напрямки біотехнології. Завдяки досягненням в біології, молекулярній генетиці,

біоінформатиці та використанню омікських технологій стало можливим вивчення організмів і їх частин на різних рівнях, починаючи з найглибшого — рівня організації ДНК. Ці технології дають змогу виявити ті чи інші мутації в ДНК, з'ясувати, яким чином вони впливають на експресію генів і продукування білків, а також — як ці білки взаємодіють між собою в подальшому (Gharooi Ahangar, Javanrouh, Daneshpour, Barzin, Valizadeh, & Azizi, 2020).

Мультиоміка — підхід, який об'єднує дані багатьох омікських технологій для інтегративного й повноцінного розуміння процесів в одній клітині чи в певному середовищі, тканині або екосистемі. Єдиний рецензований науковий журнал, що охоплює всі міждисциплінарні області, які пов'язані з омікськими технологіями, включаючи стандарти даних та їх обмін, заяви на персоналізовану медицину і дієту, практику громадського здоров'я та інші аспекти цього спрямування є *Omix Technologies* (США) (Dougkas, Yaqoob, Givens, Reynolds, & Minihane, 2013; Goltz, Thackray, Varela-Mato, King, Dorling, & Doweiko, 2019).

У літературі існує безліч визначень *нутрігеноміки*, причому в найширшому сенсі вона розглядається як галузь науки, що вивчає взаємодію між харчуванням та господарем (геномом) за допомогою омікських технологій. У цьому вся визначеність генетики харчування — розділу нутрігеноміки, що фокусується на взаємодії між варіантами генома і дієтою (рис. 1). У цій частині огляду ми зосередимося на використанні омікських технологій, метаболоміці, транскриптоміці, протеоміці та метагеноміці в науці про харчування (Huang, Zheng, Hruby, Williamson, Bray, & Shen, 2017; Chamoun, Hutchinson, Krystia, Mirota, Mutch, & Buchholz, 2018).

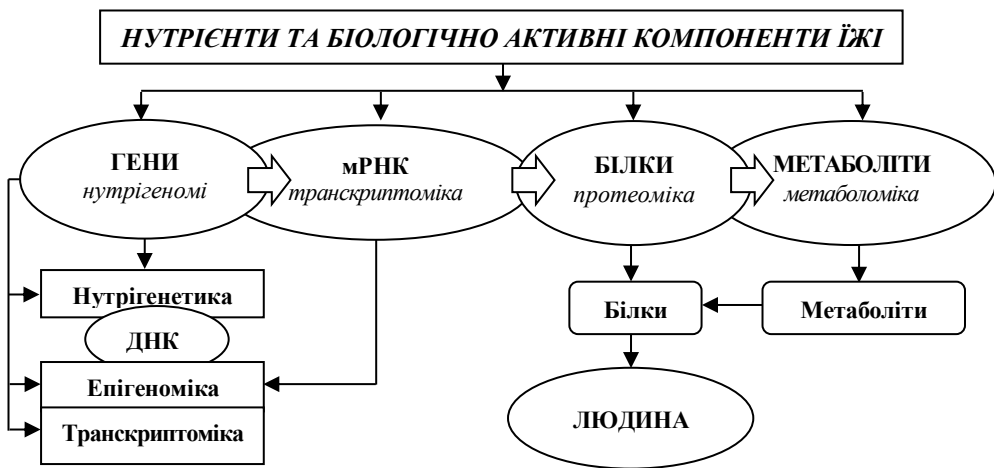


Рис. 1. Нутрігеноміка: дослідження взаємодій між харчуванням і господарем (геномом) за допомогою омікських технологій

Успішне завершення геному людини «Проект 2000 р.» призвело до появи цих новітніх інструментів. З часом технології вдосконалювалися, стаючи більш відтворюваними та економічно ефективними. Було розроблено стратегію аналізу даних, які були включені в прості у використанні програмні пакети для нефахівців.

Отже, сьогодні дедалі більше вчених-дієтологів включають у свої дослідження ту чи іншу форму технології-омікс (рис. 1).

Практичні досягнення, отримані завдяки омікс-технологіям (Zhong, Kuang, Danning, Kraft, Dam, & Chasman, 2019):

1. Підтримка виробництва харчої сировини і продукції за допомогою нових технологій у сільському господарстві, особливо у тваринництві та аквакультурі, що дає змогу краще впоратися з викликами сьогодення.

2. Омікс-технології є потужними інструментами, особливо в поєднанні з передовими молекулярними і селекційними методами, які вже дають потужні практичні результати.

Підходи омікс-технологій перегруповують класичні харчові технології, за рахунок досліджень груп біологічних молекул та, зокрема, генома біоб'єкта, а також його протеому, транскриптому, ліпідому та метаболізму і взаємодій між різними біомолекулами шляхом, наприклад, через вивчення інтерактоміки, епігеноміки, а також можуть включати мікробіоміку, в якій досліджується цілісне (симбіотичне) мікробне середовище (Sikalidis, 2019).

До цього напрямку досліджень відноситься і **феноміка** — функціональний напрям фізіології та генетики, який присвячений вивченню феному, що представляє набір фенотипових рис організму у вигляді норм реакцій систем його організму. Феном описується структурою клітин, органів і систем живих організмів, враховуючи спрямованість їх взаємодії між собою на рівні функціональної активності в процесі адаптації до впливу зовнішнього середовища. Ця галузь біології спрямована на розкриття організації та законів формування фенотипу, приведення інформації про фенотип до доступних для біоінформаційного аналізу масивів даних так, як це робиться в геноміці та протеоміці.

Омікс-підходи також відносяться до інтегративних колективних технологій, які використовуються в системному підході для дослідження взаємозв'язків і дій різних типів молекул, що часто використовуються у високопродуктивних програмах (Bland, 2019).

Геноміка та інші омікс-технології, такі як епігеноміка та протеоміка, надають інформацію, яка є фундаментальною для розуміння генів та їх функції. Можливості, які надає застосування омікс-технологій для виробництва харчових продуктів, включають:

- підтримку здоров'я людини шляхом забезпечення виробництва продуктів харчування з їх підвищеною безпекою, поживністю та функціональними властивостями, а також вирішення конкретних проблем зі здоров'ям шляхом підвищення доступності високоякісних харчових продуктів;

- розведення ознак, які зменшуватимуть вплив виробництва на навколишнє середовище, наприклад, шляхом адаптації до мінімальної обробки ґрунтів для зменшення викидів парникових газів або стійкості до гербіцидів та для зменшення використання матеріалів для захисту рослин, або шляхом зменшення викидів парникових газів у тваринництві чи аквакультурі (Mullins, Bresette, Johnstone, Halmark, & Chilton, 2020).

