МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ УКРАЇНИ

КАФЕДРА МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ДИСЦИПЛІН

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на здобуття освітнього ступеня магістра

за спеціальністю: 091 – Біологія

Освітньою програмою: «Спортивна дієтологія»

на тему: «**ВПЛИВ** **НУТРІЄНТІВ З ЕПІГЕНЕТИЧНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ В ПОЄДНАННІ З ФІЗИЧНИМИ НАВАНТАЖЕННЯМИ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ОЖИРІННІ**»

Здобувач вищої освіти

другого (магістерського) рівня

Бурмагіна Марина Олександрівна

Науковий керівник: Дроздовська С. Б.

д.б.н., професор

Рецензент: Андреєва О. В.,

д.фіз.вих, професор

Рекомендовано до захисту на засіданні кафедри

(протокол №4 від 24.11 2022)

Завідувач кафедри: Пастухова В.А.

д. м. н., професор

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Київ – 2022

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ…....…………...………………………….3

ВСТУП…………………………….…………………..……...…………..……......4

**РОЗДІЛ 1 ВПЛИВ НУТРІЄНТІВ З ЕПІГЕНЕТИЧНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ В ПОЄДНАННІ ІЗ ФІЗИЧНИМИ НАВАНТАЖЕННЯМИ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ОСІБ ІЗ ОЖИРІННЯМ** ……..……… 7

1.1.Характеристика метаболічних порушень при ожирінні..……………7

1.2.Епігенетичний вплив факторів зовнішнього середовища на організм та її механізми …………….………………………….…………...…..13

1.3. Нутрієнти з епігенетичним механізмом дії…………………………16

1.4. Епігенетичний механізм дії фізичних навантажень………………..22

Висновки до розділу 1…………………………………..…………….…………26

**РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ** …………...…28

2.1. Методи дослідження…………………………….…………….…..…28

2.2. Організація дослідження………………………….…………………29

**РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**..…31

3.1. Аналіз впливу нутрієнтів на корекцію метаболічних порушень

при ожирінні………………………………………………………………31

3.2. Вплив фізичних навантажень на метаболічні порушення у осіб

із ожирінням ......…………………………………………………………..43

ВИСНОВКИ……………………………………………………………….49

[СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ](#_СПИСОК_ВИКОРИСТАНИХ_ДЖЕРЕЛ)……………………..………………...52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

CGIs (CpG islands) –острівці комплексу CpG

EGCG –Епігалокатехін-галлат

GWAS (Genome-wide association studies) – дослідження загальногеномних асоціацій

[MHO](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22MHO%22&journalCode=ymeta) ([metabolically healthy obesity](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22metabolically%20healthy%20obesity%22&journalCode=ymeta)) – [метаболічно здорове ожиріння](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22metabolically%20healthy%20obesity%22&journalCode=ymeta)

MTHFD1 5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase –метилентетрагідрофолатдегідрогеназа 1

MTHFR methylenetetrahydrofolate reductase –метилентетрагідрофолатредуктаза

[MUO](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22MUO%22&journalCode=ymeta) ([metabolically unhealthy obesity](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22metabolically%20unhealthy%20obesity%22&journalCode=ymeta)) –[метаболічно нездорове ожиріння](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22metabolically%20unhealthy%20obesity%22&journalCode=ymeta)

SAH S-adenosylhomocysteine–S-аденозилгомоцистеїн

SAM S-adenosylmethionine–S-аденозилметіонін

[SAT](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22SAT%22&journalCode=ymeta) ([subcutaneous adipose tissue](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22subcutaneous%20adipose%20tissue%22&journalCode=ymeta)) –[підшкірна жирова тканина](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22subcutaneous%20adipose%20tissue%22&journalCode=ymeta)

SNР – одиничні нуклеотидні поліморфізми

[VAT](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22VAT%22&journalCode=ymeta) ([visceral adipose tissue](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22visceral%20adipose%20tissue%22&journalCode=ymeta)) – [вісцеральна жирова тканина](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22visceral%20adipose%20tissue%22&journalCode=ymeta)

VEGF – Vascular endothelial growth factor – фактор росту ендотелію судин

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров’я

НІЗ – неінфекційні захворювання

СDV([cardiovascular disease](https://www.metabolismjournal.com/action/doSearch?AllField=%22cardiovascular%20disease%22&journalCode=ymeta)) – серцево-судинні захворювання

ССС– серцево-судинна система

**ВСТУП**

**Актуальність.**

Середня тривалість життя населення планети значно зросла за останні 150 років і продовжує зростати. Довге життя — це мрія людей із самого початку часів, але також мрія — прожити його в хорошому фізичному та психічному стані.

Сучасний спосіб життя характеризується високою доступністю їжі та постійно зростаючим рівнем фізичної активності, що призводить до ситуації видимого психофізичного благополуччя, яке, однак, часто не відповідає дійсному стану здоров’я. Типові харчові звички населення поступово збагачувалися продуктами з високим вмістом білка, насиченими жирами та цукрами до такого рівня, що споживання тепер перевищує витрати. Таким чином, ми живемо в епоху «очевидного благополуччя», коли збільшення тривалості життя відбувається паралельно зі збільшенням ризику таких захворювань, як ожиріння та метаболічний синдром. [1]

Крім того, з’являється все більше доказів того, що вплив дієти, який може змінювати експресію та контроль генів, міг навіть бути рушійною силою еволюції людини. Механізми, які дозволяють геному взаємодіяти з факторами навколишнього середовища, такими як дієта, є епігенетичними змінами — концепція, вперше запропонована британським біологом Конрадом Веддінгтоном у 1942 році для опису взаємодії між генами та середовищем у визначенні фенотипу організму. [2-3]

Протягом останнього десятиліття епідеміологи накопичували приклади спадкових епігенетичних змін, спричинених дієтою. Хоча люди в розвинених країнах живуть довше, ніж будь-коли раніше, сучасний спосіб життя також породив кілька проблем, багато з яких, як тепер стає зрозуміло, пов’язані з епігенетичними наслідками. [4]

На додаток до цих еволюційних досліджень, GWAS виявили багато генетичних варіантів, пов’язаних зі специфічними властивостями харчування включаючи: засвоєння поживних речовин, метаболізм ліпідів і накопичення жиру, що у свою чергу, може призвести до взаємодії між генами та дієтою і хворобами людини. Разом ці висновки піднімають критичне питання про те, чи можна адаптувати дієтичні рекомендації до окремих людей на основі генетичних варіацій і наскільки значним може бути вплив точного харчування на відміну від звичайних, загальних рекомендацій. [5]

 Зараз наукове співтовариство виявляє зростаючий інтерес до того, як наші гени реагують на різні продукти, які споживає людина. Однак на даний момент молекулярна основа, за допомогою якої дієтичні поживні речовини або схеми харчування змінюють експресію генів, ще не повністю описані. Найбільш широко прийнята гіпотеза припускає, що за ці процеси відповідає епігенетична регуляція. [6]

Епігенетика передбачає вивчення того, як фактори навколишнього середовища, такі як спосіб життя, фізична активність, вплив дієти, здатні модулювати експресію генів без зміни нашої послідовності ДНК. Епігенетичні модифікації є поширеними при багатьох захворюваннях, таких як ожиріння та метаболічний синдром. Знання того, які харчові компоненти або режими харчування впливають на молекулярні регуляторні механізми, задіяні в експресії генів, допомогло б просунути дослідження, пов’язані з профілактикою, прогнозом і лікуванням таких патологій, як ожиріння і метаболічний синдром. [7-8]

**Об’єкт дослідження** – процес корекції метаболічних порушень у жінок із ожирінням

**Предмет дослідження** – вплив нутрієнтів з епігенетичною дією на метаболічні порушення при ожирінні в поєднанні із фізичними навантаженнями.

**Мета роботи** – теоретично обґрунтувати та визначити нутрієнти та види фізичного навантаження із епігенетичною дією, вплив яких спрямований на метаболічні порушення при ожирінні.

Реалізація поставленої мети передбачає вирішення наступних **завдань**:

1. Узагальнити й систематизувати сучасні науково-методичні знання в галузі епігенетики; встановити особливості застосування нутрієнтів з епігенетичною дією;
2. Дослідити особливості метаболічних порушень при ожирінні;
3. Визначити які нутрієнти та засоби фізичного навантаження мають вплив на епігенетичні зміни та механізми їх дії;
4. Створити перелік нутрієнтів-кандидатів, таблицю нутрієнтів із епігенетичними функціями, розробити рекомендації щодо поєднаного застосування нутрієнтів з епігенетичною дією та фізичних вправ.

**Теоретична та практична значущість роботи**: Краще розуміння ключової взаємодії між дієтою, фізичним навантаженням та епігенетичними змінами може бути важливим для розробки нових терапевтичних підходів для боротьби з ожирінням та метаболічними порушеннями на його фоні. Розуміння механізмів дії нутрієнтів та фізичних вправ дозволить удосконалити їх застосування, досягнути підвищеного ефекту від їх поєднаної дії, раціонально застосовувати у програмах корекції маси тіла та нормалізації метаболічних порушень у осіб із ожирінням.

**Структура роботи**. Кваліфікаційна магістерська робота викладена на 69 сторінках, з них – 52 сторінки основного тексту, і складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (191 іноземне джерело) та додатків. Робота містить 5 таблиць, 3 рисунки.

**РОЗДІЛ 1**

**МЕТАБОЛІЧНИЙ ВПЛИВ НУТРІЄНТІВ З**

**ЕПІГЕНЕТИЧНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ В ПОЄДНАННІ ІЗ**

**ФІЗИЧНИМИ НАВАНТАЖЕННЯМИ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ**

**1.1.Характеристика метаболічних порушень при ожирінні**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння визначається як «ненормальне або надмірне накопичення жиру в організмі, що призводить до збільшення маси тіла та несе ризики для здоров'я». [9]

Ожиріння, яке також називають надмірною вагою, — це стан, який виникає, коли людина споживає надмірну кількість їжі, що призводить до накопичення більше калорій, ніж спалює. Ці калорії зберігаються у вигляді жирів. [10]

На відміну від точки зору, що ожиріння є лише фактором ризику для захворювань, Всесвітня федерація ожиріння - це організація, що представляє професійні товариства з багатьох країн, які зосереджуються на дослідженнях, освіті та охороні здоров’я для людей з ожирінням, заявила про те, що це хронічне, рецидивне прогресуюче захворювання [11]

Ожиріння зазвичай призводить до більш високого ризику метаболічних розладів, таких як резистентність до інсуліну, порушення рівня глюкози натще та/або толерантності, дисліпідемія та гіпертонія. Поточна пандемія через широке поширення інфекції SARS-CoV-19 знову підкреслила роль ожиріння, глобальна поширеність якого зросла до 13%, як фактора ризику як сприйнятливості до інфекцій, так і виникнення більш важкого перебігу захворювання. На сьогодні ця асоціація недостатньо вивчена. Вважається, що пов’язана з ожирінням схильність до інфекційних захворювань здебільшого зумовлена ​​порушенням як вроджених, так і адаптивних імунних реакцій і дефіцитом вітаміну D. Крім того, нові висновки вказують на те, що саме вісцеральне ожиріння та характеристики порушеного метаболічного здоров’я, такі як гіперглікемія, гіпертонія та субклінічне запалення, пов’язані з високим ризиком важкої форми COVID-19. [12,13]

Метаболічний синдром — це сукупність трьох або більше розладів, перелічених вище, що створює додатковий ризик розвитку серцево-судинних захворювань у майбутньому. Однак не всі особи з високим ІМТ демонструють абдомінальний тип ожиріння або його метаболічні ускладнення.

Інсулінорезистентність визначає аномальну реакцію β-клітин підшлункової залози, що призводить до посиленої реакції другої фази вивільнення інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії. Якщо така ситуація зберігається, у довгостроковій перспективі це спричиняє клітинну недостатність, зменшуючи опосередковану глюкозою секрецію інсуліну, що призводить до гіперглікемії [14].

З іншого боку, інсулінорезистентність спричиняє як зниження опосередкованого інсуліном виробництва NO (вазодилататора) та підвищення секреції вазоконстриктора ендотелінового фактора 1 (ЕТ-1) у кровоносних судинах, що призводить до гіпертонії. Крім того, пригнічує активність гормоночутливої ліпази (HSL), підвищуючи ліполіз в жировій тканині та секреції вільних жирних кислот (ВЖК) у кровотік [15,16].

Надлишок ВЖК поглинається печінкою, синтезуючи тригліцериди (ТГ), що призводить до гіпертригліцеридемії через посилений синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Крім того, поглинання печінкою ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) збільшується, таким чином знижуючи їх рівень. Крім того, інсулін-пригнічувальна активність у глюконеогенезі в печінці втрачається через інсулінорезистентність, щопризводить до більшої секреції глюкози, яка в свою чергу призводить до гіперглікемії. [17,18] (Рис.1.1)

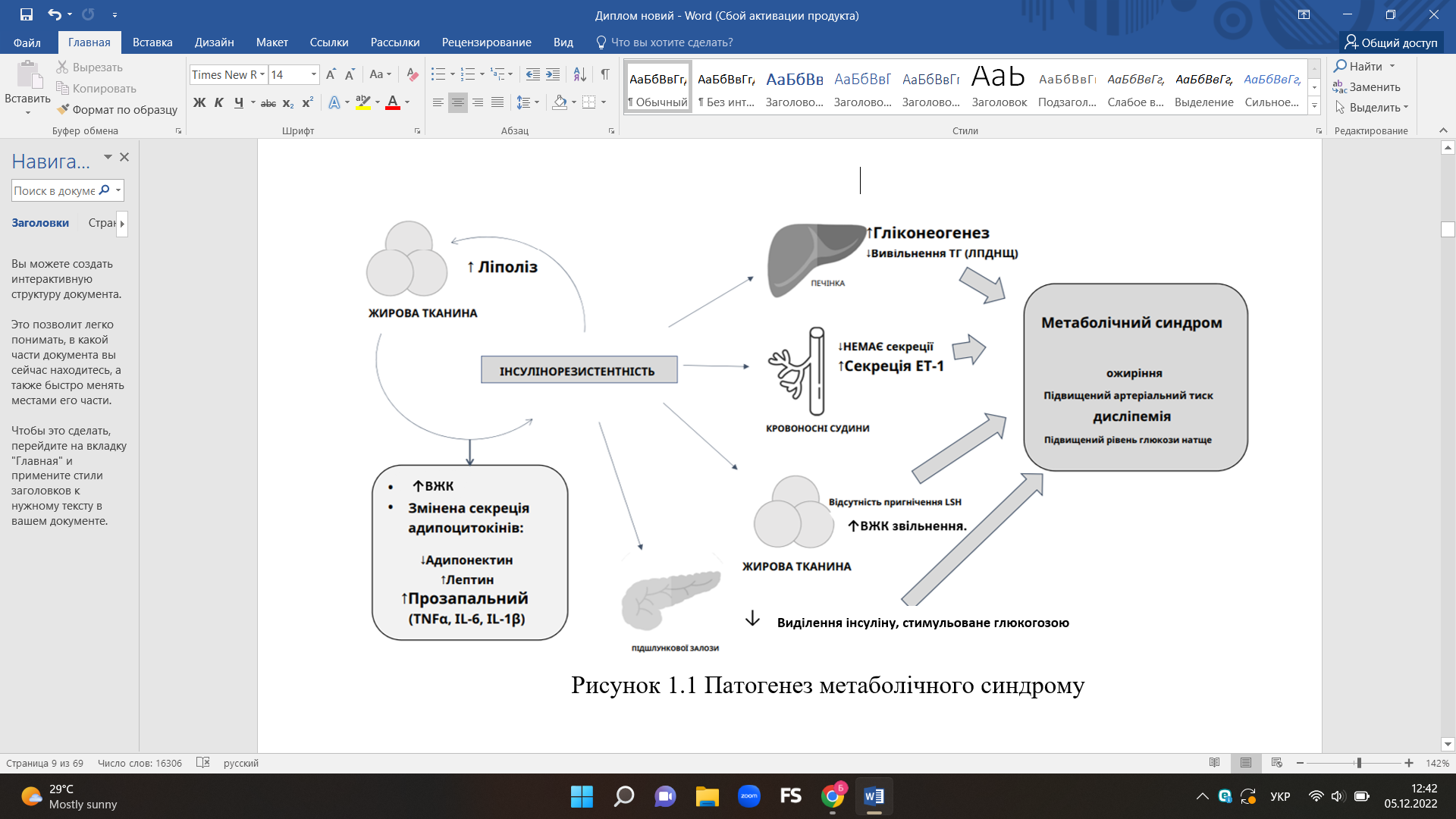


Рисунок 1.1 Патогенез метаболічного синдрому

Довгий час жирова тканина вважалася інертною тканиною, яка бере участь у накопиченні жиру. Справді, ця тканина виконує роль енергетичного резерву, синтезуючи та зберігаючи триацилгліцериди з надлишку ліпідів і вуглеводів в умовах голодування (або розкладаючи їх натщесерце). Однак протягом останніх кількох десятиліть нові дані показали, що жирова тканина являється ендокринним органом, який здатний синтезувати та секретувати значну кількість гормонів, цитокінів та ферментів. [19]

Надмірна вага та ожиріння визначаються індексом маси тіла (ІМТ), простим розрахунком, який базується на відношенні ваги людини в кілограмах до зросту в метрах у квадраті. Згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров’я, ІМТ від 25 до 29,9 класифікується як надлишкова вага, а ІМТ 30 або вище вказує на ожиріння. ІМТ не вимірює безпосередньо тип ожиріння, хоча він помірно корелює з рядом прямих показників вмісту жиру в організмі [20,21].