- подовження терміну придатності та харчової якості харчових продуктів, потенційно зменшуючи таким чином харчові відходи;

- запобігання хворобам, підвищення ефективності використання харчових продуктів і зменшення вторинних продуктів при їх виробництві шляхом кращого розуміння, наприклад, взаємодії між шлунково-кишковим мікробіомом і організмом-господарем;

- натеper добре відомо, що мікробіота людини служить фундаментальною основою її здоров'я та резервом адаптації до несприятливих впливів навколишнього середовища. У зв'язку з цим активно розвиваються нові молекулярно-біологічні напрямки дослідження здоров'я людини, пов'язані з аналізом порушень структури мікробіоти та ризиком виникнення різних хронічних інфекційних та метаболічних захворювань, включаючи атеросклероз, ліпідний дистрес-синдром, діабет 2 типу, ожиріння тощо (Grimaldi та ін, 2016).

Термін «харчова геноміка» включає нутрігеноміку, яка досліджує вплив поживних речовин на геном, епігеном, протеом, транскриптом і метаболізм та нутрігенетику, основна мета якої — з'ясувати вплив генетичних варіацій на взаємодію між дієтою та захворюваннями. Нутрігеномна медицина використовує принципи харчової геноміки, щоб краще зрозуміти механізми, що керують клітинним гомеостазом, і згодом вибрати варіанти дієти, здатні відповідним чином впливати на експресію генів. Нутрігеномна медицина перекладає принципи харчової геноміки в контекст клінічного середовища, надаючи платформу для усунення відхилень у здоров'ї людини.

Концепція фудоміки вперше була представлена на міжнародній конференції в Італії у 2020 році. Конференція була присвячена використанню високопродуктивних технологій-«оміків» у поєднанні з традиційними методами хімії, біології, біотехнології та аналізу даних для просування досягнень у галузі харчової науки.

Фудоміка швидко завоювала популярність у науковому співтоваристві, а геноміка, протеоміка, метаболоміка й транскриптоміка стали основними омік-технологіями, що використовуються в аналізі продуктів харчування. Ці передові методи дали змогу вченим швидко проаналізувати тисячі різних генів, білків, метаболітів і транскриптомів в одному зразку продукту (Meng та ін, 2021).

Це значно розширило обсяг даних, доступних ученим, а також скоротило час лабораторного аналізу. Незабаром дослідники включили інші субдисципліни-оміки, такі як ліпідоміка, металоміка, епігеноміка, дизосомія (спотворення нюху), інтерактоміка (вимір взаємодій між молекулами), флаксоміка — вимір динаміки потоків і концентрацій у часі, біоміка — системний аналіз біому, щоб отримати ще більше даних (Dai, Fei, Li, Shi, & Yang, 2021).

Новітній підхід до аналізу харчових продуктів через фудоміку. Стаття, опублікована в журналі *Genes & Nutrition* у 2012 р., лише через кілька років після того, як було придумано концепцію фудоміки, нагадує, наскільки захоплюючим був цей підхід у той час розвитку нутрігеноміки.

«Фудоміка — це новий підхід до їжі та харчування, який вивчає харчову галузь загалом із областю харчування для досягнення головної мети — оптимізації здоров'я та благополуччя людини», — пишуть автори. Завдяки омікському підходу тепер стикаються з можливістю поєднання харчових компонентів, самих продуктів харчування, дієти, людини, здоров'я та хвороб, але це широке бачення вимагає не тільки застосування передових технологій, але й головним чином здатності

поглянути на проблему за допомогою іншого підходу — «харчового спрямування» (Mtiraoui та ін, 2007).

Сучасні програми для фудоміки мають широкий спектр застосування. У статті, опублікованій у журналі «Trends in Analytical Chemistry», автори пояснюють, як фудоміка використовується для вивчення біоактивної ролі харчових продуктів. Команда досліджує, як методи фудоміки дають змогу вченим краще зрозуміти біоактивну роль продуктів харчування, як вони підтримують здоров'я людини та потенціал для боротьби з хронічними захворюваннями.

Фудоміка також вплинула на боротьбу харчової промисловості із шахрайством та злочинною діяльністю, що було неможливим до розвитку цього напрямку. Від цільових методів, таких як ПЛІР-тестування та секвенування ДНК, до нецільових методів, таких як MALDI (матрична лазерна десорбція/іонізація) у поєднанні з часопролітною мас-спектрометрією (MALDI-TOF MS), фудоміка отримала найпередовіші аналітичні технології, які стали активно використовувати у запобіганні шахрайству (фальсифікації) з харчовою продукцією. Таке сучасне і дуже точне тестування допомагає зберегти здоров'я на самому початку ланцюжка виробництва продуктів харчування — на етапах вирощування тваринної і рослинної сировини до безпосереднього використання та подальшої переробки (Zhang, Sun, & Wei, 2021).

Історія омікс-технологій. Термін «омікс» був винайдений Гансом Вінклером у 1920 р., від нього походить термін «геном» (отже, «геноміка») (Hobbs, Cleves, Melnyk, Zhao, & James, 2005; Selhub, Jacques, Wilson, Rush, & Rosenberg, 1993; McGully, 1996).

Термін, навіть якщо вживається слово «омікс», означає «колективність» набору речей. Широко термін «геноміка» став використовуватися у 1990-х роках (Di-Nicolantonio, & O'Keefe, 2018; Adams та ін, 2014). Геном є найбільш фундаментальною частиною багатьох омікс-бехнологій. Суфікс «ом» виник як зворотне утворення від слова «геном», утвореного за аналогією зі словом «хромосома». Слово «хромосома» походить від грецької основи, що означає «колір» і «тіло» (Li та ін, 2019).

Геноміка — це наука, розділ генетики, що досліджує повний набір генів в організмі (геном), включаючи їх організацію, функції та взаємодію. Геноміка означає певну приховану мережу генетичних елементів. Ця мережа регулюється багатьма іншими оміксами, такими як протеоміка, транскриптоміка, метаболоміка та фізіоміка. С. Бреннан вперше продемонстрував термін «нутрігенетика» і в 1975 р. вийшов з ідеєю терміна «нутрігенетика», як нової концепції поліпшення стану хворих на гіпоглікемію через харчування (Abdullah, Jones, & Eck, 2015; Abdullah та ін, 2021).

З того часу нутрігенетика використовується як структурна основа для вдосконалення залежних від генотипу нових харчових продуктів для управління здоров'ям і діагностики хронічних захворювань (Abdullah, Eck, Couture, Lamarche, & Jones, 2018), створюючи загальні дієтичні протоколи, доступні для управління генетичними варіаціями щодо дієтичних реакцій організму людини (Mihaylova, 2012).

Технології омікс вибрали повний аналіз клітини або тіла організму. Основною функцією технологій omics є колективне виявлення генів, мРНК, метаболітів і

білків (рис. 1) у конкретному біозразку з нецільовим та неупередженим підходом. Додавання до технології омікс системної біології — це не що інше, як багатовимірна біологічна інтеграція цих методів (Dedov, Shestakova, & Galstyan, 2016).

Геноміка харчування або нутрігеноміка. З часів Гіппократа було добре відомо, що харчування відіграє дуже важливу роль в життєдіяльності людини. Людям було рекомендовано розглядати їжу, як справжні ліки. Сучасна наука припустила, що важливе споживання не тільки певних поживних речовин, але й певних кількостей кожної з них. Кожна поживна речовина є важливою та необхідною для оптимального стану здоров'я та «обслуговує» певні ділянки складних метаболічних шляхів клітини і організму загалом (Howlader, Sultana, Akter, & Hossain, 2021; Ortega, 2017). Вважалося, що харчування може безпосередньо сприяти проявам захворювання: поживні речовини їжі, зазвичай, взаємодіють з генами «доброякісними» способами, але за певних обставин ця взаємодія також може мати негативні наслідки (Florez, 2007). Здоров'я людини страждає як від факторів навколишнього середовища (харчування, куріння, освітлення, фізична активність тощо), так і факторів генетичної спадковості. І ці обидва фактори розглядаються однаково ретельно для підтримання стану здоров'я та передбачають розуміння впливу їжі на наші гени і те, як ми реагуємо на поживні речовини, дієти з урахуванням індивідуальних генетичних варіацій організму, та, як наслідок, взаємодії між дієтою та хворобою (Cornelis, Qi, Kraft, & Hu, 2009).

У нашому щоденному раціоні загальні дієтичні компоненти (нутрієнти) впливають на стан здоров'я, а нутрігеноміка дає змогу аналізувати генетичні наслідки у контексті фізіологічного стану людини. Вважається, що генетична схильність бере участь, як ключова функція в аналізі кожного окремого питання розвитку проблем певного стану здоров'я людини. Нутрігеноміка є джерелом інформації для персоналізованого управління дієтою людини на основі генетичного профілю індивіда, і ця стратегія була реалізована протягом багатьох років для деяких захворювань, викликаних одним геном, і для загальних комплексних розладів, а також для виготовлення інструментів для діагностики генетичної схильності та для лікування певних розладів ще за десятиліття до їх прояву у людини (Livingstone, 2015).

Останнім часом нутрігеноміка привернула особливу увагу завдяки своїм потенціалу можливостей для діагностики, попередження та лікування важких захворювань, включаючи, наприклад онкологічні, через нові інформативні дані, які дають змогу цілеспрямовано корегувати дієти пацієнтів (Arkadianos, 2007). Сучасна харчова геноміка опанувала методи, що дають змогу вивчати реакції організму на біоактивні компоненти їжі, на зміни, спричинені поживними речовинами, на процеси метилювання ДНК (Mathers, 2017), зміни хроматину (Carlberg, Ulven, & Molnar, 2016) та індуковану поживними речовинами експресію генів (харчова транскриптоміка).

Нутрігеноміка та нутрігенетика є новою сферою розвитку, що несе величезні можливості для майбутніх методів лікування певних дегенеративних захворювань (хвороба Альцгеймера, хорея Гентінгтона, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, хвороби монгонейрона). Дегенеративні захворювання нервової системи відносяться до поширених хвороб — Паркінсона або Альцгеймера, діагностуються у однієї людини з тисячі. Причому нейродегенеративні захворювання

не є характерними тільки для старшої вікової групи, наприклад, дистонічні синдроми найчастіше відзначаються в продуктивному віці. Порушення ДНК також пов'язано зі станом харчування. Нутрігеноміка в основному передбачає ідентифіковану взаємодію між їжею та успадкованими генами, відому як «вроджена помилка метаболізму». Одним із прикладів є фенілкетонурія (при вродженій метаболічній помилці амінокислоти фенілаланіну), що виробляється в окремому гені (Peregrin, 2001).

Натепер первинні результати, що включають взаємодію генів і дієти для захворювань крові, ожиріння, діабету, запальних захворювань кишечника та раку надихають, але більшість з них визначені частково. Тому потрібно ще багато наукових зусиль у цій галузі з особливим акцентом на інтеграцію різноманітних даних і вичерпні дослідження щодо вивчення взаємодії генів із середовищем (Van Ommen, & Stierum, 2002).

Незважаючи на багатогранні проблеми розвитку, результати значущих початкових результатів досліджень у цій галузі переконливо вказують, що концепція нутрігеноміки є багатофункціональною і її результати можливо буде використувати в багатьох напрямках збереження здоров'я людини як найсучасніший метод профілактики та лікування хвороб через нормативне харчування — персоналізовану дієту.

Нутрігетика і нутрігеноміка. Значення у формуванні функціональних продуктів харчування. Вплив харчування і навколишнього середовища на здоров'я людини відомо давно. Фітонутрієнти (7000 флавоноїдів і фенольних сполук, 600 каротиноїдів та ін.) та корисні для здоров'я поживні речовини — нутріцевтики позитивно впливають на стан здоров'я людини та можуть «перетворювати чи гальмувати» такі захворювання, як рак, діабет, ожиріння, серцево-судинні захворювання, недоумство тощо.

Біологічно активні метаболіти рослинного походження набули в наш час об'єкту функції в раціоні харчування людини. Природні фітохімічні речовини впливають на експресію генома (нутрігеноміка і транскриптоміка) та сигнальні шляхи і діють як епігенетичні модулятори епігенома (нутріепігеноміка). Транскриптоміка, протеоміка, епігеноміка, мікрономіка і метаболоміка є одними з основних платформ повного аналізу омів, що знаходять використання в функціональних продуктах харчування і нутріцевтиках.

Нутрігенетика — розділ генетики, який вивчає генетичні схильності до захворювань з урахуванням генетичних варіацій і споживанням вживаних речовин (Affolter та ін., 2009). Нутрігенетику не варто плутати з нутрігеномікою, яка вивчає дію вживаних поживних речовин на активацію генів і подальший ефект, що може привести до таких тяжких захворювань людини, як хвороба Альцгеймера й онкологічні хвороби. Нутрігенетика знаходиться ще на початку свого розвитку.

Термін «нутріцевтики» був введений доктором Стівеном (1989 р.). Нутріцевтики включають «будь-які нетоксичні добавки до харчових систем, які мають науково доведену користь для здоров'я як для лікування, так і для профілактики захворювань» (Berna, 2014). Нутріцевтики поєднують у собі дві складові; нутріцевтичну і фармацевтичну. Визначення нутріцевтиків розширилось і зараз включає мінерали, вітаміни, трави, амінокислоти, харчові волокна та речовини для використання людьми як харчових добавок (Mead, 2007).