Таким чином, з метою класифікації суб’єктів відповідно до рівня ІМТ є стандартизація ступеню тяжкості на основі доказів того, що існує кореляція між ІМТ та несприятливими наслідками для здоров’я (Рис. 1) Однак на індивідуальному рівні ІМТ не може розрізнити жирову та нежирну тканини і не є діагностичним показником відсотку жиру в організмі, стану здоров’я та пов’язаних ризиків [8]. Це може частково пояснити спостереження про те, що значна частка людей із надмірною вагою (~50%) і ожирінням (~30%) не мають будь яких явних ознак метаболічних і серцево-судинних ускладнень [22-23].

Більш здоровий фенотип, який демонструють деякі пацієнти з ожирінням, називається метаболічно здоровим ожирінням (MHO) і частіше спостерігається у молодих, фізично активних пацієнтів з кращим харчовим статусом і низьким рівнем ектопічного та вісцерального накопичення жиру. На відміну від суб’єктів із метаболічним нездоровим ожирінням (MUO), особи з MHO не демонструють метаболічних аномалій, таких як резистентність до інсуліну, гіпертонія та дисліпідемія. Незважаючи на подібну загальну жирову масу, MHO також характеризується меншим ступенем системного запалення та сприятливим профілем імунітету та функції печінки. [24,25]

Найбільш важливим для здоров'я є розподіл жиру в організмі. Можна виділити два типи принципово різного розподілу жиру: черевний і сіднично-стегновий жир. Щоб розрізнити ці два типи, можна використовувати окружність талії та окружність стегон. Люди з накопиченням жиру в області живота мають помітно вищий ризик розвитку діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань. З іншого боку, окружність талії недостатньо здатна вказати на індивідуальний ризик. Натомість вважається, що кількість вісцерального жиру є основним фактором ризику через його метаболічні характеристики (тобто підвищений ліполіз, діабетогенний та атерогенний профіль адипокінів). [26]

Функціональні відмінності між вісцеральними та підшкірними адипоцитами можуть бути пов’язані з їх анатомічним розташуванням. Вісцеральна жирова тканина та її резидентні макрофаги жирової тканини виробляють більше прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини-альфа (TNF-альфа) та інтерлейкін-6 (IL-6), і менше адипонектину. Ці зміни цитокінів індукують резистентність до інсуліну та відіграють важливу роль у патогенезі ендотеліальної дисфункції та подальшого атеросклерозу. Швидкість накопичення вісцерального жиру також різниться генетично в залежності від статі та етнічного походження людини. Такі відмінності можуть пояснити різницю в кардіометаболічному ризику при різних показниках вимірювання талії між різними популяціями. [27]

Жирова тканина, незалежно від її ролі у виробленні та зберіганні енергії, діє як ендокринна тканина, виробляючи широкий спектр цитокінів/гормонів, які називаються адипокінами. Адипокіни, такі як лептин, резистин, вісфатин і остеопонтин, у деяких випадках мають прозапальну дію на серцево-судинну систему. Навпаки, деякі адипокіни мають кардіопротекторну та протизапальну дію, включаючи адипонектин, оментин та апелін. [28]

Одним із ключових адипокінів є адипонектин, регулюючий гормон пептидів, який виділяється головним чином адипоцитами та кардіоміоцитами, а також ендотеліальними та скелетними клітинами. Він діє через два основні рецептори: AdipoR1 і AdipoR2, утворюючи «систему адипонектину». Вона регулює різні метаболічні процеси, тоді як адипонектин є адипоцитним гормоном, відомим своїм кардіопротекторним впливом у клінічних та експериментальних дослідженнях. Він також є ефективним метаболічним адипокіном, оскільки втрата ваги або притримування дієти для зменшення ваги, показують зв’язок із підвищенням концентрації адипонектину, що супроводжується підвищенням чутливості до інсуліну, глюкози та регуляції ліпідів за допомогою адипонектину, який є антиоксидантом, має протизапальну та антифіброзну дію. [29]

Зараз загальновизнано, що розподіл жиру в тілі та порушення функції жирової тканини є кращим прогностичним фактором метаболічних аномалій, пов’язаних із ожирінням, ніж загальний відсоток жиру в організмі. Накопичення вісцерального жиру, запалення, порушення розшарування жирової тканини та адипогенезу, а також гіпертрофія та зміна ліпідного метаболізму жирових клітин є анатомічними та функціональними порушеннями жирової тканини, що сприяє метаболічним захворюванням та підвищує ризик серцевосудинних захворювань.

Новий науковий термін, адипосопатія (клінічно «хворий жир»), був створений для опису цього набору змін, які характеризують дисфункцію жирової тканини і, ймовірно, сприяють розвитку кардіометаболічного синдрому. [30]

Дослідження близнюків та дослідження в сім’ях показали, що близько 40-70% варіацій ожиріння у людини є результатом генетичних факторів. Підходи GWAS (сканування загальногеномних асоціацій) виявили понад 400 генів, пов’язаних із ЦД2 та ССС, однак ці гени передбачають лише 5% ризику ожиріння. Низька прогностична здатність може бути наслідком ситуації, коли ген-ген, ген-середовище та епігенетичні взаємодії не були повністю ідентифіковані за допомогою сучасних методів, заснованих на популяційній генетиці. Було виявлено, що багато генів, пов’язаних з ожирінням, беруть участь в регулюванні гомеостазу енергії. [31-35]

Генетичні причини ожиріння можна загалом класифікувати як:

1) моногенні причини, які є результатом однієї генної мутації, переважно локалізованої в лептино-меланокортиновому шляху. Багато генів, таких як AgRP (Agouti-споріднений пептид), PYY (орексогенний) або MC4R (рецептор меланокортину-4), були ідентифіковані для моногенного ожиріння, що порушує регуляторну систему апетиту та ваги, гормональні сигнали (грелін, лептин, інсулін) сприймаються рецепторами, розташованими в ядрах гіпоталамуса. [36]

2) Синдромне ожиріння — це тяжке ожиріння, яке є результатом аномалій розвитку нервової системи та інших вад розвитку органів/систем. Це може бути викликано змінами в одному гені або в більшій хромосомній ділянці, що охоплює кілька генів. [37]

3) Полігенне ожиріння — зумовлене кумулятивним внеском багатьох генів. Наявність цих типів генів може спричинити збільшення споживання калорій, підвищення рівня голоду, зниження контролю над переїданням, зниження насичення, підвищену схильність до накопичення жиру в організмі та підвищену схильність до сидячого способу життя. [38]

**1.2 Епігенетичний вплив факторів зовнішнього середовища на організм та її механізми**

Наш генетичний код однаковий майже в кожній клітині нашого тіла, але всі тканини не експресують кожен ген однаковою мірою. Здебільшого ця різниця між тканинами виникає через наявність епігенетичних механізмів, які змінюють експресію генів без зміни генетичного коду. [39]

Термін «епігенетика» вперше використав англійський ембріолог К. Воддінгтон для опису мінливості формування структур організму в процесі ембріогенезу. Ключовим елементом епігенетичної концепції Уоддінгтона була ідея про те, що різні молекули такі як білки, гормони тощо впливають на генну активність. Відповідно до цих ідей, Уоддінгтон визначив епігенетику як «розділ біології, який вивчає причинно-наслідкові взаємодії генів та їх продуктів, що утворюють фенотип». [3]

Потім, у 1987 році, Р. Холлідей переглянув термін «епігенетика» як «спадкові зміни в експресії генів, які не пов'язані зі змінами в послідовності ДНК». Виходячи з цих визначень, можна припустити, що епігеном передбачає наявність у клітині певних механізмів, що контролюють експресію генів. Епігенетика стосується зовнішньої модифікації ДНК, яка вмикає та вимикає гени, впливаючи на експресію генів. Це відбувається без змін у послідовності ДНК, що призводить до зміни фенотипу без зміни генотипу.

Епігенетика включає в себе три основні механізми такі як: метилювання ДНК, модифікація гістонів і вплив некодуючих РНК. Дослідження показали, що ці епігенетичні механізми разом утворюють «епігенетичний ландшафт», необхідний для регуляції експресії генів, інактивації Х-хроматину та геномного імпринтингу. Епігенетичні механізми контролюють активність генів і розвиток організму, порушення цього балансу може сприяти ожирінню та метаболічному синдрому. [40,41]

**Метилювання ДНК** є важливою епігенетичною модифікацією, яка регулює експресію генів і є найбільш вивченим епігенетичним процесом, який відповідає за додавання метильної групи до 5-вуглецевої позиції основи цитозину, що каталізується сімейством ДНК-метилтрансфераз. Підстави, які дуже сприйнятливі до метилювання, зазвичай знаходяться в дінуклеотидній послідовності цитозин-фосфат-гуанін (CpG) ДНК, так званий острів CpG. [42,43]

Метилювання ДНК каталізується ферментами, відомими як ДНК-метилтрансферази (DNMT) і гіперметилювання динуклеотидів CpG-острівців за допомогою DNMT, що зазвичай призводить до мовчання генів транскрипції та інактивації генів. Цей тип модуляції змінює експресію генів у клітинах, працюючи як «перемикач увімкнення та вимкнення»: коли специфічний сайт CpG метилюється, експресія гена припиняється, і навпаки, його деметилювання дозволяє увімкнути зчитування тобто експресію гена. [43]

Зрозуміло, що процес метилювання може відігравати ключову роль у кількох біологічних процесах, включаючи інактивацію Х-хромосоми, батьківський імпринтинг, розвиток, мовчання чужорідної ДНК та правильну сегрегацію хромосом. Змінена експресія та активність DNMT спостерігається при багатьох захворюваннях, включаючи ожиріння та метаболічний синдром. Крім того, глобальне гіпометилювання пов’язане майже з усіма видами раку людини. [44-46]

Що стосується **модифікації гістонів**, слід зазначити, що еукаріотична ДНК упакована в хроматин, який складається з нуклеосомних одиниць, оточених 147 парами нуклеотидів ДНК навколо октамера чотирьох основних гістонів (H2A, H2B, H3 і H4). Між двома сусідніми нуклеосомами знаходиться лінкерний гістон, який зв’язується із зовнішньою стороною нуклеосоми, фіксуючи на ній ланцюг ДНК. [47]

Історично хроматин класифікували як еухроматин або гетерохроматин (відповідно до його стану компактності), хоча існує цілий спектр станів хроматину, що вказує на високу гнучкість його макромолекули. Структуру хроматину можна модифікувати за допомогою механізмів запису, зчитування та стирання хроматину, яку можуть реконструювати нуклеосоми або модифікувати гістони за допомогою посттрансляційних модифікацій, встановлюючи різні стани хроматину. Сьогодні дослідники виявили сотні посттрансляційних модифікацій, включаючи ацетилювання, метилювання, фосфорилювання та убіквітилування на амінокінці або хвостах гістонів. Велика кількість ферментів відповідає за додавання та видалення модифікацій гістонів, сприяючи складній епігенетичній регуляції. [48]

Гістони відіграють важливу роль у конденсації та релаксації хроматину і, таким чином, впливають на експресію ДНК.Ремоделювання хроматину відноситься до перебудови хроматину з конденсованого стану в доступний для транскрипції стан, що дозволяє транскрипційним факторам або іншим ДНК-зв’язуючим білкам отримувати доступ до ДНК і контролювати експресію генів. МікроРНК відноситься до малих некодуючих молекул РНК, які «заглушують» або припиняють функціонування мРНК. [48,49]

Нарешті, **некодуючі РНК** (некодуючі РНК або нкРНК) можуть виконувати свої регуляторні функції, діючи як епігенетичні регулятори експресії генів і ремоделювання хроматину.

Некодуючі РНК - це молекули РНК, які не транслюються в білки, але мають регуляторний вплив на експресію генів. Найбільш функціонально релевантними типами некодуючих РНК, які вивчаються в контексті ожиріння, є мікроРНК (міРНК) і довгі некодуючі РНК (lncRNA).

**МікроРНК** — це малі молекули РНК (≈22 нуклеотиди), які виконують свою функцію через посттранскрипційну регуляцію експресії генів. Кілька мікроРНК беруть участь у процесі адипогенезу, наприклад *miR-30*, *miR-26b* , *miR-199a* та *miR-148a* . Ці мікроРНК були виявлені у людей із ожирінням і мишей, яких годували дієтою з високим вмістом жиру. Аналогічно, *miR-17-5p* і *miR-132* були виражені на більш високих рівнях у вісцеральних жирових тканинах дорослих із ожирінням і значно корелювали з індексом маси тіла, глікозильованим гемоглобіном та порушенням метаболізму глюкози та ліпідів [50].

Хоча ця галузь досліджень ще молода, ці вичерпні дані підтверджують не лише роль епігенетики в розвитку захворювання, але й епігенетичні зміни як відповідь на хворобу. Оборотний характер епігенетичних модифікацій є перспективним для майбутніх терапевтичних стратегій при ожирінні.

**1.3. Нутрієнти з епігенетичним механізмом дії**

Харчування є одним із найбільш модифікованих факторів, здатних впливати на шляхи метилювання ДНК. Було продемонстровано, що харчування може впливати на епігенетичну регуляцію метилювання ДНК різними способами, змінюючи субстрати та кофактори, необхідні для цього процесу, змінюючи активність ферментів, що регулюють одновуглецевий цикл, або відіграючи роль у активності деметилювання ДНК. [51]

Одним із найпоширеніших прикладів впливу епігенетики на ожиріння є мишача модель агуті.

Дослідження з використанням жовтої миші Агуті демонструють, як дієта матері впливає на [епігенетичне](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/epigenomics) програмування та може вплинути на виникнення [метаболічних захворювань](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/water-electrolyte-imbalance) у дорослих. Ці миші містять «метастабільний епіалель», який збігається з чітким фенотиповим відображенням. Епіалель — це алель гена, який відрізняється від інших алелей того ж гена статусом [метилювання.](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/methylation)Метастабільні епіалелі — це епіалелі, [ДНК яких метилюється](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dna-methylation) і візерунок яких може бути змінений навколишнім середовищем та дієтою. [52,53]

На експресію метастабільного епіалеля впливає метилювання ДНК в промоторній області. Таким чином, епіалель може диференційовано експресуватися в генетично ідентичних індивідуумів, просто на основі статусу метилювання, що оточує ген. Аберантне гіпометилювання цього гена викликає ектопічну експресію його білка, який зв’язується з рецептором меланокортину 4 (MC4R) у гіпоталамусі, порушуючи його функцію та викликаючи гіперфагічне ожиріння.  Ця мишача модель також дає змогу зрозуміти метаболічний синдром. Ген Agouti (A vy) у мишей кодує [паракринну сигнальну](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/paracrine-signaling) молекулу. [54]

За відсутності продукту гена фолікулярні [меланоцити](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/melanocyte) виробляють коричневий пігмент; у його присутності вони виробляють жовтий пігмент. Експресія агуті регулюється за допомогою метилювання дев'яти сайтів CpG в його промоторі; підвищене метилювання пригнічує експресію, тоді як знижене метилювання сприяє транскрипції. [55,56]

Мітохондрії мають вирішальне значення для забезпечення проміжних метаболітів, необхідних для епігенетичних модифікацій у ядрі які, у свою чергу, контролюють експресію мітохондріальних білків. Зокрема, одновуглецевий цикл (1CC) відіграє центральну роль у зв’язку метаболічних та епігенетичних регуляцій. Фолієва кислота, вітамін В12, бетаїн і холін сприяють регуляції реметилювання гомоцистеїну в метіонін, який використовується як метилдонор (у формі S-аденозилметіоніну) для реакцій метилювання в клітині. Цей метаболічний шлях включає декілька ферментів, серед яких метилентетрагідрофолатредуктаза (кодується MTHFRген) є одним із найважливіших, оскільки він регулює клітинні рівні 5-метилтетрагідрофолату, який є біоактивною формою фолату. Експресія гена MTHFR може регулюватися метилюванням його промотору яке, як було показано, змінюється при ожирінні, а також у відповідь на подразники навколишнього середовища, такі як куріння. [57-59]

**Метильні донори** — це харчові компоненти, такі як фолат і метіонін, які забезпечують метильні групи для біологічного метилювання ДНК. Наявність метильних груп залежить від дієти, багатої на фолієву кислоту (наприклад, зелене листя, горох, квасоля, сочевиця, печінка тощо), а також від прийому фолієвої кислоти під час вагітності. B12 присутній лише в їжі тваринного походження (наприклад, яйця, м’ясо, риба). Зниження рівня субстратів, необхідних для одного вуглецевого циклу під час вагітності, було пов’язане з порушенням метилювання ДНК на рівні промотора генів, які регулюють ріст і метаболічні захворювання (тобто IL10, LEP, ABCA1, GNASAS і MEG3). [60]

Доклінічні дослідження показали, що гіперкалорійні дієти та дієти з високим вмістом жиру модулюють метилювання генів, які беруть участь у метаболізмі та регуляції апетиту, таких як лептин ( *LEP* ) у жировій тканині та рецептор меланокортину 4 ( *MC4R* ) у мозку. [61]