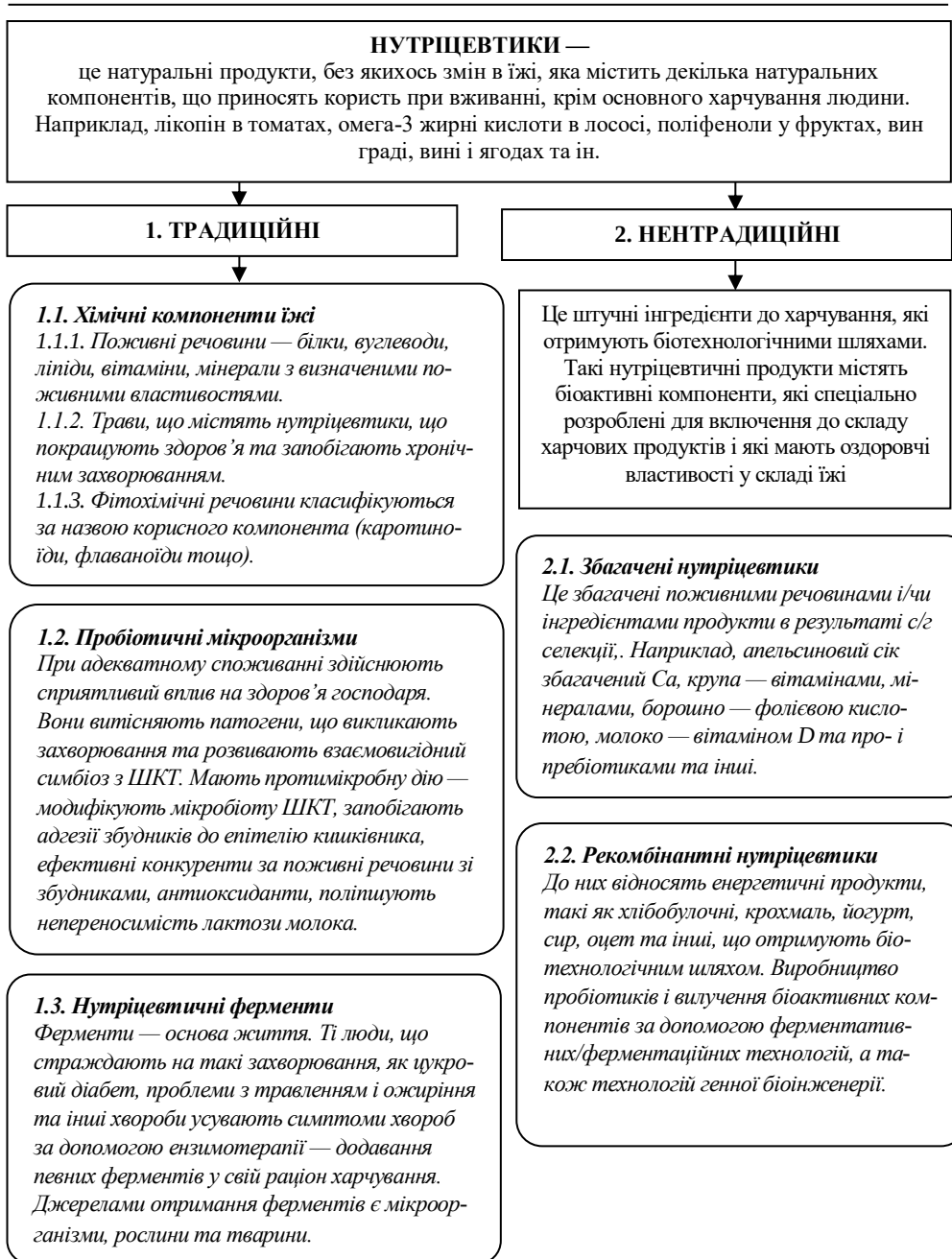


Рис. 2. Класифікація нутрицевтиків (Schvartzman, Thompson, & Finley, 2018; Burgos-Barragan, 2017)

Функціональні чи лікувальні харчові продукти — це назва продуктів з підвищеним вмістом біологічно активних речовин за рахунок селекції, екологічних впливів чи геномної інженерії, а також збагачені харчові продукти, що приносять

користь для здоров'я, крім окремої харчової продукції, яка приносить користь для ментальної діяльності. Термін «функціональна їжа» був запропонований у Японії (1980 р.) (Chen та ін., 2016; Li, Liu, & Chen, 2017; Ruan та ін., 2018) і визначає функціональні продукти як «продукти, які здійснюють суттєвий вплив на самопочуття та здоров'я чи приводять до зниження ризику захворювань». Однак міжнародно визнане визначення функціональних продуктів харчування і нутріцевтиків відсутнє (Ito, Hanahata, Kine, Murakami, & Schaffer, 2018). Функціональна їжа в основному визначається як «оброблені харчові продукти, що мають профілактичні та/чи зміцнюючі здоров'я в доповненні до їх поживної (нутрієнтної) цінності» (Kjalarsdottir та ін., 2019).

Як вже підкреслювалось, функціональні продукти та нутріцевтики (ФПН) володіють численними перевагами для здоров'я. Крім незамінних нутрієнтів, наприклад, жирних кислот, вуглеводів, білків, вітамінів і компонентів їжі, таких як фолати, феноли, поліаміни, флавоноїди, антоціани, нефлавоноїдні конденсовані таніни (елагітаніни) і каротиноїди тощо, вони модулюють різні клітинні процеси (Репе та ін., 2017). ФПН забезпечують захист від багатьох передхвороб і хвороб: рак, ожиріння, високий кров'яний тиск, серцево-судинні захворювання (ССЗ), розлади шлунково-кишкового тракту, діабет II типу, запалення; мікробні, вірусні і паразитарні інфекції, психічні захворювання, спазматичні розлади, виразки шлунка тощо (Ferland-McCollough та ін., 2012; de Toro-Martin, Arsenault, Despres, & Vohl, 2017; Kang, Kim, Chae, Lee, & Lee, 2014; Li та ін., 2014; Shamim, Gupta, Paul, & Vida, 2017; Moehlecke та ін., 2016; Dalmel, Vargas, & Molina, 2012). Різні омікс-платформи (рис. 1) можуть поглибити наші знання про взаємодію їжі й організму, про вплив функціональних інгредієнтів харчових продуктів на їх споживання і механізми дії, в питаннях безпеки та підвищення поживної цінності основних продуктів харчування, про ефективність використання певних нутрієнтів. Отримані дані служать основою при розробці нових функціональних продуктів. Такі розробки, що базуються на сучасних дослідженнях різних омікс-технологій у галузі нутріцевтичних і функціональних продуктів харчування, є вкрай важливим напрямком сучасності.