Крім того, підвищена експресія гістондеацетилаз HDAC5 і HDAC8 спостерігалася у вентромедіальному гіпоталамусі гризунів, яких годували дієтою з високим вмістом жирів, що згодом порушувало регуляцію безлічі генів, відповідальних за енергетичний обмін і регуляцію апетиту. [62]

 Було також показано, що постійне споживання дієти з високим вмістом жиру індукує HDAC9, який перешкоджає диференціації адипоцитів, що призводить до неправильно диференційованих адипоцитів з низьким вмістом адипонектину та неефективності у зберіганні ліпідів. [63]

**Вітамін D** окрім регуляції мінерального та кісткового метаболізму, також бере участь у багатьох клітинних процесах, відповідальних за гомеостаз метаболізму глюкози та ліпідів через сигнальний шлях інсуліну. Накопичення доказів підтверджує, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з патогенезом інсулінорезистентності. Порушення сигналізації інсуліну та запалення тісно пов’язані, і було виявлено, що вітамін D зменшує обидва ці порушення та зменшує ступінь запалення та окислювального стресу, спричиненого хронічною гіперглікемією. Результати деяких клінічних досліджень показали, що добавки вітаміну D покращують основні метаболічні параметри, пов’язані з резистентністю до інсуліну, включаючи ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), загальний холестерин (ТС), глікований гемоглобін (HbA1c), тригліцериди (TAG). [64-66]

Основними джерелами вітаміну D є риба і риб'ячий жир, м'ясо великої рогатої худоби, свиней, птиці і яєчний жовток. Вітамін D виробляється в шкірі людини після впливу ультрафіолетових променів B (UVB) і вважається прогормоном, оскільки його необхідно активувати печінкою та нирками. Єдина їжа нетваринного походження, яка містить значну кількість вітаміну D - це гриби, які піддаються впливу сонця або ультрафіолетових променів. Найбільш поширеною формою вітаміну D в грибах є вітамін D2, з меншою кількістю вітаміну D3 і вітаміну D4. Хоча рівень вітаміну D2 у грибах може знизитися в результаті зберігання та подальшого варіння, якщо спожити відразу після збирання, рівень вітаміну D2 залишається вищим, ніж 10 мг/100 г сухої ваги. [67,68]

Лабораторні дослідження вказують на те, що ефект дієти, багатої на **поліфеноли**, проти ожиріння можна пояснити здатністю поліфенолів взаємодіяти, прямо чи опосередковано, з жировою тканиною (преадипоцитами, жировими стовбуровими клітинами та імунними клітинами). Поліфеноли являють собою велику та гетерогенну групу фітохімічних речовин, що містять фенольні кільця, і поділяються на флавоноїди, фенольні кислоти, стильбени та лігнани. [69]

**Флавоноїди** в свою чергу класифікуються на флавони, флавоноли, флавоноли, флаванони, ізофлавони та антоціани. [70]

* Флавони - оливкова олія першого віджиму, апельсини, цільнозерновий хліб із пшеничного борошна, чорні оливки, а також містять такі приправи як: селера посівна, м'ята перцева сушена, вербена звичайна сушена;
* Флавоноли - шпинат, квасоля, цибуля, шалот, і приправи: каперси, шафран, сушений орегано;
* Флаваноли - червоне вино, яблука, персики, какао-порошок, горіхи, темний шоколад;
* Флаванони- сік грейпфрута/помело, апельсини, апельсиновий сік, грейпфрутовий сік, і такі приправи як: м'ята перцева сушена, орегано сушений, розмарин свіжий;
* Ізофлавони- соєве борошно, соєва паста, смажені соєві боби, боби;
* Антоціани- вишня, червоне вино, оливки, фундук, мигдаль, бузина чорна, чорноплідна горобина, чорниця;

**Фенольні кислоти** містяться в таких продуктах як: оливки, оливкова олія першого віджиму, червоне вино, волоські горіхи, гранатовий сік, червона малина, американська журавлина, кава, кукурудзяна олія, картопля. І в таких приправах як: каштан, гвоздика, бадьян, м'ята перцева сушена. Вербена звичайна, розмарин сушений.

**Стільбени** і найвідоміший їх представник ресвератрол, який можна знайти в таких продуктах як: виноград, червоне вино та горіхи. Ресвератрол індукує апоптоз адипоцитів, зменшує їх проліферацію та викликає зупинку клітинного циклу в діапазоні концентрацій від 10 до 100 мкМ.

**Лігнани** переважно в таких продуктах як: оливкова олія першого віджиму, цільнозернове житнє борошно, хліб з цільнозернового житнього борошна, насіння льону, олія насіння кунжуту, олія чорного кунжуту, насіння льону.[71]

Серед іншого, такі фрукти, як яблука, виноград, груші та ягоди, зазвичай містять велику кількість поліфенолів (200–300 мг на 100 г). Найбільш поширеними фенольними кислотами є кавова кислота та ферулова кислота, яка є основною фенольною сполукою в каві та зернових відповідно. [72,73]

Геністеїн, фітоестроген, який в основному міститься в соєвих бобах, є, мабуть, найбільш дослідженою з цих біоактивних сполук. Крім того, геністеїн у поєднанні з інгібіторами метилювання ДНК або іншими DNMTs може посилити реактивацію генів, заглушених метилюванням. Як доказ цього виявлено, що геністеїн інгібує DNMT1, 3a і 3b і пригнічує експресію hTERT. Геністеїн також посилює ацетилювання шляхом підвищення активності HAT. [74,75]

**Ізотіоціанати** - це категорія дієтичних сполук, присутніх в хрестоцвітих овочах, включаючи брокколі, білокачанну капусту та капусту. Ізотіоціанати характеризуються функціональною групою, що містить сірку (N=C=S).  Глюкозинолати, зокрема глюкорафанін (попередник сульфорафану), зустрічаються в особливо високих концентраціях (порівняно з іншими джерелами) в молодих рослинах брокколі (*Brassica oleracea var. Italica* ) та в інших хрестоцвітих овочах, таких як брюссельська капуста.

Варіння та бланшування суттєво впливають на вміст глюкозинолатів у брокколі, а також впливають на вміст продуктів, утворених ферментом мірозиназою, присутнім у рослинній тканині. В експерименті *in vitro* було досліджено, як обробка брокколі впливає на відсоток перетворення глюкорафаніну в сульфорафан. Відсоткова кількість сульфорафану, утвореного з його попередника глюкорафаніну в брокколі, яка не пройшла термічну обробку та була ліофілізована, становила 22,8%. Обробка брокколі на пару (5 хв) і її ліофілізація зменшують кількість утвореного сульфорафану до 4,2%, тоді як легке нагрівання (60°C) посилює утворення сульфорафану *in vitro* (97,9%). [76]

Часник (Allium sativum) протягом багатьох років використовувався для профілактики захворювань, і вважається, що він має антибактеріальну, противірусну та протизапальну дію. Зубчики часнику містять кілька сполук, включаючи: вітаміни A, B-комплекс, C, E, клітковину, вільні амінокислоти, сірку/сіркоорганічні сполуки та білки. [77]

Декілька сіркоорганічних сполук, присутніх у часниковій олії, мають численні біологічні властивості. Чотири найважливіші сіркоорганічні сполуки, які вважаються основними біологічними агентами, це діалілсульфід (DAS), діалілдисульфід (DADS), діалілтрисульфід (DATS) і аллілметилтрисульфід. Повідомлялося про низку біологічних переваг, таких як гіполіпідемічний і гіпохолестеринемічний ефекти, антиоксидантний потенціал і антимікробна активність. [78-80]

EGCG може зменшити травлення та всмоктування ліпідів шляхом зниження активності травних ферментів і емульгування ліпідів. Катехіни зеленого чаю, ресвератрол і куркумін можуть зменшити накопичення жиру в адипоцитах шляхом активації AMPK, пригнічення активації ACC і зниження експресії ліпогенних генів, таких як FAS, SCD1 і SREBP-1c. [81-85]

Ці поліфеноли також збільшують ліполіз і стимулюють β-окислення жирних кислот за допомогою регуляції гормоночутливої ​​ліпази (HSL). [86]

Таким чином, дієтичні поліфеноли, описані вище, є потенційними стратегіями харчування для профілактики ожиріння та пов’язаного з ним запалення.

**1.4. Епігенетичний механізм дії фізичних навантажень**

Фізична активність визначається як будь-яка фізична дія з використанням скелетних м’язів, що призводить до щоденних витрат енергії та може бути класифікована як спортивна, професійна, побутова або інша діяльність. Сучасні люди можуть мати вищу метаболічну здатність, ніж наші предки, що вимірюється здатністю поглинати та використовувати кисень (VO2max). Відсутність фізичних вправ може мати численні довгострокові шкідливі наслідки, зокрема в поєднанні з незбалансованим харчуванням. Отже, нині тривожно зросла поширеність хронічних захворювань, пов’язаних із сидячим способом життя та незбалансованим харчуванням. Доведено, що недостатня фізична активність входить до 10 основних факторів ризику усіх захворювань, особливо ожиріння і як повідомляється, є причиною 9% усіх смертей у світі з серйозними наслідками для здоров’я, економіки, навколишнього середовища та соціальних наслідків. [89-91]

Фізичні вправи викликають численні зміни та метаболічні адаптації в організмі, що призводять до покращення функціональної здатності організму та здоров’я, а також до зниження ризику розвитку метаболічних або хронічних захворювань. Зокрема, у скелетних м’язах активується складна мережа молекулярних механізмів і м’язове скорочення вивільняє активні білки, нуклеїнові кислоти та метаболіти, які можуть брати участь у міжорганній комунікації, яка, ймовірно, опосередковує багато ефектів від фізичних вправ. Дійсно, деякі з цих метаболітів можуть служити субстратом для епігенетичних модифікацій у скелетних м’язах, уможливлюючи транскрипційні зміни ключових сигнальних шляхів і, зрештою, адаптацією до фізичних навантажень. [92]

У фізіології фізичних вправ в основному розрізняють два види фізичних навантажень: тренування на витривалість, що характеризується використанням коротких і повторювальних навантажень, де переважає робота серцево-дихальної системи. Термін «тренування на витривалість» загалом стосується тренування аеробної системи на відміну від анаеробної системи та силових тренувань або тренувань з опором, які використовують більш високі навантаження при малій кількості повторень і більше зосереджені на роботі нервово-м’язової системи. [93]

Аеробні вправи та фізична активність є ефективними для профілактики ожиріння, і одним із механізмів цих впливів на здоров’я є спричинені фізичними вправами епігенетичні зміни, які знижують ризики ожиріння та розвитку метаболічного синдрому. [94]

Скелетні м’язи — це пластична тканина, здатна швидко адаптуватися у відповідь на зміни метаболічного гомеостазу, такі як фізичні вправи. Повторювані м’язові скорочення призводять до збільшення розміру та кількості мітохондрій, змін у субстратному метаболізмі, посилення ангіогенезу та гіпертрофії серцевих і скелетних м’язових волокон. Аеробні вправи традиційно розглядаються як основний вид фізичних навантажень, який є ефективним для зменшення окружності талії, рівня глюкози натщесерце, ЛПВЩ-ХС і ТГ; однак аеробні вправи в поєднанні з вправами на опір покращуюють показники крові при метаболічному синдромі і сприяють функціональному збільшенню м’язової сили. [95-97]

Сприятливою реакцією на аеробні тренування є здатність відновлювати АТФ за допомогою аеробного метаболізму. Вплив вправ на витривалість демонструє збільшенням активності мітохондріальних ферментів і кількості та розміру мітохондрій, що збільшує споживання кисню. Зниження внутрішньоклітинної концентрації кисню під час фізичних вправ може бути ключовим стимулом, який сприяє епігенетичним змінам у скелетних м’язах. [98]

Схоже, що існує взаємозв’язок дозування фізичного навантаження між-реакцією та між тривалістю фізичної активності і втрати ваги: ​​втрата маси тіла приблизно на 3 кг очікується при дотриманні фізичної активності помірної інтенсивності тривалістю між 150 і 220 хвилин на тиждень і приблизно від 5 до 8 кг протягом 225 хвилин на тиждень. [99]

Фізичні вправи без супутньої дієти чи інших змін способу життя пов’язані зі збільшенням рівня адипонектину та зниженням рівня лептину та IL-6 у плазмі людей з ожирінням, таким чином зменшуючи пов’язане з ожирінням системне запалення. Враховуючи роль, яку цитокіни, отримані з жирової тканини, відіграють у метаболічному гомеостазі, припустити, що ці та, можливо, інші фактори запалення можуть бути пов’язані з метаболічним синдромом. [96]

Відповідно, найбільш ефективний підхід до досягнення значної втрати ваги включає поєднання дієти, фізичних вправ і зміні звичних патернів поведінки. Поточні рекомендації пропонують принаймні 150 хвилин аеробних вправ середньої інтенсивності або 75 хвилин інтенсивних аеробних вправ щотижня, а також тренування з опором/зміцнення м’язів, що залучають усі основні групи м’язів принаймні двічі на тиждень. Для людей, які прагнуть більш ефективно втрачати вагу рекомендується високий рівень фізичних вправ (225-420 хв/тиждень помірної інтенсивності) порівняно з нижчими рівнями (<150 хв/тиждень). Втрата ваги була пов’язана з поліпшенням здоровя, а саме зниження тяжкості кількості супутніх захворювань, пов’язаних із ожирінням, таких як резистентність до інсуліну, запалення, дисліпідемія, гіпертонія, метаболічний синдром, діабет, легеневі та серцево-судинні захворювання. [89,97,100]

**ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1**

Вважається, що 90% життя контролюється епігенетикою — змінами в експресії генів, спричиненими тим, що людина робить у своєму житті.

Все більше доказів демонструє важливість чотирьох основних факторів, які викликають епігенетичні зміни в експресії ДНК. Було виявлено, що дієта, ожиріння, фізична активність, куріння, вживання алкоголю, забруднювачі навколишнього середовища, психологічний стрес і робота в нічну зміну можуть змінити епігенетичні моделі.

Надмірне харчування чи недостатнє/незбалансоване споживання поживних речовин є основними факторами ризику ожиріння та метаболічного синдрому. Дієтичні поживні речовини та біоактивні харчові компоненти є епігенетичними регуляторами, які змінюють експресію генів. Дієта може модифікувати епігенетичні механізми, регулюючи метилювання ДНК, модифікації гістонів, ремоделювання хроматину та зміни в експресії мікроРНК. біологічно активні харчові компоненти модулюють епігенетичні події з епігенетичними цілями, які пов’язані з профілактикою ожиріння та метаболічного синдрому. Ці біологічно активні інгредієнти включають дієтичні поліфеноли, епігалокатехін галлат із зеленого чаю, геністеїн із сої, ізотіоціанати з рослинної їжі, ресвератрол із винограду та сульфорафан із хрестоцвітих овочів.

Оскільки роль дієти є складною, слід заохочувати обмеження споживання харчових продуктів із високим ступенем обробки та заохочувати споживання натуральних або мінімально оброблених продуктів.

Переконливі докази доводять, що регулярна фізична активність приносить користь здоров’ю для всіх, незалежно від віку, статі, раси, етнічного походження чи розміру тіла. Деякі переваги виникають одразу після навантаження, наприклад: зниження почуття тривоги, зниження артеріального тиску, покращення сну, когнітивних функцій і чутливості до інсуліну. Інші переваги, такі як покращення кардіореспіраторної функції, збільшення м’язової сили, зменшення симптомів депресії та стійке зниження артеріального тиску, накопичуються протягом місяців або років фізичної активності.

І також фізичні вправи є потужним інструментом для зміни профілів експресії генів у скелетних м’язах шляхом епігенетичних модифікацій. Гіпометилювання ДНК і гіперацетилювання гістонів у скелетних м’язах є найбільш усталеним механізмом адаптації до фізичних вправ.  Крім того, вплив вправ на епігенетичні модифікації залежить від типу, інтенсивності та тривалості вправ.

**РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1 Методи дослідження**

Під час виконання роботи для вирішення поставлених завдань були використані наступні теоретичні та емпіричні методи досліджень:

* Аналіз та узагальнення даних спеціальної науково методичної літератури
* Зіставлення та порівняння даних рандомізованих плацебо контролюючих досліджень
* Метод узагальнення, як підтверджена практикою наукова теорія
* Вивчення теоретичного матеріалу

**2.1.1. Аналіз та узагальнення даних спеціальної науково-методичної літератури.**

Було проаналізовано літературні джерела, в яких розглядається тематика впливу харчових компонентів та фізичних навантажень на метаболічні порушення у людей із ожирінням. Вивчені та узагальнені найбільш актуальні та мало досліджені питання стосовно впливу нутрієнтів та фізичних навантажень на епігеном людей із ожирінням та метаболічним синдромом.

Проведений аналіз дозволив розглянути існуючі дані, сучасні уявлення з приводу епігенетичного впливу на ожиріння та пов’язані із ним метаболічні порушення. Це дозволило конкретизувати мету та завдання, визначити актуальність, виявити новизну роботи, вивчити методи та визначити подальші шляхи дослідження.

**2.1.2 Аналіз наукової літератури**

Пошук літератури за всіма опублікованими дослідженнями іноземної мови було здійснено за допомогою п’яти баз даних (PUBMED, MEDLINE, Web of science, SCOPUS і Elsevier) був проведений у березні-вересні 2022 року.

Статті були включені, якщо вони досліджували епігенетичні модифікації (метилювання ДНК, модифікації гістонів і некодуючі РНК) з додаванням інших релевантних наукових статей, розміщених у веб-джерелах або в раніше опублікованих оглядах, та контрі не мали конфлікту інтересів. Крім того, щоб переглянути докази, пов’язані з епігенетикою та впливом на метаболічні порушення при ожирінні, включено в пошук такі фрази: «епігенентичний вплив», «епігенетичний вплив фізичних навантажень», «нутрієнти із епігенетичною дією», «метилювання ДНК», «гістоновий код», «мікроРНК», «епігенетика ожиріння та метаболічного синдрому» та ін.

Дослідження на людях використовувалися як додаткові критерії пошуку літератури, особливо рандомізовані, сліпі, плацебо-контролюючі дослідження. Списки літератури з отриманих статей перевірялися для виявлення додаткових статей. Пошук був обмежений останніми 10 роками видання. Для статтей, які відповідають критеріям включення, повний текст було отримано, проаналізовано та узагальнено в таблицях.

**2.1.3 Аналіз клінічних випадків.**

В даній роботі проводився аналіз рандомізованих, плацебо-контролюючих, клінічних досліджень на тваринах та людях, щодо епігенетичного впливу нутрієнтів із їжі на метаболічні порушення при ожирінні. А також вплив фізичних навантаження на зміну епігеному людей із ожирінням та супутніми метаболічними порушеннями.

**2.2. Організація дослідження**

I етап (січень - травень 2022р) – вибір теми дипломної роботи, визначення мети, об’єкту та предмету дослідження, постановка завдань дослідження, літературне наповнення 1-го розділу.

II етап (травень - серпень 2022р) – теоретичний аналіз і узагальнення науково – методичних джерел за даною проблемою, створення узагальнюючих таблиць

III етап (серпень - листопад 2022р.) - аналіз отриманих даних, математична статистична обробка результатів дослідження, літературне оформлення дипломної роботи.

**РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

**3.1. Аналіз впливу нутрієнтів на корекцію метаболічних порушень при ожирінні**

Спільна проміжна заява, опублікована в 2009 році декількома асоціаціями, включаючи Національний інститут серця, легенів і крові, Американську асоціацію серця та Всесвітню федерацію серця, представила критерії, необхідні для визначення метаболічного синдрому. [101]

Замість того, щоб зосереджуватися лише на одному критерії, вони визначили, що у людей повинні бути зміни принаймні три із п’яти факторів ризику, які включають:

* абдомінальне ожиріння (окружність талії ≥102 см для чоловіків і ≥88 см для жінок),
* підвищений рівень тригліцеридів ( ТГ) (≥150 мг/дл),
* знижений рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (<40 мг/дл у чоловіків <50 мг/дл у жінок або тих, хто лікується від дисліпідемії),
* підвищений артеріальний тиск (систолічний ≥130 мм рт.ст. артеріальний тиск або діастолічний артеріальний тиск ≥85 мм рт.ст. або лікування гіпертонії),
* підвищений рівень глюкози натще (≥100 мг/дл або лікування гіперглікемії)

Усі дослідження, які я включила в магістерську наукову роботу є рандомізованими контрольованими, однак вісімнадцять є рандомізованими (паралельні групи), а інші одинадцять є перехресними (індивідуально рандомізованими). Дослідження оцінювали пацієнтів із дисліпідемією або переддисліпідемією, гіперхолестеринемією або гіпертригліцеридемією, надмірною вагою або ожирінням та метаболічним синдромом [102-107]

Лабораторні дослідження вказують на те, що ефект дієти, багатої на **поліфеноли**, проти ожиріння можна пояснити здатністю поліфенолів взаємодіяти, прямо чи опосередковано, з жировою тканиною (преадипоцитами, жировими стовбуровими клітинами та імунними клітинами).Так як ожиріння супроводжується запаленням низького ступеня, що характеризується підвищенням прозапальних цитокінів і адипокінів, а також вивільненням білою жировою тканиною інтерлейкіну-1β (IL-1β), інтерлейкіну-6 (IL-6), що проникають у жирову тканину, то зростає інтерес до антиоксидантних нутрицевтиків, включаючи дієтичні поліфеноли, завдяки їхньому потенціалу проти ожиріння [108].

Циркулюючі мікроРНК були вивчені як потенційні біомаркери запальних і метаболічних захворювань. Наскільки нам відомо, даних про зв’язок між споживанням поліфенолів з харчових джерел, експресією мікроРНК і біомаркерами запалення, пов’язаними з ожирінням, мало, і більшість наявних даних, що описують цей зв’язок, знайдено в дослідженнях раку. Низка оглядових статей надала корисний контекст у цьому відношенні для покращення нашого розуміння ролі поліфенолів у ожирінні [109-114].

**Антоціани** також належать до групи флавоноїдів, які є пігментами, широко поширеними у фруктах і овочах. Антоціани відповідають за червоний, синій, фіолетовий і жовтий кольори у фруктах, квітах і овочах і захищають клітини рослин від стресів навколишнього середовища, таких як інтенсивне сонячне світло та забруднюючі речовини.У недавньому дослідженні вмісту флавоноїдів у продуктах харчування брусниця та чорниця виявили, що вони містять більшу кількість флавоноїдів (1100 мг/100 г сухої ваги), ніж малина та полуниця (500 мг/100 г сухої ваги). Антоціани були домінуючими флавоноїдами у всіх ягодах. У цьому аналізі виявлено сполуки, що вносять різну кількість флавоноїдів у різні види полуниці (18%), брусниці (29%), малини (1%) і чорниці (67%).  [115-122]

Антоціан використовувався в 11 статтях [123-133].

Дані із двох досліджень оформлені в табл 3.1; Перший був проведений 2021р. зі 120 учасниками з дисліпідемією віком 40–65 років, які отримували 120 мг/день антоціану або плацебо для оцінки змін ліпідного профілю.У групі втручання спостерігалося збільшення рівня холестерину ЛПВЩ (+13,7%, p < 0,001 порівняно з плацебо) та зниження рівня холестерину ЛПНЩ (–13,6%, p < 0,001), але не було відмінностей у окружністю талії, ІМТ , ТГ та глюкозою [127]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Автори | Хвороба | Флавоноїд | Доза | Тривалість |
| Зао та ін., 2021 [ 127 ] | дисліпідемія | Антоціан | 120 мг/добу | 12 тижнів |
| Томпсон та ін., 2017 [133] | Особи з надмірною вагою та ожирінням | Антоціан | 320 мг/добу | 4 тижні |

Другий у 2017році, який оцінював 122 суб’єкта, також спостерігав значне зниження холестерину ЛПНЩ (–9,72%, р <0,05 порівняно з плацебо) та підвищення рівня холестерину ЛПВЩ (+11,39%, р <0,05 порівняно з плацебо). Однак не спостерігалося відмінностей у значеннях TC, тригліцеридів, глюкози або інсуліну. Чжан та ін. (2016) оцінили 146 суб’єктів з гіперхолестеринемією у віці 40–65 років, які отримували 320 мг/день антоціану або плацебо протягом 24 тижнів. У порівнянні з групою плацебо в осіб, які отримували антоціан, спостерігалося значне підвищення рівня холестерину ЛПВЩ (+14%,р= 0,036) і зниження рівня холестерину ЛПНЩ (–10,4%,р= 0,030), вч-СРБ (–21,6). %, p = 0,001), IL-1β (−12,8%, p = 0,019). [129,133]

Таблиця 3.1

Дослідження впливу антоціану на метаболічні порушення при ожирінні

Автори прийшли до висновку, що дози 80 або 320 мг можуть підвищити рівень холестерину ЛПВЩ [126]

У наступних шести дослідженнях охарактеризували вплив **гесперидину** на метаболічні порушення у осіб із ожирінням [105,106,134,135,136,137]. (табл3.2)

 Перше дослідження було проведено з 24 суб’єктами з надмірною вагою та помірною гіперліпідемією (віком 50–65 років), які протягом 4 тижнів споживали 292 мг/день гесперидину або плацебо. Не було жодних змін в антропометричних змінних або в плазмових концентраціях глюкози та інсуліну, ТГ, TC, LDL-c, HDL-c, або в маркерах запалення, таких як hs-CRP та IL-6. Однак автори повідомили про суттєве зниження ДАТ в дозуванні більше 500мг/добу, але не САТ, після прийому гесперидину (–5,3 ± 2,0 мм рт. ст., p= 0,023 порівняно з плацебо) [136]

Таблиця 3.2

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Автори | Хвороба | Флавоноїд | Доза | Тривалість |
| Rizza та ін., 2011 [137] | метаболічний синдром | гесперидин | 500 мг/добу | 3 тижні |
| Ярі та ін., 2020 [106 ] | метаболічний синдром | гесперидин | 1000 мг/добу | 12 тижнів |
| Morand та ін., 2011 [136] | ожиріння | гесперидин | 292 мг/добу | 4 тижні |
| Салден та ін., 2016 [135] | Надмірна вага і прегіпертонія | гесперидин | 450 мг/добу | 6 тижнів |
| Ярі та ін., 2021 [105] | метаболічний синдром | гесперидин | 1000 мг/добу | 12 тижнів |

Дослідження впливу гесперидину на метаболічні порушення при ожирінні

Чотири дослідження вивчали метаболічний вплив кверцетину [102, 138,139,140]. (табл. 3.3)

Перше дослідження оцінювало вплив добавок **кверцетину** на артеріальний тиск, метаболізм ліпідів, маркери окисного стресу, запалення та склад тіла у 93 добровольців із надмірною вагою та ожирінням у віці 25–65 років із ознаками метаболічного синдрому. Концентрації кверцетину в плазмі натщесерце зросли з 71 до 269 нмоль/л (349%, р <0,001) під час прийому добавок, що відрізнялося від значень плацебо. Результати цих досліджень показують, що кверцетин може знизити ризик серцево-судинних захворювань шляхом зниження артеріального тиску, TNF-α та ox-LDL. [102]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Автори | Хвороба | Флавоноїд | Доза | Тривалість |
| Егерт та ін., 2009 [ 102 ] | Надмірна вага або ожиріння | кверцетин | 150 мг/добу | 6 тижнів |
| Егерт та ін., 2010 [ 140 ] | метаболічний синдром | кверцетин | 150 мг/добу | 6 тижнів |

Таблиця 3.3

Дослідження вплтву кверцетину на метаболічні порушення при ожирінні

Активація сигнального шляху запалення призводить до вивільнення великої кількості прозапальних факторів, таких як: [фактор некрозу пухлини α](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/tumor-necrosis-factor) (TNF-ɑ), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-10 (IL-10) і циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). Кверцетин є довготривалою протизапальною речовиною, яка має сильну протизапальну здатність і пригнічує медіатори запалення  [141].

Три дослідження оцінювали вплив **епікатехіну** [103,139,142]. Два дослідження з **EGCC** [104,143]. Два дослідження оцінювали вплив **геністеїну** [144,145], (табл. 3.4)

Автори повідомили, що епікатехін знижує регуляцію наборів генів, залучених до запалення (IL8-CXCR1/2). Таким чином, результати досліджень свідчать про те, що епікатехін може сприяти зниженню ризику ССЗ шляхом зниження інсулінорезистентності.Єдине дослідження, яке не спостерігало відмінностей після добавок епікатехіну, споживали добавку протягом найкоротшого періоду (2 тижні) і доповнювало найнижчу дозу (25 мг/день). Вони оцінили 48 осіб із надмірною вагою до ожиріння з ознаками

метаболічного синдрому протягом 2 періодів лікування тривалістю 2 тижні.Добавки не вплинули на жоден із наступних параметрів, включаючи артеріальний тиск, ГК, інсулін, HOMA-IR, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ, окс-ЛПНЩ, окружність талії, масова частка жиру. [146]

Таблиця 3.4

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Автори | Хвороба | Флавоноїд | Доза | Тривалість |
| Чатрі та ін., 2021 [143 ] | ожиріння | Епігалокатехінгалат | 300 мг/добу | 8 тижнів |
| Кірх та ін., 2018 [146 ] | ожиріння та метаболічний синдром | Епікатехін | 25 мг/добу | 2 тижні |
| Браун та ін., 2009 [104 ] | Надмірна вага або ожиріння | Епігалокатехінгалат | 800 мг/добу | 8 тижнів |
| Гевара-Крус та ін., 2020 [145 ] | Ожиріння та резистентність до інсуліну | Геністеїн | 50 мг/добу | 8 тижнів |

Дослідження впливу катехінів, епігалокатехінгалатів та геністеїнів на метаболічні порушення при ожирінні

Перехресне популяційне опитування, яке охопило 8821 дорослого (51,4 % жінок), було проведено в Кракові, Польща.Споживання поліфенолів з їжею оцінювали за допомогою опитувальників частоти прийому їжі та зіставленням даних споживання їжі з базою даних Phenol-Explorer. [147]

Мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити, чи було загальне та індивідуальне споживання поліфенолів з їжею пов’язане з метаболічним синдромом у великій вибірці дорослих польських жителів. Зв’язок споживання поліфенолів із компонентами MetS, включали індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), рівень глюкози в плазмі натще (FPG), загальний холестерин, холестерин ЛПВЩ (ХС ЛПВЩ), холестерин ЛПНЩ (ХС ЛПНЩ), також досліджували сироваткові тригліцериди (ТГ) і систолічний і АД тиск.

Середнє споживання поліфенолів становило 1756,5 ± 695,8 мг/добу (медіана = 1662,5 мг/добу).Основними поліфенольними групами були флавоноїди (897 мг/добу) та фенольні кислоти (800 мг/добу).Було виявлено 347 поліфенолів з 19 підкласів поліфенолів, (табл. 3.5)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клас поліфенолів | Основні джерела харчових продуктів (% внеску в клас поліфенолів) | | |
| Флавоноїди | Чай (48) | Шоколад (18) | Яблука (8) |
| Антоціани | Чорна смородина (21) | Квасоля (19) | Полуниця (16) |
| Флаваноли | Чай (60) | Шоколад (25) | Яблука (7) |
| Флаванони | Апельсиновий сік (29) | Сквош (24) | Апельсини (23) |
| Флавони | Борошно (51) | Апельсиновий сік (23) | Сквош (10) |
| Флавоноли | Чай (47) | цибуля (13) | шпинат (13) |
| Ізофлавоноїди | Соєве м'ясо (85) | Квасоля (12) | Соєве молоко (3) |
| Фенольні кислоти | Кава (66) | Чай (12) | Рослинні олії (7) |
| Лігнани | Насіння (51) | Чай (27) | Чорний хліб (8) |
| Стільбени | Червоне вино (56) | Полуниця (14) | Біле вино (12) |

Таблиця 3.5

Загальне споживання поліфенолів, основні класи продуктів

Аналіз зв’язку між різними метаболічними параметрами та загальним харчовим споживанням поліфенолів виявив зв’язок з ІМТ ( P  = 0,023 і P  < 0,001 у чоловіків і жінок відповідно), об’єм живота ( P  = 0,025 і P  < 0,001 у чоловіків і жінок відповідно). ), САТ ( P  = 0,034 і P  < 0,001 у чоловіків і жінок відповідно), ДАТ ( P  = 0,010 у жінок) і ТГ ( P  = 0,001);

Wang та його колеги виявили зниження ризику метаболічного синдрому, ожиріння та серцево-судинних захворювань при дозах флавоноїдів (включаючи флавоноли, антоціанідини, проантоціанідини, флавони, флаванони та флаван-3-оли) від 139 до 604 мг/день.[148]

Що стосується різних підкласів поліфенолів, кілька досліджень повідомляють про позитивний ефект флавонолів, флавонів, флаванонів, ізофлавонів, антоціанідинів і проантоціанідинів.Наприклад, Wedick і його співробітники показали, що найвищий квінтиль антоціанів (приблизно 22,3 мг/день) і споживання багатих на антоціаніни фруктів (≥5 разів/тиждень) було пов’язане з меншим ризиком метаболічних порушень, а також цукрового діабету. [149]

На споживання поліфенолів також впливають внутрішні фактори, такі як географічний район, особливості населення за віком, статтю та соціально-культурними факторами, і, перш за все, харчові звички.У цьому відношенні ми виявили, що споживання загальних поліфенолів вище в Японії (близько 1500 мг/день) порівняно з європейськими країнами. У Європі ми виявили велику варіативність споживання між країнами.І навпаки, у дослідженні EPIC Данія показала найвище споживання загальних поліфенолів (1786 мг/день), тоді як Греція найнижче (584 мг/день). (Рис.3.1) [150].

Рисунок 3.1 Споживання поліфенолів жителями різних країн (2012р.)

Що стосується загального вмісту флавоноїдів, то Польща та Австралія мали найвище споживання (близько 600 мг/день), тоді як США та Південна Америка найнижче (приблизно 200 та 400 мг/день відповідно), за якими йшла Азія (Китай та Корея, близько 60 мг/день). Ці дані також узгоджувалися з результатами, отриманими в рамках дослідження EPIC, яке показало високе споживання флавоноїдів і фенолової кислоти в несередземноморських країнах пов’язані з різними харчовими звичками. [151] (Рис.3.2)

Наприклад, у Північній та Центральній Європі безалкогольні напої, зокрема чай і кава, є основними джерелами поліфенолів, тоді як у Південній Європі основний внесок складають фруктові алкогольні напої (червоне вино). В Азії: у Китаї та Кореї, яблука та овочі є основними джерелами поліфенолів, тоді як для населення Японії зелений чай. Нарешті, чай, цитрусові та бобові являються основними джерелами поліфенолів у США. [152]

Рисунок 3.2 Оцінка споживання поліфенолів у % за регіонами (2019р.)