Визначення геноміки, нутрігеноміки, транскриптоміки. Раніше дослідження в галузі харчування чи ФПН проводились головним чином для визначення функцій харчування, пов'язаних зі збереженням здоров'я. Змішані концепції в цьому напрямку (дієти і зв'язки зі здоров'ям) отримали широке визнання в дієтології. Однак тільки після того, як у 2003 р. в рамках проєкту «Геном людини» була отримана величезна кількість геномної інформації у вигляді трьох мільярдів основ кожної клітини людини, яка підтвердила прямий зв'язок між поживними речовинами і геномом людини та можливостями його регулювання (Cruz, Mier, & Rivera, 2005).

Нутрігенетика — це розділ генетики, який вивчає конкретні взаємодії між генами та харчовими речовинами, а також схильність, обумовлену цими взаємодіями до виникнення різних захворювань (Ferguson, 2013). Тобто галузь досліджень нутрігенетики відносно нова. Визначення генома людини надало можливості для вивчення взаємодії між ним, харчуванням і станом здоров'я людини (Gentschew, 2012). Знання нутрігенетики лежать в основі сучасної персоналізованої дієти. При цьому індивідуальні особливості можуть проявлятися навіть при таких незначних

відмінностях у геномах, як однонуклеотидні поліморфізми (SNP). Однонуклеотидні поліморфізми (SNP) в популяціях людини виявили відмінності в реакціях на певні харчові поживні речовини (Nuno, & Heuberger, 2014).

Геноміка харчування складається з нутрігенетики і нутрігеноміки.

Нутрігенетика — наукова дисципліна, яка вивчає зв'язок генетичної варіації у генах, пов'язаних з харчуванням, з реакцією організму на поживні та біологічно активні речовини, їх обмін та ймовірність розвитку.

Нутрігеноміка чи харчова геноміка. Як альтернативу нутрігеноміка вивчає харчування і регуляцію експресії генів, вказуючи, як харчові поживні речовини взаємодіють з геномними послідовностями людини і змінюють експресію їх генів і транскрипти генів (Heidari та ін., 2015). Нутрігеноміка також позначається як нутрі-омікс (Nutri-Omics) чи харчова геноміка, являє собою субдисципліну досліджень харчових продуктів і харчування з використанням різних високоефективних високопродуктивних методів геноміки (Lin та ін., 2005) та підходів, що засновані на омікс-технологіях, які включають транскриптоміку, протеоміку, епігеноміку, метаболоміку і біоінформатику.

У подальшому нутрігеноміку позначили, як дослідження зв'язків між харчовими поживними речовинами і людиною та оцінку геномної експресії та метаболічних функцій після харчування. Швидкий розвиток технологій, наприклад, високопродуктивне секвенування генома (ДНК) і транскриптома (РНК), секвенування протеома за допомогою мас-спектрометрії (МС) та вдосконалені результати ДНК-мікрочипів в значній мірі сприяли розширенню застосування омікс-платформ в галузі харчової науки та технологій.

Сьогодні різні платформи нутріоміки є передумовами для більш глибокого розуміння впливу компонентів дієтичної їжі на людину, а також механізмів їх дії. Загальна мета нутрігеноміки полягає в оцінці того, яким чином харчування впливає на метаболічні шляхи клітин і гомеостатичну регуляцію. Крім того, як ця регуляція перериває початкову стадію захворювання, яке пов'язане зі способом життя та залежить від генотипу людини. На зв'язок між харчуванням і здоров'ям людини суттєво впливає взаємодія між харчовою речовиною і генами. Функціональна чутливість генів до поживних речовин складає центральну основу нутрігеноміки. Як під час перебування в матці вагітної матері, так і протягом перших років життя недогодовані і перегодовані мати-дитина імпринтують генні модифікації, що викликають хронічні метаболічні ускладнення в майбутньому житті людини (Adibhatla, & Hatcher, 2008).

Отже, нутрігеноміка досліджує дію дієти не тільки на геном, але й на весь протеом (обмін білків) і метаболом (метаболічні системи всього організму). Її головна мета — ідентифікація генетичного поліморфізму, який відповідає за ген-дієтні взаємодії, що дають ключ до індивідуальних (персоніфікованих) рекомендацій щодо дієти. Головні завдання нутрігеноміки:

- вивчити, як впливає харчування на метаболічні процеси і гомеостатичний контроль;
- виявити, як ця регуляція змінюється на ранніх стадіях хвороб, асоційованих з дієтою;
- встановити, в якій мірі індивідуальні особливості генома пов'язані з патогенезом захворювання.

На сьогодні з огляду на досягнення нутритивної геноміки (сучасний етап пост-геномної ери), сформульовано п'ять основних постулатів, які визначають цей науково-практичний напрямок;

- хімічні компоненти їжі прямо чи опосередковано впливають на геном людини, змінюючи роботу генів;

- у певних умовах і при визначеному генотипі дієта може стати важливим фактором ризику (погане харчування — ризик захворювань);

- деякі гени, що регулюються дієтою, визначають частоту, прогресію і тяжкість хвороби (ступінь їх впливу визначається особливостями індивідуального генома);

- індивідуальний геном визначає баланс між здоров'ям і хворобою;

- за допомогою дієти можна активно впливати на роботу генів (персоналізоване харчування для профілактики та лікування хронічних хвороб).

Для продуктів складної структури за допомогою нутригеноміки може бути отримана інформація про вплив компонентів їжі безпосередньо на експресію цільових генів, що дешевше, ніж спостереження за безліччю біомаркерів (метаболітів, вміст яких є індикаторами нутритивного статусу біологічного об'єкта). Отже, нутригеноміка може надати інструменти не тільки для проєктування, але й для тестування існуючих харчових продуктів функціонального чи спеціалізованого призначення.

Фармакогенетика — наука про генетично обумовлені індивідуальні реакції організму на ліки. Взаємодія молекулярної фармакології та функціональної геноміки призвела до виникнення ще одного спорідненого науково-практичного напрямку — фармакогеноміки, основна мета якого оптимізація спрямованого пошуку нових фармпрепаратів, що специфічно діють на певні гени та їх продукти.

Транскриптоміка. Серед усіх омичних платформ транскриптоміка є найбільш ефективною технологією в галузі нутригеномних досліджень завдяки її ефективності та високому представленню даних (Sharon та ін., 2003). Транскрипція — це процес синтезу РНК з використанням ДНК як матриці, що відбувається у всіх живих клітинах, іншими словами, це перенесення генетичної інформації з ДНК на РНК. Транскриптом включає всю мРНК чи комплєменти транскриптів, транскрибовані чи експресовані з генів.