Дієтичне споживання риби є значно вищим у жителів циркумполярних арктичних регіонів і порівняно значно нижчим у тих, хто живе в Сполучених Штатах, Австралії, Франції та Великобританії. Споживання риби точно відображає споживання n-3 ПНЖК: ескімоси споживають приблизно 3–4 г/день, японці – 5–6 г/день, австралійці – 0,189 г/день, європейці та північноамериканці – 0,25 г/день [153,154].

Після того, як було повідомлено, що японське та ескімоське населення має більш здорові метаболічні профілі, пов’язані з підвищеним рівнем **омега3 ПНЖК** у плазмі крові, пов’язаним із споживанням великої кількості жирної риби, багато проспективних досліджень почали вивчати, чи запобігає споживання риби або риб’ячого жиру розвитку ожиріння. [155]

У раціоні жирна риба та риб’ячий жир, багаті омега-3 (n-3) ПНЖК, такими як ейкозапентаєнова кислота (EPA) або докозагексаєнова кислота (DHA), продемонстрували кардіопротекторні, протизапальні та гіпотригліцеридемічні властивості. Таким чином, ці жирні кислоти можуть допомогти в лікуванні та профілактиці супутніх захворювань ожиріння, особливо шляхом покращення окремих компонентів метаболічного синдрому [156]

Мета наступного дослідження полягала в тому, щоб перевірити, чи може добавка концентрату риб’ячого жиру, багатого на ДГК, і програма прогресивної фізичної активності, окремо або в поєднанні, протягом 16 тижнів мати позитивний вплив на поліпшення складу тіла, біомаркерів метаболізму ліпідів і глюкози, а також підвищити силу та якість м’язів у жінок із надмірною вагою та ожирінням у постменопаузі. Критеріями включення були вік 55–70 років і надмірна вага II/ожиріння I типу (ІМТ 27,5–35 кг/м 2), зі стабільною вагою протягом останніх 3 місяців (±3 кг) і загальним фізичним і фізіологічним станом відповідно до мети дослідження (тобто відсутність травм опорно-рухового апарату, які обмежували працездатність суб’єкта під час програми фізичної активності). [159]

Дослідження було розроблено як рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (РКВ), у якому учасники були розподілені на чотири паралельні групи втручання протягом 16 тижнів:

(1) група плацебо (П) отримувала капсули плацебо, що містять оливкову олію (6 капсул 0,5 г);

(2) група омега-3 (n-3) отримувала капсули концентрату риб’ячого жиру, багаті DHA, що забезпечує 1650 мг/день DHA та 150 мг/день EPA у вигляді етилових ефірів із загальним вмістом 1950 мг/день n-3 ПНЖК, розподілених у 6 капсулах по 0,5 г концентрату риб’ячого жиру кожна;

(3) група плацебо + силові тренування (Ст) отримала 6 капсул плацебо та дотримувалася прогресивної програми RT з 2 сеансів/ тиждень;

(4) група омега-3 + силових тренувань (n-3+Ст) отримувала 6 капсул риб’ячого жиру, багатих DHA, що містили 1650 мг/день DHA та 150 мг/день EPA,і дотримувався прогресивної програми Ст 2 сеанси на тиждень. [157]

Учасники споживали дві капсули під час кожного прийому їжі (сніданок, обід і вечеря). Як плацебо, так і DHA-багатий концентрат риб’ячого жиру (DHA 55%) в капсулах (DHA premium) були надані Solutex ®(Мадрид, Іспанія).  Незважаючи на те, що EFSA вважає безпечним тривале споживання добавок EPA та DHA у комбінованих дозах приблизно до 5 г/день [ [52](https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/2465#B52-nutrients-13-02465) ], були застосовані більш обмежувальні критерії FDA, і тому не перевищували 3 г/добове споживання EPA та DHA.[158]

У цьому дослідженні чотири експериментальні групи продемонстрували помірне, але значне зниження маси тіла, ІМТ та відсотка жиру, а також зниження вісцеральної жирової тканини та окружності талії та стегон після експерименту. Ці результати свідчать про ефективність дієтичних порад щодо здорового харчування на ремоделювання складу тіла без підходу до гіпокалорійної дієти. Слід враховувати, що кілька досліджень показали, що оливкова олія, плацебо, яке використовується в нашому дослідженні, також може сприяти помірній втраті ваги. Однак кількість оливкової олії (3,0 г/день) була еквівалентна приблизно менш ніж 10% щоденних рекомендацій для населення Іспанії (45 г/день). Таким чином, малоймовірно, що добавка плацебо на основі оливкової олії могла сприяти несподіваній втраті ваги, яка спостерігалася в групах плацебо.[159,160]

Відповідно, цей мета-аналіз зробив висновок, що n-3 ПНЖК впливають лише на зниження ТГ. [161]

Ці позитивні ефекти на серцево-судинні фактори ризику добавки ДГК особливо актуальні для населення в постменопаузі, в якому смертність від серцево-судинних захворювань різко зростає на фоні метаболічних порушень при ожирінні. У людей та in vitro n-3 ПНЖК також мають задокументовану роль у зниженні цитокінів, включаючи 1L-1, 1L-6 і TNF-α [162,163]

Крім того, було показано, що під час фізичних вправ риб’ячий жир збільшує розширення артерій і приплив крові до скелетних м’язів. Отже, покращений кровотік може збільшити доставку жирів, які будуть використовуватися як енергія в скелетних м’язах, особливо під час фізичних вправ. [164]

Дослідження також виявили тісний зв'язок між **вітамінами** **групи В**, донорами метилу і компонентами метаболічного синдрому. Наприклад у цьому дослідженні були об’єднані дані NHANES з 2007 по 2014 рік, включаючи 8077 учасників віком від 20 років (3919 чоловіків і 4158 жінок). З 8077 осіб у дослідженні поширеність метаболічного синдрому становила 36,20%, підвищеного кров’яного тиску – 40,02%, високий рівень тригліцеридів – 25,82%, знижений холестерин ЛПВЩ – 27,70%, підвищений рівень глюкози натще – 48,55% і абдомінальне ожиріння – 56,20%. Існує зворотний зв’язок між щоденним споживанням вітамінів B1(10-60мг), B2 (2-14мг), ніацину, B6 (2-16 мг), фолієвої кислоти (400-1000мг) та метаболічним синдромом. Споживання вітамінів групи В залежить від віку, статі, раси, річного сімейного доходу, рівня освіти, статусу куріння, алкогольного статусу, щоденного споживання енергії та рівня фізичної активності. [165]

Механізми, за допомогою яких поживні речовини донорів метилу можуть захищати від метаболічно нездорового ожиріння, можна пояснити їх роллю в кожному компоненті метаболічного стану здоров’я. Було показано, що споживання вітамінів B6, B9 і B12 з їжею може знизити рівень гомоцистеїну в плазмі. Ці поживні речовини є ключовими факторами перетворення гомоцистеїну в цистеїн. Тому недостатнє споживання поживних речовин донорів метилу може призвести до підвищення концентрації гомоцистеїну. Було припущено, що підвищений гомоцистеїн може збільшити окислювальний стрес і ендотеліальну дисфункцію, що може призвести до жорсткості судин і, зрештою, призвести до високого АТ. Крім того, підвищений гомоцистеїн і його подальше запалення можуть мати шкідливий вплив на функцію бета-клітин і резистентність до інсуліну, що призводить до підвищення рівня глюкози в крові. [166,167]

Подальше вивчення генетичних і епігенетичних молекулярних мішеней, пов’язаних з метаболізмом, апетитом і фізичними навантаженнями, може допомогти у відкритті нових терапевтичних мішеней для метаболічних розладів, пов’язаних з ожирінням.

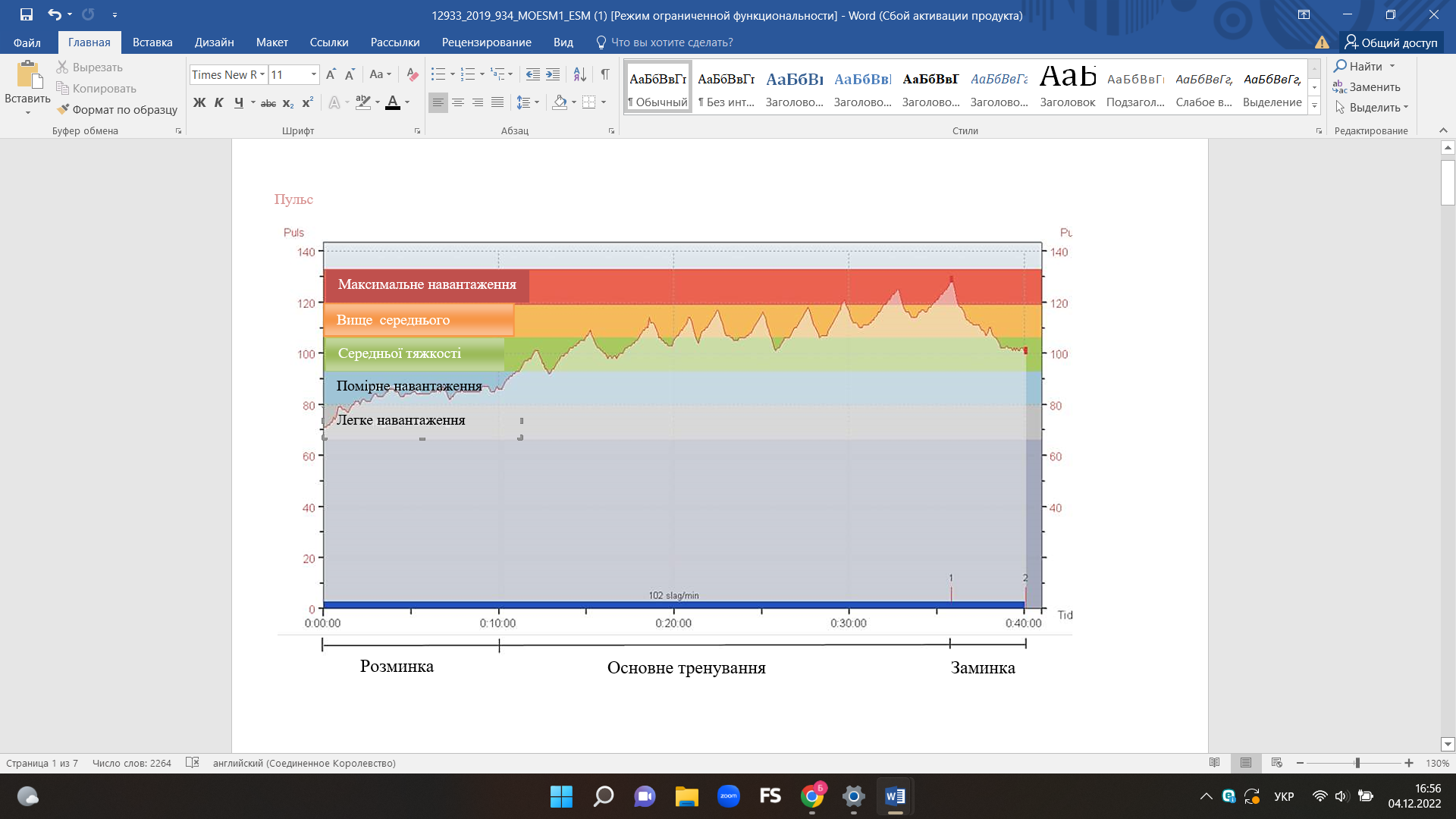
**3.2. Вплив фізичних навантажень на метаболічні порушення у осіб із ожирінням**

У сучасному суспільстві більшість дорослих проводять більшу частину часу сидячи, будь то на роботі, вдома чи під час дозвілля. Це призводить до низького рівня витрат енергії та є однією іх причин епідемії ожиріння. Регулярна фізична активність (ФА) викликає широкий спектр молекулярних змін та пов’язана з багатьма корисними ефектами, головним чином спрямованими на зменшення системного запалення, епігенетично впливаючи на метаболізм жирової тканини [168-170]

Вивчення фізіологічних реакцій при ФА є складним так як результати можуть бути неоднозначними. Складність виникає через численні змінні в оцінці ФА (використанні протоколів, різна інтенсивність, частота та обсяг вправ, час збору даних після вправ, кількість і рівень фізичної підготовки суб’єктів вибірки, досліджувані тканини та тип досліджень (тварини чи люди).

Нещодавній систематичний огляд показав, що аеробні вправи протягом 12 тижнів і більше покращують склад тіла, метаболічні показники і фізичну форму в осіб з ожирінням. 74 учасники прияйняло участь у дослідженні віком від 45 до 75 років та ІМТ 28–40 кг/м 2. Загальна тривалість кожного тренування з урахуванням розминки становила 48-50 хв тричі на тиждень. Інтенсивність контролювалася за допомогою моніторів серцевого ритму та відчутного навантаження за шкалою Борга [171]

На рисунку 3.3 «Крива ЧСС» показана крива частоти серцевих скорочень учасників експерименту під час тренування. Інтервали високої інтенсивності (85–90% пікового значення VO2, шкала Борга 17–18) тривали від  1 до 4 хвилин, щоб досягти загальної тривалості 16 хвилин, розділені активними паузами (65–70% пікового значення VO2 ) тривалістью 1-3 хв.



Примітка \* – Частота серцевих скорочень відображається на осі Y, а час – на осі X. Кольорові зони представляють відсоток максимального пульсу: червоні: 90-100%, жовті: 80-90%, зелені: 70-80% і сині 60-70%.

Рисунок 3.3 Зміни ЧСС під впливом фізичних навантажень у осіб із ожирінням

Отже, протягом перших 12 тижнів VO 2 пік  учасників покращився на 11,4%, а робоче навантаження – на 10,4%. Учасники групи низькокалорійної дієти в поєднанні з аеробними інтенсивниими тренуваннями втратили 10,6% маси тіла (p < 0,001), тоді як група без дотримання специфічної дієти втратила невеликі, але значні 1,6% маси тіла (p = 0,002). Обидві групи зазнали одночасного зменшення окружності талії та маси жиру в організмі. [172]

Вважається, що клінічно значуща втрата ваги (≥5% від початкової маси тіла) є ефективним способом зниження кардіометаболічних факторів ризику, таких як метаболічний синдром, резистентність до інсуліну, ЦД2, гіпертонія, дисліпідемія, ССЗ та запалення. [173]

Тренування на витривалість посилюють стимульований катехоламінами ліполіз адипоцитів. Таким чином, особи з конституційно низькою стимульованою ліполітичною активністю можуть отримати користь від фізичних навантажень в поєднанні із низькокалорійною дієтою. Норадреналін і адреналін, що вивільняються під час фізичної активності, зв’язуються з β-адренорецепторами (β-АР), що індукують ліполіз, що призводить до підвищення концентрації внутрішньоклітинного циклічного АМФ (цАМФ) і до активації протеїнкінази А (PKA), що завершується ліполізом. Індукований фізичними вправами ліполіз жирової тканини збільшується в 2,5 рази під час навантаження низької інтенсивності. В результаті окислення жирних кислот запобігає ризику втоми, спричиненого гіпоглікемією, і досягається більш тривала м’язова витривалість [174-176].

Хоча втрата ваги на 5%–10% зазвичай рекомендована для людей з ожирінням, точні ефекти 5% і подальшої втрати ваги на метаболічний стан невідомі. Було проведено рандомізоване контрольоване дослідження, яке оцінювало вплив на 5,1±0,9%, 10,8±1,3% і 16,4±2,1% втрати ваги на метаболічні результати. [177,179]

Отже, втрата ваги на п’ять відсотків покращила чутливість жирової тканини, печінки та м’язів до інсуліну та функцію β-клітин без супутньої зміни маркерів запалення системної або підшкірної жирової тканини. Додаткова втрата ваги ще більше покращила функцію β-клітин і чутливість м’язів до інсуліну, а також спричинила поступові зміни маси жирової тканини, вмісту внутрішньопечінкових тригліцеридів і експресії генів жирової тканини, залучених до потоку холестерину, синтезу ліпідів, ремоделювання позаклітинного матриксу та окислювальний стрес. [179]

Ці результати демонструють, що помірна втрата ваги на 5% покращує метаболічну функцію в багатьох органах одночасно, а прогресуюча втрата ваги викликає дозозалежні зміни в ключових біологічних шляхах жирової тканини.

Крім того, нещодавнє норвезьке дослідження показало, що 12-тижневі фізичні вправи викликають нормалізацію рівня транскрипту мРНК макрофагів у підшкірній білій жировій тканині. Це було тісно пов’язане з покращенням чутливості до інсуліну у чоловіків із надмірною вагою, малорухливим способом життя і припускають, що підшкірна жирова тканина також може бути важливим посередником впливу фізичного наванатження на зниження запальної реакції та покращення чутливості до інсуліну, що затримує розвиток ожиріння та діабету 2 типу [179].