Транскриптоміка є потужною платформою для профілювання експресії різних генів у геномі. Різноманітні біоактивні компоненти їжі можуть впливати на експресію генів в первинних чи змінених клітинних біологічних процесах поряд з клітинним метаболізмом, проліферацією (новоутворення клітин і внутрішньоклітинних структур — мітохондрій, ендоплазматичної мережі, рибосом тощо) клітин і диференціюванням тканин, а загибель клітин та їх дисбаланс можуть викликати такі синдроми, як діабет чи рак. У зв'язку з цим вивчення експресії генів на рівні генома під впливом харчових функціональних нутрієнтів має переважне значення в дослідженнях нутригеноміки. Транскриптоміка для вивчення впливу харчових компонентів на експресію генів була прийнята в різних дослідницьких парадигмах разом з культурами клітин тварин, моделями тварин і людьми.

За допомогою технології транскриптоміки було досліджено та оцінено слизову оболонку дванадцятипалої кишки людини за профілями експресії генів *Lactobacillus*. Були проведені транскриптомні дослідження для розуміння варіацій гло-

бальної експресії генів, які викликані різними дієтичними втручаннями, наприклад, дефіцитом поживних речовин, голодуванням, споживанням непропорційних кількостей нутрієнтів і специфічними харчовими факторами (Brennan та ін., 2017).

Транскриптомні дослідження печінки щурів, яким помірно обмежили калорійність (менша кількість їжі на 5—30% протягом одного тижня чи місяця). Вивчалась функціональність їжі шляхом виявлення прямих наслідків її споживання, поживні речовини і вторинні ефекти, які викликані змінами поведінки при прийом їжі. В експресії гена *сур4a14* виявлені зміни, залежні від рівня рестрикції, тому його можливо використовувати як біомаркер благотворного впливу функціональних харчових нутрієнтів на енергетичний обмін.

Технологія мікрочипів дає змогу одночасно визначати кількість тисяч мРНК до і після впливу біоактивних харчових компонентів (Li, Yang, Zhang, & Jiang, 2016). Інструмент ДНК-мікрочипа був використаний в умовах *in vivo* для документування клітинних відповідей на компоненти їжі та їх клітинні мішені на молекулярному рівні в різних дослідженнях, наприклад, катехіни зеленого чаю, вітамін D і вітамін E, поліненасичені жирні кислоти, ізофлавіони сої, кверцетин, антоціани, аргінін (Chlebowski та ін., 2006).

Деякі дослідники експресії транскриптому з використаннями мікрочипів також використовували їх для оцінки безпеки харчових продуктів (Brennan та ін., 2017). Швидке збільшення об'єму даних нутрітранскриптомних мікрочипів стимулювало формування інтегрованої мережевої бази даних з відкритим вихідним кодом, що гарантує ефективну організацію, зберігання і дослідження величезного обсягу даних мікрочипів, отриманих у результаті всіх нутрітранс-криптомних досліджень (Lof та ін., 2007).

Висновки

Впровадження омیک-технологій дає змогу краще розуміти особливості життя і здоров'я людини (сучасні профілактичні і відновлювально-лікувальні заходи) та функціонування генетичних варіантів (фенотипів) в популяції людини за рахунок виявлення в його організмі низькомолекулярних біоактивних сполук (методи нутрігеноміки), що сприяє отриманню комплексної об'єктивної картини стану різних фізіологічних систем людини і їх потенційних можливостей та слугує основою для розробок науково обґрунтованих підходів до зниження ризиків захворювань, досягнення високої якості життя і довголіття. При розробці індивідуальних програм харчування з превентивною метою особливу увагу приділяють раціону, який повинен бути складений з урахуванням специфіки метаболізму і генетичних особливостей конкретного пацієнта. Це дасть змогу проводити ефективну профілактику розвитку хронічних неінфекційних захворювань.

Для продуктів складного складу за допомогою нутрігеноміки можуть бути отримані відомості про вплив їжі безпосередньо на експресію цільових генів, що дешевше, ніж спостереження за безліччю біомаркерів (метаболітів, вміст яких є індикаторами нутритивного статусу біологічного об'єкта).

На сьогодні нутрігеноміка надає інструменти не тільки для проєктування, але й для тестування існуючих харчових продуктів функціонального чи спеціалізованого (індивідуального) призначення.

Література

- Ordovas, J. M., Ferguson, L. R., Tai, E. S., Mathers, J. C. Personalised nutrition and health. *BMJ*. 2018; (361): bmj.k2173. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2173>.
- Fenech, M., El-Sohemy, A., Cahill, L., Ferguson, L. R., French, T. A., Tai, E. S. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J. Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011; 4(2): 69—89. DOI: <https://doi.org/10.1159/000327772>.
- Kruglyak, L., Nickerson, D. A. Variation is the spice of life. *Nat Genet*. 2001; 27(3): 234—6. DOI: <https://doi.org/10.1038/85776>.
- Ortega-Azorin, C., Sorli, J. V., Asensio, E. M., Coltell, O., Martinez-Gonzalez, M. A., Salas-Salvado, J., et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11: 137. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-137>.
- Guest, N. S., Home, J., Vanderhout, S. M., El-Sohemy, A. Sport nutrigenomics: personalized nutrition for athletic performance. *Front Nutr*. 2019; 6: e8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00008>.
- Crovesy, L., Rosado, E. L. e110547. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.027>.
- Gharooi Ahangar, O., Javanrouh, N., Daneshpour, M. S., Barzin, M., Valizadeh, M., Azizi, F., et al. Genetic markers and continuity of healthy metabolic status: Tehran cardio-metabolic genetic study (TCGS). *Scientific Reports*. 2020; 10: e13600. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70627-5>.
- Douglas, A., Yaqoob, P., Givens, D. I., Reynolds, C. K., Minihane, A. M. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. *Br J Nutr*. 2013; 110(6): 1151—6. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114513000147>.
- Goltz, F. R., Thackray, A. E., Varela-Mato, V., King, J. A., Dorling, J. L., Doweiko, M., et al. Exploration of associations between the FTO rs9939609 genotype, fasting and postprandial appetite-related hormones and perceived appetite in healthy men and women. *Appetite*. 2019; 142: e104368. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104368>.
- Huang, T., Zheng, Y., Hruby, A., Williamson, D. A., Bray, G. A., Shen, Y., et al. Dietary protein modifies the effect of the MC4R genotype on 2-year changes in appetite and food craving: the POUNDS lost trial. *J. Nutr*. 2017; 147: 439—44. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.116.242958>.
- Chamoun, E., Hutchinson, J. M., Krystia, O., Mirotta, J. A., Mutch, D. M., Buchholz, A. C., et al. Guelph Family Health Study. single nucleotide polymorphisms in taste receptor genes are associated with snacking patterns of preschool-aged children in the Guelph Family Health Study: a pilot study. *Nutrients*. 2018; 10(2): e153. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10020153>.
- Zhong, V. W., Kuang, A., Danning, R. D., Kraft, P., van Dam, R. M., Chasman, D. I., et al. A genome-wide association study of bitter and sweet beverage consumption. *Hum Mol Genet*. 2019; 28(14): 2449—57. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz061>.
- Sikalidis, A. K. From food for survival to food for personalized optimal health: a historical perspective of how food and nutrition gave rise to nutrigenomics. *J Am Coll Nutr*. 2019; 38(1): 84—95. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1481797>.
- Bland, J. S. The evolution of personalized nutrition — from Addis, Pauling, and RJ Williams to the future. *Integr Med (Encinitas)*. 2019; 18(6): 10—3.
- Mullins, V. A., Bresette, W., Johnstone, L., Hallmark, B., Chilton, F. H. Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? *Nutrients*. 2020; 12(10): e3118. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12103118>.
- Grimaldi, K. A., van Ommen, B., Ordovas, J. M., Parnell, L. D., Mathers, J. C., Bendik, I., et al. Proposed guidelines to evaluate scientific validity and evidence for genotype-based dietary advice. *Genes Nutr*. 2017; 12: e35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0584-0>.
- Meng, H., Huang, S., Yang, Y., He, X., Fei, L., Xing, Y. Association between MTHFR polymorphisms and the risk of essential hypertension: an updated meta-analysis. *Front Genet*. 2021; 12: e698590. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.698590>.
- Dai, C., Fei, Y., Li, J., Shi, Y., Yang, X. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *Biomed Res Int*. 2021; 2021: e6652231. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>.
- Mtirauoui, N., Ezzidi, I., Chaieb, M., Marmouche, H., Aouni, Z., Chaieb, A., et al. MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy

- in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 75(1): 99—106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.05.018>.
- Zhang, L., Sun, L., Wei, T. Correlation between MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels for prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension. *Am J Transl Res.* 2021; 13(7): 8253—61.
- Hobbs, C. A., Cleves, M. A., Melnyk, S., Zhao, W., James, S. J. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. *Am J. Clin. Nutr.* 2005; 81(1): 147—53. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.147>.
- Selhub, J., Jacques, P. F., Wilson, P. W., Rush, D., Rosenberg, I. H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *J. Am Med. Assoc.* 1993; 270: 2693—8. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510220049033>.
- McGully, K. S. Homocysteine and vascular disease. *Nat. Med.* 1996; 2: 386—9.
- DiNicolantonio, J. J., O’Keefe, J. H. Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials. *Open Heart.* 2018; 5(2): e000871. DOI: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000871>.
- Adams, J. N., Raffield, L. M., Freedman, B. I., Langefeld, C. D., Ng, M. C., Carr, J. J., et al. Analysis of common and coding variants with cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: e77. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-77>.
- Li, H., Xu, W., Jin, J., Zhu, X., Yang, Y., Han, D., et al. Effects of dietary carbohydrate and lipid concentrations on growth performance, feed utilization, glucose, and lipid metabolism in two strains of gibel carp. *Front Vet. Sci.* 2019; 6: e165. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00165>.
- Abdullah, M. M. H., Jones, P. J. H., Eck, P. K. Nutrigenetics of cholesterol metabolism: observational and dietary intervention studies in the postgenomic era. *Nutr Rev.* 2015; 73(8): 523—43. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv016>.
- Abdullah, M. M. H., Vazquez-Vidal, I., Baer, D. J., House, J. D., Jones, P. J. H., Desmarchelier C. Common genetic variations involved in the inter-individual variability of circulating cholesterol concentrations in response to diets: a narrative review of recent evidence. *Nutrients.* 2021; 13(2): e695. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020695>.
- Abdullah, M. M. H., Eck, P. K., Couture, P., Lamarche, B., Jones, P. J. H. The combination of single nucleotide polymorphisms rs6720173 (ABCG5), rs3808607 (CYP7A1), and rs760241 (DHCR7) is associated with differing serum cholesterol responses to dairy consumption. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018; 43(10): 1090—3. DOI: <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0085>.
- Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) collaborators, Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, A., Simes, J., Barnes, E. H., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012; 380(9841): 581—590. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5).
- Dedov, I. I., Shestakova, M. V., Galstyan, G. R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Saharnyj diabet [Diabetes Mellitus].* 2016; 19(2): 104—12. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Howlader, M., Sultana, M. I., Akter, F., Hossain, M. M. Adiponectin gene polymorphisms associated with diabetes mellitus: a descriptive review. *Heliyon.* 2021; 7(8): e07851. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07851>.
- Ortega, A., Bernal, G., Rojas, A., Martin, F., Soria, B. Gene-Diet Interactions in type 2 diabetes: the chicken and egg debate. *Int J. Mol. Sci.* 2017; 18(6): e1188. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18061188>.
- Florez, J. C. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10(4): 391—6. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3281e2c9be>.
- Cornelis, M. C., Qi, L., Kraft, P., Hu, F. B. TCF7L2, dietary carbohydrate, and risk of type 2 diabetes in US women. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(4): 1256—62. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27058>.
- Livingstone, K. M., Celis-Morales, C., Lara, J., Ashor, A. W., Lovegrove, J. A., Martinez, J. A., et al. Associations between FTO genotype and total energy and macronutrient intake in adults: a systematic review and metaanalysis. *Obes Rev.* 2015; 16: 666—78. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12290>.