Зокрема, адаптація до фізичних вправ у жировій тканині може бути важливою для опосередкування результатів метаболізму всього тіла, оскільки зараз добре визнано, що здоров’я та функція жирової тканини відіграють важливу роль у виникненні метаболічних ускладнень, пов’язаних із ожирінням [180]

Однак декілька досліджень на тваринах демонструють позитивні докази прямого впливу фізичного навантаження на структуру жирової тканини та її метаболічну функцію [181-183].

Мета наступного дослідження полягала в тому, щоб визначити вплив середньої та високої інтенсивності фізичних навантажень на експресію мРНК маркерів ліпідного обміну, запалення та фіброзу. Основні результати цього дослідження свідчать про те, що фізичні навантаження можуть викликати посилення ангіогенезу та капіляризації підшкірної жирової тканини в осіб із надмірною вагою та ожирінням. А саме, одне аеробне тренування підвищило експресію мРНК VEGFA в жировій тканині як у тих осіб, які регулярно займаються спортом, так і у тих, хто не займається. Підвищення рівня VEGFA після кожного тренування може лежати в основі більшої капіляризації жиру у тих, хто регулярно займається спортом, про що свідчить більш висока експресія маркера ендотеліальних клітин CD31 у жировій тканині цієї групи, а також вищі рівні експресії мРНК IL-6, цитокіну, важливого для альтернативної активації макрофагів. [184]

Структура та склад позаклітинного матриксу можуть визначати здатність адипоцитів адекватно розширюватися та зберігати енергію при ожирінні. Цікаво, що фізичні вправи можуть допомогти змінити позаклітинний матрикс жирової тканини та/або запобігти надмірному відкладенню компонентів позаклітинного матриксу, тобто фіброзу. [185]

Згідно з дослідженням де миші, які займалися фізичними вправами під час дієти з високим вмістом жиру, демонстрували менший фіброз жирової тканини, ніж сидячі миші на такій же дієті з високим вмістом жиру [186]

Під час фізичних навантажень незалежно від інтенсивності, було задокументовано також гіпометилювання промоторів метаболічних генів. Щоб згадати деякі з них, гамма-коактиватор 1-альфа (PGC-1α), активований проліфератором пероксисом рецептор дельта (PPARD), мітохондріальний транскрипційний фактор A (TFAM) і фактор енхансера міоцитів 2A (MEF2A). Багато з цих генів є гіперметильованими при діабеті, і це може пояснити, чому регулярні фізичні вправи обернено корелюють із метаболічними захворюваннями [187].

Дослідження, проведене за участю чоловіків із сидячим способом життя, показало, як повторні тренування аеробної направленості протягом шести місяців призводять до глобальних метаболічних змін (наприклад, зменшення співвідношення талії/стегон, підвищення рівня ЛПВЩ і зниження артеріального тиску), що супроводжується змінами профілю метилювання ДНК у генах жирової тканини, пов’язаних до ожиріння та діабету [188].

Як додаткове підтвердження, у групі здорових осіб відсутність фізичної активності (як спосіб життя або після травми) змінила їхній метаболічний стан, викликаючи резистентність до інсуліну, із широко поширеними змінами окисного метаболізму. Ці зміни були приписані зміненій епігенетичній сигнатурі з подальшою модуляцією експресії генів (тобто підвищеному метилюванню промоторної області гена PGC-1α, що важливо для мітохондріальних функцій і окисного метаболізму). Варто зазначити, що експресія окисного гена не була відновлена ​​протягом 4 тижнів перенавчання, що підкреслює потенційну довготривалу епігенетичну відповідь на фізичну бездіяльність [189].

У сукупності ці висновки підтверджують важливу роль фізичної активності в зміцненні здоров’я. Тривалий вплив фізичних вправ може сприяти здоров’ю та довголіттю завдяки епігенетичним адаптаціям, які можуть мітотично передаватися новим клітинам під час росту та відновлення тканин і, зрештою, призводити до системних змін в організмі. Більш цікаво те, що, незважаючи на те, що дослідження все ще тривають, ці епігенетичні зміни, спричинені фізичними вправами, можуть передаватися наступним поколінням (від матері до плоду та жіночих статевих клітин плоду) [190].

Досі не зрозуміло, чи впливають самі тренування на епігеноми та стан здоров’я потомства. Однак останні дослідження показують, що фізичні вправи можуть призвести до успадкування певних рис між поколіннями. Наприклад, ожиріння батька було пов’язане з передачею факторів ризику метаболічного синдрому нащадкам: дієта з високим вмістом жирів спричиняла аномальну експресію асоційованих з Х-хромосомою мікроРНК сперми (miR-503, miR-542-3p і miR-465b-5p), яка бере участь у регуляції клітинного циклу, апоптозі та шляхах розвитку ембріона.  [191]

Таким чином, у цьому випадку фізичні вправи виявилися ефективними для запобігання шкідливій епігенетичній спадковості метаболічних захворювань.

**Рекомендації**

Для корекції маси талі у осіб із ожирінням слід пропонують принаймні 150 хвилин аеробних вправ середньої інтенсивності або 75 хвилин інтенсивних аеробних вправ щотижня, а також тренування з опором/зміцнення м’язів, що залучають усі основні групи м’язів принаймні двічі на тиждень.

У відношенні харчування при метаболічних розладах багато досліджень розглядали середземноморську дієту та її протизапальний потенціал.

Середземноморська дієта, типова для регіонів південної Європи, насправді характеризується високим споживанням мононенасиченої оливкової олії (як основного джерела жиру), достатнім споживанням овочів, фруктів, бобових, злаків і риби з помірним споживанням червоного вина (джерело антиоксидантних поліфенолів, головним чином ресвератролу). Звідси випливає, що ця модель дієти містить високий вміст α-ліноленової кислоти (ω-3) і низький вміст лінолевої кислоти (ω-6) у співвідношенням ω-3/ω-6-1:7. Було виявлено, що більш висока прихильність до середземноморської дієти призвела до зниження рівня маркерів запалення та/або окислювального стресу, таких як плазматичний CRP, IL-6, TNF-α та рівні нітротирозину. Оскільки окислювальний стрес і запалення також пов’язані з посиленим скороченням теломер, дотримання середземноморської дієти може допомогти зберегти довжину теломер шляхом зменшення загального запалення, запобігши метаболічним порушенням. Таким чином, антиоксидантні та протизапальні властивості здорового харчування в поєднанні з належним рівнем фізичної активності можуть бути надзвичайно корисними для уповільнення процесу старіння, відтермінування багатьох патологій, пов’язаних з віком.

Подальше вивчення генетичних і епігенетичних молекулярних мішеней, пов’язаних з метаболізмом, апетитом і фізичними навантаженнями, можуть допомогти у відкритті нових терапевтичних мішеней для метаболічних розладів, пов’язаних з ожирінням.

**ВИСНОВОК**

1. Узагальнення та систематизація сучасних науково-методичних знань з питань епігенетичного впливу нутрієнтів та фізичного навантаження на метаболічні порушення у осіб при ожирінні дозволяють стверджувати, що фізичні вправи в поєднанні з дієтою є потужним модулятором «епігенетичного віку» та сприяють тривалому впливу на загальний стан здоров’я, захищаючи від метаболічних захворювань і сприяючи довголіттю.
2. Особливості метаболічних порушень при ожирінні, що є дисбалансом між споживанням та витратами енергії, викликане взаємодією багатьох факторів, таких як калорійність споживання їжі, відсутність фізичної активності, генетична схильність та індивідуальний метаболізм. Основними складовими менеджменту ожиріння є низькокалорійна дієти з низьким вмістом жиру, збільшення фізичної активності та різноманітних стратегій, що сприяють зміні способу життя. Згідно аналізу наукової літератури сумарний внесок генетичних та епігенетичних факторів у виникненні ожиріння може сягати 70%. Встановлено більше 500 локусів у геномі людини, повязаних з ожирінням і метаболічним синдромом.
3. Експресія генів і пов'язані з ними епігенетичні модифікації є основним фактором у регуляції реакції організму на подразники навколишнього середовища, такі як фізична активність та дієта. Активація різних молекулярних шляхів у скелетних м’язах та інших тканинах, пов’язаних із відповіддю на фізичну активність, має важливе значення для оптимізації продуктивності.. Харчування являє собою багату суміш гетерогенних молекул, включаючи природні антиоксиданти, які сприяють молекулярній регуляції експресії генів безпосередньо та через епігенетичні зміни.
4. Встановлено що найбільш вивченими та активними нутрієнтами з епігенетичним впливом є фолієва кислота, водорозчинні вітаміни групи В, омега 3 жирні кислоти, поліфенольні сполуки та її похідні, які були детально вивчені щодо їх впливу на метилювання ДНК.
5. Встановлено, що нутрієнти можуть зчиняти епігенетичний вплив шляхом участі наступних механізмів:
6. Бути донорами метильних груп (метіонін, холін, бетаїн і вітамін В12) та підтримувати життєво важливі фізіологічні процеси, такі як поділ клітин і гомеостаз, працюючи в одновуглецевому метаболізмі і впливати на статус метилювання ДНК.
7. Можуть змінювати експресію критичних генів, пов’язаних із фізіологічними та патологічними процесами, шляхом модуляції функції епігенетичних ферментів, таких як ДНК-метилтрансферази (DNMT), гістондеацетилази (HDAC) або гістонацетилтрансферази (HAT).
8. Щодо таких нутрієнтів як поліфеноли, де ізофлавон, EGCG та геністеїн виявили інгібіторну дію на метилювання ДНК, а ресвератрол посилив ацетилювання гістонів, до сих пір не встановлено дієтичні стандартні норми споживання, які існують для вітамінів і мінералів.
9. Фізичні вправи та нутрієнти, з епігенетичним механізмом модифікації генів, що контролюють обмін речовин, характеризуються однонаправленою дією, що зумовлює синергізм їх впливу. З однієї сторони, нутрієнти з епігенетичною дією покращують фізичну працездатність, з іншого - полегшують процеси адаптації до фізичних вправ. Одночасне застосування фізичних вправ та нутрієнтів з епігенетичною дією є потенціальним рішенням досягнення синергійного кумулятивного оздоровчого ефекту у осіб з ожирінням.

[**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**](#_СПИСОК_ВИКОРИСТАНИХ_ДЖЕРЕЛ)

1. Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. J Nutr Biochem. 2018; 54:1-10. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.10.004
2. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017 Jul; 18(7):715-723. doi: 10.1111/obr.12551. Epub 2017 May 10. PMID: 28489290
3. Waddington, C H. “Preliminary Notes on the Development of the Wings in Normal and Mutant Strains of Drosophila.” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America vol. 25,7 (1939): 299-307. doi:10.1073/pnas.25.7.299
4. Cheng, Z., Zheng, L., & Almeida, F. A. (2018). Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. The Journal of nutritional biochemistry, 54, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.10.004>
5. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2017; 10(1-2):43-62. doi:10.1159/000477729
6. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A. DNA methylation in obesity and associated diseases. In: Epigenetic biomarkers and diagnostics. García-Giménez JLeditor. London, UK: Academic Press, Elsevier; 2016. p.313–29.
7. Milenkovic D, Krga I, Aung HH, Leroux C. Molecular nutrition and epigenetics. Reference Module in Food Science. London, UK: Elsevier; 2018.
8. Peña-Romero AC, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. The future of nutrition: nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018;58(17):3030–41.
9. [Internet] <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
10. Business Bliss Consultants FZE. Causes, Effects, and Treatment of Obesity [Internet]. November 2018; Available from: <https://nursinganswers.net/essays/obesity-causes-effects-treatments-1250.php?vref=1>.
11. Bray, G. A., Kim, K. K., Wilding, J. P. H., and (2017) Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obesity Reviews, 18: 715– 723.
12. Pugliese G, Liccardi A, Graziadio C, Barrea L, Muscogiuri G, Colao A. Obesity and infectious diseases: pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition. Int J Obes (Lond). 2022;46(3):449-465. doi:10.1038/s41366-021-01035-6
13. Stefan, N., Birkenfeld, A.L. & Schulze, M.B. Global pandemics interconnected — obesity, impaired metabolic health and COVID-19. Nat Rev Endocrinol 17, 135–149 (2021).
14. Genser L, Mariolo JRC, Castagneto-Gissey L, Panagiotopoulos S, Rubino F (2016) Obesity, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome: pathophysiologic relationships and guidelines for surgical intervention. Surg Clin North Am 96(4):681–701
15. Lam DW, LeRoith D (2000) Metabolic syndrome. [Updated 2015 May 19; cited 2017 Feb 8]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/books/NBK278936/
16. Samson SL, Garber AJ (2014) Metabolic syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 43(1):1–23
17. Welty FK, Alfaddagh A, Elajami TK (2016) Targeting inflammation in metabolic syndrome. Transl Res 167(1):257–280
18. Okamoto H, Cavino K, Na E, Krumm E, Kim SY, Cheng X et al (2017) Glucagon receptor inhibition normalizes blood glucose in severe insulin-resistant mice. Proc Natl Acad Sci U S A 114(10): 2753–2758
19. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population. (NHANES 1999–2004). Arch Intern Med 2008;168:1617–24
20. Aljafary, Meneerah Abdulrahman, and Ebtesam Abdullah Al-Suhaimi. “Adiponectin System (Rescue Hormone): The Missing Link between Metabolic and Cardiovascular Diseases.” Pharmaceutics vol. 14,7 1430. 7 Jul. 2022, doi:10.3390/pharmaceutics14071430
21. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? Circulation 2003;108:1546–51
22. Demerath, Ellen W et al. “Epigenome-wide association study (EWAS) of BMI, BMI change and waist circumference in African American adults identifies multiple replicated loci.” Human molecular genetics vol. 24,15 (2015): 4464-79. doi:10.1093/hmg/ddv161
23. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Dec;6(12):944-953. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389323; PMCID: PMC6249991.
24. Ströhle, Alexander, and Nicolai Worm. “Gesundes Ubergewicht!? Warum das Ubergewichts-Paradox nur scheinbar paradox ist” [Healthy obesity? Why the adiposity paradox is only seemingly paradox]. Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten vol. 37,2 (2014): 54-64; quiz 65-6.
25. Iacobini, Carla et al. “Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity.” Metabolism: clinical and experimental vol. 92 (2019): 51-60. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.009
26. Ströhle A, Worm N. Gesundes Ubergewicht!? Warum das Ubergewichts-Paradox nur scheinbar paradox ist [Healthy obesity? Why the adiposity paradox is only seemingly paradox]. Med Monatsschr Pharm. 2014;37(2):54-66.
27. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. Curr Diabetes Rev. 2006;2(4):367-373. doi:10.2174/1573399810602040367
28. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. Eur J Clin Invest. 2018;48(9):e12997. doi:10.1111/eci.12997
29. Aljafary MA, Al-Suhaimi EA. Adiponectin System (Rescue Hormone): The Missing Link between Metabolic and Cardiovascular Diseases. Pharmaceutics. 2022;14(7):1430. Published 2022 Jul 7. doi:10.3390/pharmaceutics14071430
30. Bays HE. Adiposopathy is “sick fat” a cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol 2011;57:2461–73
31. Wu Y, Duan H, Tian X, et al. Genetics of Obesity Traits: A Bivariate Genome-Wide Association Analysis. Front Genet. 2018;9:179. Published 2018 May 16. doi:10.3389/fgene.2018.00179
32. Kasuga M. [Genetic Factor for Diabetes and Obesity]. Nihon Rinsho (2010) 68(Suppl 8):359–63.
33. Srinivasan S, Chen L, Todd J, Divers J, Gidding S, Chernausek S, et al. The First Genome-Wide Association Study for Type 2 Diabetes in Youth: The Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Consortium. Diabetes (2021) 70:996–1005. doi: 10.2337/db20-0443
34. Bogardus C. Missing Heritability and GWAS Utility. Obes (Silver Spring) (2009) 17(2):209–10. doi: 10.1038/oby.2008.613
35. Wang T, Xu M, Bi Y, Ning G. Interplay Between Diet and Genetic Susceptibility in Obesity and Related Traits. Front Med (2018) 12(6):601–7. doi: 10.1007/s11684-018-0648-6
36. Thaker VV. Genetic And Epigenetic Causes Of Obesity. Adolesc Med State Art Rev (2017) 28(2):379–405.
37. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. Obes Facts (2016) 9(3):158–73. doi: 10.1159/000445061
38. Czajkowski P, Adamska-Patruno E, Bauer W, Fiedorczuk J, Krasowska U, Moroz M, et al. The Impact of FTO Genetic Variants on Obesity and Its Metabolic Consequences Is Dependent on Daily Macronutrient Intake. Nutrients (2020) 12(11):3255. doi: 10.3390/nu12113255
39. Deichmann U. Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic. Dev. Biol. 2016;416:249–254. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.06.005.
40. Bird, Adrian. “DNA methylation patterns and epigenetic memory.” *Genes & development* vol. 16,1 (2002): 6-21. doi:10.1101/gad.947102
41. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:3-55. doi:10.1007/978-981-15-3449-2\_1
42. Ziller ML, Gu H, Muller F, Donaghey J, Tsai LT, Kohlbacher O, et al. Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. Nature. 2013;500:477–481. doi: 10.1038/nature12433.
43. Herceg Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. Mutagenesis. 2007;22(2):91–103.
44. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. Trends Biochem Sci. 2006;31:89–97. doi: 10.1016/j.tibs.2005.12.008.
45. Kanherkar RR, Bhatia-Dey N, Csoka AB. Epigenetics across the human lifespan. Front Cell Dev Biol. 2014;2:49.
46. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Epigenetic biomarkers in metabolic syndrome and obesity. In: Prognostic epigenetics. Sharma Seditor. London, UK: Academic Press, Elsevier; 2019. p.269–87.
47. Moore L.D., Le T., Fan G. DNA Methylation and its Basic Function. Neuropsychopharmacology. 2013;38:23–38. doi: 10.1038/npp.2012.112.
48. Fan J., Krautkramer K.A., Feldman J.L., Denu J.M. Metabolic Regulation of Histone Post-translational Modifications. ACS Chem. Biol. 2015;10:95–108.
49. Lu T.X., Rothenberg M.E. MicroRNA. J. Allergy Clin. Immunol. 2018;141:1202–1207. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.034.
50. Landrier, J.F.; Derghal, A.; Mounien, L. MicroRNAs in Obesity and Related Metabolic Disorders. *Cells* **2019**, *8*, 859.
51. Kadayifci F.Z., Zheng S., Pan Y.-X. Molecular Mechanisms Underlying the Link between Diet and DNA Methylation. Int. J. Mol. Sci. 2018;19:4055. doi: 10.3390/ijms19124055.
52. Palakodety, N.; Gardner, A.J.; Fry, R.C. Intergenerational and transgenerational effects of environmental factors and a role for the epigenome. In *Environmental Epigenetics in Toxicology and Public Health*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; pp. 267–299.
53. Rosenfeld CS. Animal models of transgenerational epigenetic effects. In: Tollefsbol T, editor. Transgenerational epigenetics: evidence and debate. San Diego: Elsevier; 2014. p. 121–37.
54. Tollefsbol T. Bernal AJ, Murphy SK, Jirtle RL. 2011. Chapter 15 - Mouse Models of Epigenetic Inheritance In: Tollefsbol T, editor. *Handbook of Epigenetics*. San Diego: Academic Press. pp. 233–249.
55. Rosenfeld CS, Sieli PT, Warzak DA, Ellersieck MR, Pennington KA, Roberts RM. 2013. Maternal exposure to bisphenol A and genistein has minimal effect on A(vy)/a offspring coat color but favors birth of agouti over nonagouti mice. Proc Natl Acad Sci U S A **110**:537–542
56. Kadayifci F.Z., Zheng S., Pan Y.-X. Molecular Mechanisms Underlying the Link between Diet and DNA Methylation. Int. J. Mol. Sci. 2018;19:4055. doi: 10.3390/ijms19124055.
57. Deichmann U. Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic. Dev. Biol. 2016;416:249–254. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.06.005.
58. Coppedè F., Stoccoro A., Tannorella P., Gallo R., Nicolì V., Migliore L. Association of polymorphisms in genes involved in one-carbon metabolism with MTHFR methylation levels. International Journal of Molecular Sciences . 2019;20:p. 3754.
59. Beach S. R. H., Lei M. K., Ong M. L., Brody G. H., Dogan M. V., Philibert R. A. MTHFR methylation moderates the impact of smoking on DNA methylation at AHRR for African American young adults. American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics . 2017;174:608–618.
60. Bordoni L, Petracci I, Mlodzik-Czyzewska M, et al. Mitochondrial DNA and Epigenetics: Investigating Interactions with the One-Carbon Metabolism in Obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:9171684. Published 2022 Jan 29. doi:10.1155/2022/9171684
61. Widiker S, Karst S, Wagener A, Brockmann GA. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. *J Appl Genet*. 2010;51(2):193-197. doi:10.1007/BF03195727
62. Funato H, Oda S, Yokofujita J, Igarashi H, Kuroda M. Fasting and high-fat diet alter histone deacetylase expression in the medial hypothalamus. *PLoS One*. 2011;6(4):e18950. Published 2011 Apr 15. doi:10.1371/journal.pone.0018950
63. Chatterjee TK, Basford JE, Yiew KH, Stepp DW, Hui DY, Weintraub NL. Role of histone deacetylase 9 in regulating adipogenic differentiation and high fat diet-induced metabolic disease. *Adipocyte*. 2014;3(4):333-338. Published 2014 Dec 10. doi:10.4161/adip.28814
64. Wenclewska S., Szymczak-Pajor I., Drzewoski J., Bunk M., Śliwińska A. Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:2891. doi: 10.3390/ijms20122891.
65. Wimalawansa S.J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2018;175:177–189. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017.
66. Szymczak-Pajor, I., Drzewoski, J., & Śliwińska, A. (2020). The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *International journal of molecular sciences*, *21*(18), 6644. <https://doi.org/10.3390/ijms21186644>
67. Cardwell G., Bornman J.F., James A.P., Black L.J. A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D. Nutrients. 2018;10:1498. doi: 10.3390/nu10101498.
68. Marrone, G., Guerriero, C., Palazzetti, D., Lido, P., Marolla, A., Di Daniele, F., & Noce, A. (2021). Vegan Diet Health Benefits in Metabolic Syndrome. *Nutrients*, *13*(3), 817. <https://doi.org/10.3390/nu13030817>
69. Wang, Shu et al. “Novel insights of dietary polyphenols and obesity.” *The Journal of nutritional biochemistry* vol. 25,1 (2014): 1-18. doi:10.1016/j.jnutbio.2013.09.001
70. Pérez-Jiménez J., Neveu V., Vos F., Scalbert A. Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the phenol-explorer database. European Journal of Clinical Nutrition. 2010;64(Supplement 3):S112–S120. doi: 10.1038/ejcn.2010.221
71. Guasch-Ferré, M., Merino, J., Sun, Q., Fitó, M., & Salas-Salvadó, J. (2017). Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2017*, 6723931. <https://doi.org/10.1155/2017/6723931>
72. Scalbert A., Manach C., Morand C., Rémésy C., Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2005;45:287–306. doi: 10.1080/1040869059096.
73. Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C., Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. The American Journal of Clinical Nutrition. 2004;79:727–747.
74. Valls J, Millán S, Martí MP, Borràs E, Arola L. Advanced separation methods of food anthocyanins, isoflavones and flavanols. J Chromatog A. 2009;1216(43):7143–7172.
75. Raynal NJ, Charbonneau M, Momparler LF, Momparler RL. Synergistic effect of 5-aza-2-deoxycytidine and genistein in combination against leukemia. Oncol Res. 2008;17:223–230.
76. Vanduchova, Alena et al. “Isothiocyanate from Broccoli, Sulforaphane, and Its Properties.” *Journal of medicinal food* vol. 22,2 (2019): 121-126. doi:10.1089/jmf.2018.0024
77. Alpers DH. Garlic and its potential for prevention of colorectal cancer and other conditions. Curr Opin Gastroenterol. 2009;25(2):116–121.
78. Asdaq SMB. Antioxidant and hypolipidemic potential of aged garlic extract and its constituent, s-allyl cysteine, in rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:328545–328552. doi: 10.1155/2015/328545.
79. Iciek M, Kwiecien I, Wlodek L. Biological properties of garlic and garlic-derived Organosulfur compounds. Environ Mol Mutagen. 2009;50:247–265. doi: 10.1002/em.20474.
80. Nicastro HL, Ross SA, Milner JA. Garlic and onions: their Cancer prevention properties. Cancer Prev Res. 2015;8:181–189. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0172.
81. Wang S, Noh SK, Koo SI. Green tea catechins inhibit pancreatic phospholipase A(2) and intestinal absorption of lipids in ovariectomized rats. The Journal of nutritional biochemistry. 2006;17:492–498.
82. Wang S, Noh SK, Koo SI. Epigallocatechin gallate and caffeine differentially inhibit the intestinal absorption of cholesterol and fat in ovariectomized rats. The Journal of nutrition. 2006;136:2791–2796.
83. Hwang JT, Park IJ, Shin JI, Lee YK, Lee SK, Baik HW, et al. Genistein, EGCG, and capsaicin inhibit adipocyte differentiation process via activating AMP-activated protein kinase. Biochemical and biophysical research communications. 2005;338:694–699.
84. Moon HS, Chung CS, Lee HG, Kim TG, Choi YJ, Cho CS. Inhibitory effect of (−)-epigallocatechin-3-gallate on lipid accumulation of 3T3-L1 cells. Obesity. 2007;15:2571–2582.
85. Rayalam S, Yang JY, Ambati S, Della-Fera MA, Baile CA. Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. Phytotherapy research : PTR. 2008;22:1367–1371.
86. Zhang XH, Huang B, Choi SK, Seo JS. Anti-obesity effect of resveratrol-amplified grape skin extracts on 3T3-L1 adipocytes differentiation. Nutrition research and practice. 2012;6:286–293.
87. Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Garcia-Gimenez JL. Physical exercise and epigenetic modulation: elucidating intricate mechanisms. Sports Med. 2014;44:429–436.
88. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet. 2012;380:219–29.
89. Celik O, Yildiz BO. Obesity and physical exercise. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021;46(2):131-144. doi:10.23736/S2724-6507.20.03361-1
90. Noakes T., Spedding M. Olympics: Run for your life. Nature. 2012;487:295–296. doi: 10.1038/487295a.
91. Booth F.W., Roberts C.K., Laye M.J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr. Physiol. 2012;2:1143–1211. doi: 10.1002/cphy.c110025.
92. Baar K. Training for endurance and strength: Lessons from cell signaling. Med. Sci. Sports Exerc. 2006;38:1939–1944. doi: 10.1249/01.mss.0000233799.62153.19.
93. Hughes D.C., Ellefsen S., Baar K. Adaptations to Endurance and Strength Training. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2018;8:a029769. doi: 10.1101/cshperspect.a029769.
94. Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. Br. J. Pharmacol. 2012;167:1–12.
95. Coffey VG, Hawley JA.. The molecular basis of training adaptation. Sport Med. 2007;37:737–763.
96. Bateman LA, Slentz CA, Willis LH, et al.: Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise—STRRIDE-AT/RT). Am J Cardiol 108:838-844, 2011
97. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, et al.: Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial.  12:721-727, 2003
98. Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Garcia-Gimenez JL. Physical exercise and epigenetic modulation: elucidating intricate mechanisms. Sports Med. 2014;44:429–436.
99. Plaza-Diaz, J., Izquierdo, D., Torres-Martos, Á., Baig, A. T., Aguilera, C. M., & Ruiz-Ojeda, F. J. (2022). Impact of Physical Activity and Exercise on the Epigenome in Skeletal Muscle and Effects on Systemic Metabolism. *Biomedicines*, *10*(1), 126. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010126>
100. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020-2028. doi:10.1001/jama.2018.14854
101. Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. Public Health Nutr 2009; 12: 1607–1617.
102. Egert S., Bosy-Westphal A., Seiberl J., Kuerbitz C., Settler U., Plachta-Danielzik S., Wagner A.E., Frank J., Schrezenmeir J., Rimbach G., et al. Quercetin Reduces Systolic Blood Pressure and Plasma Oxidised Low-Density Lipoprotein Concentrations in Overweight Subjects with a High-Cardiovascular Disease Risk Phenotype: A Double-Blinded, Placebo-Controlled Cross-over Study. Br. J. Nutr. 2009;102:1065–1074. doi: 10.1017/S0007114509359127.Т
103. Kirch N., Berk L., Liegl Y., Adelsbach M., Zimmermann B.F., Stehle P., Stoffel-Wagner B., Ludwig N., Schieber A., Helfrich H.-P., et al. A Nutritive Dose of Pure (-)-Epicatechin Does Not Beneficially Affect Increased Cardiometabolic Risk Factors in Overweight-to-Obese Adults—A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Crossover Study. Am. J. Clin. Nutr. 2018;107:948–956. doi: 10.1093/ajcn/nqy066.Т
104. Brown A.L., Lane J., Coverly J., Stocks J., Jackson S., Stephen A., Bluck L., Coward A., Hendrickx H. Effects of Dietary Supplementation with the Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-3-Gallate on Insulin Resistance and Associated Metabolic Risk Factors: Randomized Controlled Trial. Br. J. Nutr. 2009;101:886–894. doi: 10.1017/S0007114508047727. Т
105. Yari Z., Cheraghpour M., Hekmatdoost A. Flaxseed and/or Hesperidin Supplementation in Metabolic Syndrome: An Open-Labeled Randomized Controlled Trial. Eur. J. Nutr. 2021;60:287–298. doi: 10.1007/s00394-020-02246-9.Т
106. Yari Z., Movahedian M., Imani H., Alavian S.M., Hedayati M., Hekmatdoost A. The Effect of Hesperidin Supplementation on Metabolic Profiles in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Eur. J. Nutr. 2020;59:2569–2577. doi: 10.1007/s00394-019-02105-2.
107. Gouveia, Henrique J C B et al. “Effects of the Treatment with Flavonoids on Metabolic Syndrome Components in Humans: A Systematic Review Focusing on Mechanisms of Action.” *International journal of molecular sciences* vol. 23,15 8344. 28 Jul. 2022, doi:10.3390/ijms23158344
108. Corrêa T.A.F., Rogero M.M. Polyphenols regulating microRNAs and inflammation biomarkers in obesity. Nutrition. 2019;59:150–157. doi: 10.1016/j.nut.2018.08.010.