- Arkadianos, I., Valdes, A. M., Marinos, E., Florou, A., Gill, R. D., Grimaldi, K. A. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr. J.* 2007; 6: 29. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-6-29>.
- Mathers J. C. Nutrigenomics in the modern era. *Proc Nutr Soc.* 2017; 76(3): 265–75. DOI: <https://doi.org/10.1017/S002966511600080X>.
- Carlberg, C., Ulven, S. M., Molnar, F. *Nutrigenomics.* Springer. 2016: 222 p. ISBN 978-3-319-30415-1 (eBook). DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-30415-1>.
- Peregrin, T. The new frontier of nutrition science: nutrigenomics. *J. Am Diet Assoc.* 2001; 101(11): e1306. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(01\)00309-1](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00309-1).
- Van Ommen, B., Stierum, R. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol.* 2002; 13(5): 517—21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0958-1669\(02\)00349-x](https://doi.org/10.1016/S0958-1669(02)00349-x).
- Affolter, M., Raymond, F., Kussmann, M. Omics in nutrition and health research. In: Mine, Y., Miyashita, K., Shahidi, F. (Eds). *Nutrigenomics and proteomics in health and disease — Food factors and gene interactions.* USA: Wiley Blackwell Edition, IA. 2009: 11—29. ISBN: 978-0-813-80033-2.
- Berna, G., Oliveras-Lopez, M. J, Jurado-Ruiz, E., Tejedo, J., Bedoya, F., Soria, B., et al. Nutrigenetics and nutrigenomics insights into diabetes etiopathogenesis. *Nutrients.* 2014; 6(11): 5338—69. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu6115338>.
- Mead, M. N. Nutrigenomics — the genome-food interface. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(12): 582—9. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.115-a582>.
- Schvartzman, J. M., Thompson, C. B., Finley, L. Metabolic regulation of chromatin modifications and gene expression. *J. Cell. Biol.* 2018; 217(7): 2247—59. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201803061>.
- Burgos-Barragan, G., Wit, N., Meiser, J., Dingler, F. A., Pietzke, M., Mulderig, L., et al. Mammals divert endogenous genotoxic formaldehyde into one-carbon metabolism. *Nature.* 2017; 548 (7669): 549—54. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature23481>.
- Chen, F., Sha, M., Wang, Y., Wu, T., Shan, W., Liu, J., et al. Transcription factor Ets-1 links glucotoxicity to pancreatic beta cell dysfunction through inhibiting PDX-1 expression in rodent models. *Diabetologia.* 2016; 59(2): 316—24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3805-3>.
- Li, Y., Liu, Y., Chen, G. Vitamin A status affects the plasma parameters and regulation of hepatic genes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochimie.* 2017; 137: 1—11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.02.012>.
- Ruan, Y., Lin, N., Ma, Q., Chen, R., Zhang, Z., Wen, W., et al. Circulating lncRNAs analysis in patients with type 2 diabetes reveals novel genes influencing glucose metabolism and islet β -cell function. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018; 46(1): 335—50. DOI: <https://doi.org/10.1159/000488434>.
- Ito, T., Hanahata, Y., Kine, K., Murakami, S., Schaffer, S. W. Tissue taurine depletion induces profibrotic pattern of gene expression and causes aging-related cardiac fibrosis in heart in mice. *Biol Pharm Bull.* 2018; 41(10): 1561—6. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00217>.
- Kjalarsdottir, L., Tersey, S. A., Vishwanath, M., Chuang, J. C., Posner, B. A., Mirmira, R. G., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances glucose-stimulated insulin secretion in mouse and human islets: a role for transcriptional regulation of voltage-gated calcium channels by the vitamin D receptor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019; 185: 17—26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.07.004>.
- Pepe, F., Pagotto, S., Soliman, S., Rossi, C., Lanuti, P., Braconi, C., et al. Regulation of miR-483-3p by the O-linked N-acetylglucosamine transferase links chemosensitivity to glucose metabolism in liver cancer cells. *Oncogenesis.* 2017; 6(5): e328. DOI: <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.35>.
- Ferland-McCollough, D., Fernandez-Twinn, D. S., Cannell, I. G., David, H., Warner, M., Vaag, A. A., et al. Programming of adipose tissue miR-483-3p and GDF-3 expression by maternal diet in type 2 diabetes. *Cell. Death. Diff. er.* 2012; 19(6): 1003—12. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.183>.
- De Toro-Martin, J., Arsenault, B. J., Despres, J. P., Vohl, M. C. Precision nutrition: a review of personalized nutritional approaches for the prevention and management of metabolic syndrome. *Nutrients.* 2017; 9(8): e913. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9080913>.

- Kang, R., Kim, M., Chae, J. S., Lee, S. H., Lee, J. H. Consumption of whole grains and legumes modulates the genetic effect of the APOA5-1131C variant on changes in triglyceride and apolipoprotein A—V concentrations in patients with impaired fasting glucose or newly diagnosed type 2 diabetes. *Trials*. 2014; 15: e100. DOI: <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-100>.
- Li, B., Hu, Y., Wang, D., Wu, D., Jin, L., Wang, X. Influences of APOA5 variants on plasma triglyceride levels in Uyghur population. *PLoS One*. 2014; 9(10): e110258. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110258>.
- Shamim, N., Gupta, A., Paul, V., Vida, E. Nutritional genomics: a review. *The Pharma Innovation Journal*. 2017; 6(4): 17—20.
- Moehlecke, M., Canani, L. H., Silva, L. O., Trindade, M. R., Friedman, R., Leitao, C. B. Determinants of body weight regulation in humans. *Arch Endocrinol Metab*. 2016; 60(2): 152—62. DOI: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000129>.
- Dalmel, L., Vargas, T., Molina, R. A. Nutritional genomics for the characterization of the effect of bioactive molecules in lipid metabolism and related pathways. *Electrophoresis*. 2012; 33(15): 2266—89.
- Cruz, E. P., Mier, G. M., Rivera, A. Z. Nutritional genomics: prospects for the future. *Journal of Endocrinology and Nutrition*. 2005; 13(4): 190—6.
- Ferguson, L. Nutrigenetics, nutrigenomics and inflammatory bowel diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2013; 9: 717—26.
- Gentschew, L., Bishop, K. S., Han, D. Y., et al. Selenium, selenoprotein genes and Crohn's disease in a case-control population from Auckland, New Zealand. *Nutrients*. 2012; 4: 1247—59.
- Nuno, N. B., Heuberger, R. Nutrigenetic associations with cardiovascular disease. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2014; 15: 217—25.
- Heidari, M. M., Khatami, M., Hadadzadeh, M., Kazemi, M., Mahamed, S., Malekzadeh, P., et al. Polymorphisms in NOS3, MTHFR, APOB and TNF- α genes and risk of coronary atherosclerotic lesions in Iranian patients. *Res. Cardiovasc. Med*. 2015; 5(1): e29134. DOI: <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.29134>.
- Lin, J., Yang, R., Tarr, P. T., et al. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 β coactivation of SREBP. *Cell*. 2005; 120(2): 261—73.
- Adibhatla, R. M., Hatcher, J. F. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem*. 2008; 49: 241—68. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8831-5_9.
- Sharon, R., Bar-Joseph, I., Frosch, M. P., Walsh, D. M., Hamilton, J. A., Selkoe, D. J. The formation of highly soluble oligomers of α -synuclein is regulated by fatty acids and enhanced in Parkinson's disease. *Neuron*. 2003; 37: 583—95. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00024-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00024-2).
- Brennan, S. F., Woodside, J. V., Lunny, P. M., et al. Dietary fat and breast cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev. Food Sci. Nutr*. 2017; 57(10): 1999—2008.
- Li, C., Yang, L., Zhang, D., Jiang, W. Systematic review and metaanalysis suggest that dietary cholesterol intake increases risk of breast cancer. *Nutr. Res*. 2016; 36(7): 627—35.
- Chlebowski, R. T., Blackburn, G. L., Thomson, C. A., et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J. Natl. Cancer. Inst*. 2006; 98(24): 1767—76.
- Lof, M., Sandin, S., Lagiou, P., et al. Dietary fat and breast cancer risk in the Swedish women's lifestyle and health cohort. *Br. J. Cancer*. 2007; 97(11): 1570—6.