109. Hwang J.-T., Kwon D.Y., Yoon S.H. AMP-activated protein kinase: A potential target for the diseases prevention by natural occurring polyphenols. N. Biotechnol. 2009;26:17–22. doi: 10.1016/j.nbt.2009.03.005.
110. Meydani M., Hasan S.T. Dietary polyphenols and obesity. Nutrients. 2010;2:737–751. doi: 10.3390/nu2070737.
111. ohamed G.A., Ibrahim S.R.M., Elkhayat E.S., El Dine R.S. Natural anti-obesity agents. Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ. 2014;52:269–284. doi: 10.1016/j.bfopcu.2014.05.001.
112. Wang S., Moustaid-Moussa N., Chen L., Mo H., Shastri A., Su R., Bapat P., Kwun I., Shen C.-L. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. J. Nutr. Biochem. 2014;25:1–18. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.001.
113. Castro-Barquero S., Lamuela-Raventós R.M., Doménech M., Estruch R. Relationship between Mediterranean dietary polyphenol intake and obesity. Nutrients. 2018;10:1523. doi: 10.3390/nu10101523.
114. Dludla P.V., Nkambule B.B., Jack B., Mkandla Z., Mutize T., Silvestri S., Orlando P., Tiano L., Louw J., Mazibuko-Mbeje S.E. Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of gallic acid. Nutrients. 2019;11:23. doi: 10.3390/nu11010023.
115. Bendokas V., Stanys V., Mažeikienė I., Trumbeckaite S., Baniene R., Liobikas J. Anthocyanins: From the Field to the Antioxidants in the Body. Antioxidants. 2020;9:819. doi: 10.3390/antiox9090819.
116. Carlsen M.H., Halvorsen B.L., Holte K., Bøhn S.K., Dragland S., Sampson L., Willey C., Senoo H., Umezono Y., Sanada C., et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. Nutr. J. 2010;9:3. doi: 10.1186/1475-2891-9-3.
117. Liu J., Hefni M.E., Witthöft C.M. Characterization of Flavonoid Compounds in Common Swedish Berry Species. Foods. 2020;9:358. doi: 10.3390/foods9030358.
118. Osborn L.J., Claesen J., Brown J.M. Microbial Flavonoid Metabolism: A Cardiometabolic Disease Perspective. Annu. Rev. Nutr. 2021;41:433–454. doi: 10.1146/annurev-nutr-120420-030424.
119. Micek A., Godos J., Del Rio D., Galvano F., Grosso G. Dietary Flavonoids and Cardiovascular Disease: A Comprehensive Dose–Response Meta-Analysis. Mol. Nutr. Food Res. 2021;65:2001019. doi: 10.1002/mnfr.202001019.
120. Parmenter B.H., Croft K.D., Hodgson J.M. An overview and update on the epidemiology of flavonoid intake and cardio-vascular disease risk. Food Funct. 2020;11:6777–6806. doi: 10.1039/D0FO01118E.
121. Miranda A.M., Steluti J., Fisberg R.M., Marchioni D.M. Association between Polyphenol Intake and Hypertension in Adults and Older Adults: A Population-Based Study in Brazil. PLoS ONE. 2016;11:e0165791. doi: 10.1371/journal.pone.0165791.
122. Escobar-Cévoli R., Castro-Espín C., Béraud G.B.V., Buckland G., Zamora-Ros R. An Overview of Global Flavonoid Intake and its Food Sources. Annu. Rev. Nutr. 2021;41:433–445. doi: 10.5772/67655.
123. Zhu Y., Ling W., Guo H., Song F., Ye Q., Zou T., Li D., Zhang Y., Li G., Xiao Y., et al. Anti-Inflammatory Effect of Purified Dietary Anthocyanin in Adults with Hypercholesterolemia: A Randomized Controlled Trial. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2013;23:843–849. doi: 10.1016/j.numecd.2012.06.005.
124. Yang L., Ling W., Qiu Y., Liu Y., Wang L., Yang J., Wang C., Ma J. Anthocyanins Increase Serum Adiponectin in Newly Diagnosed Diabetes but Not in Prediabetes: A Randomized Controlled Trial. Nutr. Metab. 2020;17:78. doi: 10.1186/s12986-020-00498-0.
125. Zhu Y., Xia M., Yang Y., Liu F., Li Z., Hao Y., Mi M., Jin T., Ling W. Purified Anthocyanin Supplementation Improves Endothelial Function via NO-CGMP Activation in Hypercholesterolemic Individuals. Clin. Chem. 2011;57:1524–1533. doi: 10.1373/clinchem.2011.167361.
126. Xu Z., Xie J., Zhang H., Pang J., Li Q., Wang X., Xu H., Sun X., Zhao H., Yang Y., et al. Anthocyanin Supplementation at Different Doses Improves Cholesterol Efflux Capacity in Subjects with Dyslipidemia—A Randomized Controlled Trial. Eur. J. Clin. Nutr. 2021;75:345–354. doi: 10.1038/s41430-020-0609-4.
127. Zhao Y., Xu H., Tian Z., Wang X., Xu L., Li K., Gao X., Fan D., Ma X., Ling W., et al. Dose-Dependent Reductions in Plasma Ceramides after Anthocyanin Supplementation Are Associated with Improvements in Plasma Lipids and Cholesterol Efflux Capacity in Dyslipidemia: A Randomized Controlled Trial. Clin. Nutr. 2021;40:1871–1878. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.014.
128. Qin Y., Xia M., Ma J., Hao Y., Liu J., Mou H., Cao L., Ling W. Anthocyanin Supplementation Improves Serum LDL- and HDL-Cholesterol Concentrations Associated with the Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein in Dyslipidemic Subjects. Am. J. Clin. Nutr. 2009;90:485–492. doi: 10.3945/ajcn.2009.27814.
129. Zhang X., Zhu Y., Song F., Yao Y., Ya F., Li D., Ling W., Yang Y. Effects of Purified Anthocyanin Supplementation on Platelet Chemokines in Hypocholesterolemic Individuals: A Randomized Controlled Trial. Nutr. Metab. 2016;13:86. doi: 10.1186/s12986-016-0146-2.
130. Hassellund S.S., Flaa A., Sandvik L., Kjeldsen S.E., Rostrup M. Effects of Anthocyanins on Blood Pressure and Stress Reactivity: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. J. Hum. Hypertens. 2012;26:396–404. doi: 10.1038/jhh.2011.41.
131. Hassellund S.S., Flaa A., Kjeldsen S.E., Seljeflot I., Karlsen A., Erlund I., Rostrup M. Effects of Anthocyanins on Cardiovascular Risk Factors and Inflammation in Pre-Hypertensive Men: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. J. Hum. Hypertens. 2013;27:100–106. doi: 10.1038/jhh.2012.4.
132. Zhu Y., Huang X., Zhang Y., Wang Y., Liu Y., Sun R., Xia M. Anthocyanin Supplementation Improves HDL-Associated Paraoxonase 1 Activity and Enhances Cholesterol Efflux Capacity in Subjects With Hypercholesterolemia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;99:561–569. doi: 10.1210/jc.2013-2845.
133. Thompson K., Pederick W., Singh I., Santhakumar A.B. Anthocyanin Supplementation in Alleviating Thrombogenesis in Overweight and Obese Population: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J. Funct. Foods. 2017;32:131–138. doi: 10.1016/j.jff.2017.02.031.
134. Ohara T., Muroyama K., Yamamoto Y., Murosaki S. Oral Intake of a Combination of Glucosyl Hesperidin and Caffeine Elicits an Anti-Obesity Effect in Healthy, Moderately Obese Subjects: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Nutr. J. 2016;15:6. doi: 10.1186/s12937-016-0123-7.
135. Salden B.N., Troost F.J., De Groot E., Stevens Y.R., Garcés-Rimón M., Possemiers S., Winkens B., Masclee A.A. Randomized Clinical Trial on the Efficacy of Hesperidin 2S on Validated Cardiovascular Biomarkers in Healthy Overweight Individuals. Am. J. Clin. Nutr. 2016;104:1523–1533. doi: 10.3945/ajcn.116.136960.
136. Morand C., Dubray C., Milenkovic D., Lioger D., Martin J.F., Scalbert A., Mazur A. Hesperidin Contributes to the Vascular Protective Effects of Orange Juice: A Randomized Crossover Study in Healthy Volunteers. Am. J. Clin. Nutr. 2011;93:73–80. doi: 10.3945/ajcn.110.004945.
137. Rizza S., Muniyappa R., Iantorno M., Kim J., Chen H., Pullikotil P., Senese N., Tesauro M., Lauro D., Cardillo C., et al. Citrus Polyphenol Hesperidin Stimulates Production of Nitric Oxide in Endothelial Cells While Improving Endothelial Function and Reducing Inflammatory Markers in Patients with Metabolic Syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96:E782–E792. doi: 10.1210/jc.2010-2879.
138. Pfeuffer M., Auinger A., Bley U., Kraus-Stojanowic I., Laue C., Winkler P., Rüfer C.E., Frank J., Bösch-Saadatmandi C., Rimbach G., et al. Effect of Quercetin on Traits of the Metabolic Syndrome, Endothelial Function and Inflammation in Men with Different APOE Isoforms. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2013;23:403–409. doi: 10.1016/j.numecd.2011.08.010.
139. Dower J.I., Geleijnse J.M., Gijsbers L., Zock P.L., Kromhout D., Hollman P.C.H. Effects of the Pure Flavonoids Epicatechin and Quercetin on Vascular Function and Cardiometabolic Health: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. Am. J. Clin. Nutr. 2015;101:914–921. doi: 10.3945/ajcn.114.098590.
140. Egert S., Boesch-Saadatmandi C., Wolffram S., Rimbach G., Müller M.J. Serum Lipid and Blood Pressure Responses to Quercetin Vary in Overweight Patients by Apolipoprotein E Genotype. J. Nutr. 2010;140:278–284. doi: 10.3945/jn.109.117655.
141. M.F. Mahmoud, N.A. Hassan, H.M.E. Bassossy, A. Fahmy Quercetin protects against diabetes-induced exaggerated vasoconstriction in rats: effect on low grade inflammation PLoS One, 8 (2013), Article e63784
142. Esser D., Geleijnse J.M., Matualatupauw J.C., Dower J.I., Kromhout D., Hollman P.C.H., Afman L.A. Pure Flavonoid Epicatechin and Whole Genome Gene Expression Profiles in Circulating Immune Cells in Adults with Elevated Blood Pressure: A Randomised Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. PLoS ONE. 2018;13:e0194229. doi: 10.1371/journal.pone.0194229.
143. Chatree S., Sitticharoon C., Maikaew P., Pongwattanapakin K., Keadkraichaiwat I., Churintaraphan M., Sripong C., Sririwichitchai R., Tapechum S. Epigallocatechin Gallate Decreases Plasma Triglyceride, Blood Pressure, and Serum Kisspeptin in Obese Human Subjects. Exp. Biol. Med. 2021;246:163–176. doi: 10.1177/1535370220962708.
144. Hodgson J.M., Puddey I.B., Beilin L.J., Mori T.A., Croft K.D. Supplementation with Isoflavonoid Phytoestrogens Does Not Alter Serum Lipid Concentrations: A Randomized Controlled Trial in Humans. J. Nutr. 1998;128:728–732. doi: 10.1093/jn/128.4.728.
145. Guevara-Cruz M., Godinez-Salas E.T., Sanchez-Tapia M., Torres-Villalobos G., Pichardo-Ontiveros E., Guizar-Heredia R., Arteaga-Sanchez L., Gamba G., Mojica-Espinosa R., Schcolnik-Cabrera A., et al. Genistein Stimulates Insulin Sensitivity through Gut Microbiota Reshaping and Skeletal Muscle AMPK Activation in Obese Subjects. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2020;8:e000948. doi: 10.1136/bmjdrc-2019-000948.
146. Kirch N, Berk L, Liegl Y, et al. A nutritive dose of pure (-)-epicatechin does not beneficially affect increased cardiometabolic risk factors in overweight-to-obese adults-a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(6):948-956. doi:10.1093/ajcn/nqy066
147. Grosso, Giuseppe et al. “Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study.” *European journal of nutrition* vol. 56,4 (2017): 1409-1420. doi:10.1007/s00394-016-1187-z
148. Wang X., Ouyang Y.Y., Liu J., Zhao G. Flavonoid intake and risk of CVD: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Br. J. Nutr. 2014;111:1–11. doi: 10.1017/S000711451300278X.
149. Yeon J.Y., Bae Y.J., Kim E.Y., Lee E.J. Association between flavonoid intake and diabetes risk among the Koreans. Clin. Chim. Acta. 2015;439:225–230. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.042.
150. Zamora-Ros R., Knaze V., Rothwell J.A., Hémon B., Moskal A., Overvad K., Tjønneland A., Kyrø C., Fagherazzi G., Boutron-Ruault M.C., et al. Dietary polyphenol intake in Europe: The European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. Eur. J. Nutr. 2016;55:1359–1375. doi: 10.1007/s00394-015-0950-x.
151. Knaze V., Zamora-Ros R., Luján-Barroso L., Romieu I., Scalbert A., Slimani N., Riboli E., Van Rossum C.T.M., Bueno-De-Mesquita H.B., Trichopoulou A., et al. Intake estimation of total and individual flavan-3-ols, proanthocyanidins and theaflavins, their food sources and determinants in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. Br. J. Nutr. 2012;108:1095–1108. doi: 10.1017/S0007114511006386.
152. Del Bo' C, Bernardi S, Marino M, et al. Systematic Review on Polyphenol Intake and Health Outcomes: Is there Sufficient Evidence to Define a Health-Promoting Polyphenol-Rich Dietary Pattern?. *Nutrients*. 2019;11(6):1355. Published 2019 Jun 16. doi:10.3390/nu11061355
153. Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, Majchrzak SF, Rawlings RR. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. AmJ Clin Nutr 2011;93:950–62.
154. Meyer BJ. Are we consuming enough long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids for optimal health? Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids 2011;85: 275–80.
155. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. Acta Med Scand 1976;200:69–73.
156. Siriwardhana N, Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. Adv Food Nutr Res 2012;65:211–22.
157. Félix-Soriano E, Martínez-Gayo A, Cobo MJ, Pérez-Chávez A, Ibáñez-Santos J, Palacios Samper N, Goikoetxea Galarza I, Cuervo M, García-Unciti M, González-Muniesa P, Lorente-Cebrián S, Moreno-Aliaga MJ. Effects of DHA-Rich n-3 Fatty Acid Supplementation and/or Resistance Training on Body Composition and Cardiometabolic Biomarkers in Overweight and Obese Post-Menopausal Women. Nutrients. 2021; 13(7):2465. <https://doi.org/10.3390/nu13072465>
158. EFSA Panel on Dietetict Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of Eicosapentaenoic Acid (EPA), Docosahexaenoic Acid (DHA) and Docosapentaenoic Acid (DPA). *EFSA J.* **2012**, *10*, 2815.
159. Zamora Zamora, F.; Miguel Martínez Galiano, J.; Juan Gaforio Martínez, J.; Delgado Rodríguez, M. Olive Oil and Body Weight. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rev. Esp. Salud Pública* **2018**, *92*, e201811083.
160. Aranceta Bartrina, J.; Arija Val, V.V.; Maíz Aldalur, E.; Martínez de Victoria Muñoz, E.; Ortega Anta, R.M.; Pérez-Rodrigo, C.; Quiles Izquierdo, J.; Rodríguez Martín, A.; Román Viñas, B.; Salvador Castell, G.; et al. Dietary Guidelines for the Spanish Population (SENC, Diciembre 2016); the New Graphic Icon of Healthy Food. *Nutr. Hosp.* **2016**, *33*, e95581.
161. Zhang, Y.Y.; Liu, W.; Zhao, T.Y.; Tian, H.M. Efficacy of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation in Managing Overweight and Obesity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J. Nutr. Health Aging* **2017**, *21*, 187–192.
162. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. N Engl J Med 1989;320:265–71.
163. Khalfoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. Adv Exp Med Biol 1997;400b:589–97.
164. Walser B, Giordano RM, Stebbins CL. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids augments brachial artery dilation and blood flow during forearm contraction. Eur J Appl Physiol 2006;97:347–54.
165. Wu Y, Li S, Wang W, Zhang D. Associations of dietary vitamin B1, vitamin B2, niacin, vitamin B6, vitamin B12 and folate equivalent intakes with metabolic syndrome. *Int J Food Sci Nutr*. 2020;71(6):738-749. doi:10.1080/09637486.2020.1719390
166. Tao LX, et al. Association between plasma homocysteine and hypertension: Results from a cross-sectional and longitudinal analysis in Beijing’s adult population from 2012 to 2017. J. Clin. Hypert. 2018;20:1624–1632. doi: 10.1111/jch.13398.
167. Zhong F, Zhuang L, Wang Y, Ma Y. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. Clin. Exp. Hypertens. 2017;39:160–167. doi: 10.1080/10641963.2016.1226888.
168. Petracci I, Gabbianelli R, Bordoni L. The Role of Nutri(epi)genomics in Achieving the Body's Full Potential in Physical Activity. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(6):498. Published 2020 Jun 7. doi:10.3390/antiox9060498
169. Booth F.W., Roberts C.K., Laye M.J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr. Physiol. 2012;2:1143–1211.
170. Hechanova R.L., Wegler J.L., Forest C.P. Exercise: A vitally important prescription. JAAPA. 2017;30:17–22. doi: 10.1097/01.JAA.0000513344.52255.cc.
171. Ostman C, Smart NA, Morcos D, et al. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2017;16:1–11. doi: 10.1186/s12933-017-0590-y.
172. Pedersen LR, Olsen RH, Anholm C, et al. Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in overweight patients with coronary artery disease: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):127. Published 2019 Oct 1. doi:10.1186/s12933-019-0934-x
173. Skrypnik D, P, Mądry E, et al. Effects of Endurance and Endurance Strength Training on Body Composition and Physical Capacity in Women with Abdominal Obesity. *Obes Facts*. 2015;8(3):175-187. doi:10.1159/000431002
174. Arner P, Anderson DP, Bäckdahl J, et al Weight gain and impaired glucose metabolism in women are predicted by inefficient subcutaneous fat cell lipolysis. Cell Metab 2018; 28: 45–54.
175. You T, Berman DM, Ryan AS, et al Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1739–1746.
176. Tsiloulis T., Watt M.J. Exercise and the Regulation of Adipose Tissue Metabolism. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2015;135:175–201. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.06.016.
177. Holloszy J.O., Coyle E.F. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. J. Appl. Physiol. 1984;56:831–838. doi: 10.1152/jappl.1984.56.4.831.
178. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab*. 2016;23(4):591-601. doi:10.1016/j.cmet.2016.02.005
179. Lee S, Norheim F, Langleite TM, et al. Effects of long-term exercise on plasma adipokine levels and inflammation-related gene expression in subcutaneous adipose tissue in sedentary dysglycaemic, overweight men and sedentary normoglycaemic men of healthy weight. Diabetologia. 2019;62:1048–1064. doi: 10.1007/s00125-019-4866-5.
180. Arner P, Rydén M. Fatty acids, obesity and insulin resistance. Obes Facts 8: 147–155, 2015. doi: 10.1159/000381224.
181. Macpherson RE, Huber JS, Frendo-Cumbo S, Simpson JA, Wright DC. Adipose tissue insulin action and IL-6 signaling after exercise in obese mice. Med Sci Sports Exerc 47: 2034–2042, 2015. doi: 10.1249/MSS.0000000000000660.
182. Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: beiging and metabolic adaptations. Diabetes 64: 2361–2368, 2015. doi: 10.2337/db15-0227.
183. Kawanishi N, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8+ T cells in the adipose tissue of obese mice. Med Sci Sports Exerc 45: 1684–1693, 2013. doi: 10.1249/MSS.0b013e31828ff9c6.
184. Van Pelt, D. W., Guth, L. M., & Horowitz, J. F. (2017). Aerobic exercise elevates markers of angiogenesis and macrophage IL-6 gene expression in the subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese adults. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *123*(5), 1150–1159. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00614.2017>
185. Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. Cell Metab 18: 470–477, 2013. doi: 10.1016/j.cmet.2013.06.016.
186. Kawanishi N, Niihara H, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise training attenuates adipose tissue fibrosis in diet-induced obese mice. Biochem Biophys Res Commun 440: 774–779, 2013. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.004.
187. Barres R., Yan J., Egan B., Treebak J.T., Rasmussen M., Fritz T., Caidahl K., Krook A., O’Gorman D.J., Zierath J.R. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. Cell Metab. 2012;15:405–411. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.001.
188. Ronn T., Volkov P., Davegardh C., Dayeh T., Hall E., Olsson A.H., Nilsson E., Tornberg A., Dekker Nitert M., Eriksson K.-F., et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. PLoS Genet. 2013;9:e1003572. doi: 10.1371/journal.pgen.1003572.
189. Alibegovic A.C., Sonne M.P., Hojbjerre L., Bork-Jensen J., Jacobsen S., Nilsson E., Faerch K., Hiscock N., Mortensen B., Friedrichsen M., et al. Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010;299:E752–E763. doi: 10.1152/ajpendo.00590.2009.
190. Denham J. Exercise and epigenetic inheritance of disease risk. Acta Physiol. (Oxf.) 2018;222:e12881. doi: 10.1111/apha.12881.
191. McPherson N.O., Owens J.A., Fullston T., Lane M. Preconception diet or exercise intervention in obese fathers normalizes sperm microRNA profile and metabolic syndrome in female offspring. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2015;308:E805–E821. doi: 10.1152/ajpendo.00013.2015.