

Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Сумський державний університет

Божко Н. В.

НУТРИГЕНОМІКА

Навчальний посібник

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету

Суми
Сумський державний університет
2024

УДК 577.1(075)
Б 63

Рецензенти:

В. Ю. Гарбузова – докторка біологічних наук, професорка кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету;

О. Г. Бордунова – докторка сільськогосподарських наук, професорка, завідувачка кафедри генетики, селекції та біотехнології тварин Сумського національного аграрного університету

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
як навчальний посібник
(протокол № 12 від 18 квітня 2024 року)*

Н. В. Божко

Б 63 Нутрігеноміка : навчальний посібник / Н. В. Божко. – Суми :
Сумський державний університет, 2024. – 337 с.
ISBN 978-966-657-982-2

У посібнику викладено матеріали дисципліни «Нутрігеноміка» із сучасним науковим поглядом на стратегії, методи досліджень, імплементацію наукових результатів у сферу громадського здоров'я.

Призначений для здобувачів медичних закладів вищої освіти.

УДК 577.1(075)

ISBN 978-966-657-982-2 © Сумський державний університет, 2024

ЗМІСТ

	С.
Вступ	10
1. Вступ у нутрігеноміку	11
1.1. Нутрігеноміка в епоху геноміки та постгеноміки	11
1.2. Предмет і завдання нутрігеноміки	12
1.3. Мета вивчення нутрігеноміки	17
1.4. Основні поняття дисципліни	19
2. Омікс-технології в харчових технологіях і медицині	23
2.1. Омікс-техніка й технології, які застосовують у галузі харчування: транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка, ліпідоміка, брисмоніка	23
2.2. Вплив їжі на ген	30
2.3. Безпека харчових продуктів, якість і відстежуваність на базі МС. Вимірювання активності геному, що реагує на харчування	34
2.4. Аналітичні методи в метаболоміці	37
2.5. Системна біологія	40
2.6. Використання підходу нутрігеноміки в дослідженнях харчування	42
3. Застосування метаболоміки для покращання та охорони здоров'я	45
3.1. Цільова та нецільова метаболоміка	45
3.2. Від фармакогеноміки до нутрігеноміки	49
3.3. Метаболоміка в медицині	51
3.4. Персоналізована медицина та індивідуальне харчування	54
3.5. Ризики нутрігеноміки та нутрігенетики	57
3.6. Практика дієтології. Міжіндивідуальна реакція на поживні речовини	58
3.7. Епігенетика харчування.....	59
4. Вплив компонентів дієти на експресію генів	62

4.1. Епігенетичний контроль експресії генів	62
4.2. Вплив харчових компонентів на епігенетику. Енергетичний обмін, вуглеводи та ліпіди	70
4.3. Епігенетичний ефект білків та амінокислот у раціоні	72
4.4. Роль біоактивних компонентів їжі в регуляції епігенетики	75
4.5. Харчова регуляція мікроРНК	81
4.6. Статус пренатального харчування та епігенетика	83
4.7. Транскрипційний контроль експресії генів	87
4.8. Фактори транскрипції під впливом харчових ліпідів і глюкози	90
4.9. Трансляційний контроль синтезу білка	96
4.10. Роль енергії та амінокислот у синтезі білка	100
5. Нутрігеномічні аспекти вітамінів: жиророзчинні вітаміни	103
5.1. Вітамін А, ретиноїди та каротиноїди. Загальна характеристика та обмін речовин	103
5.2. Механізми експресії генів, пов'язані з вітаміном А. Регуляція метилювання. Регуляція експресії мітохондріальних генів	106
5.3. Роль вітаміну А в хронічних захворюваннях. Ліпідний обмін і енергетичний баланс. Ретиноїди та глюконеогенез у печінці	109
5.4. Каротиноїди	112
5.5. Загальна характеристика та метаболізм вітаміну D	114
5.6. Геномна дія вітаміну D	115
5.7. Регулювання імунної системи вітаміном D	117
5.8. Проліферація: контроль клітинного циклу. Апоптоз. Вітамін D і хвороби	119
6. Нутрігеномічні аспекти вітамінів: водорозчинні вітаміни	122

6.1. Загальна характеристика та метаболізм фолатів і кобаламінів	122
6.2. Наслідки дефіциту й токсичності фолієвої кислоти для здоров'я. Вітамін В ₁₂ : наслідки для здоров'я	124
6.3. Експресія генів. Профілактика раку	126
6.4. Фолієва кислота, кобаламіни та хвороби людини. Інсулінорезистентність та ожиріння. Окислювальний стрес, гіпертонія, ендотеліальна функція та серцево-судинні захворювання. Розвиток і функціонування центральної нервової системи	127
7. Нутрігеномічні аспекти мікроелементів	130
7.1. Механізми регуляції заліза. Функції заліза	130
7.2. Залізо і генна нестабільність. Геномний вплив заліза на метаболізм	134
7.3. Залізо й рак. Залізо і старіння	136
7.4. Цинк і геном. Значення цинку для імунної / запальної системи. Цинк і стабільність генів	140
7.5. Роль цинку в епігенетиці, апоптозі, переданні сигналів	145
7.6. Цинк і метаболізм. Роль цинку в розвитку хвороб	148
7.7. Дефіцит і токсичність селену	151
7.8. Селен у нутрігеноміці, геномна стабільність	154
7.9. Роль селену в розвитку захворювань: рак, вікові захворювання	156
8. Персоналізоване харчування в персоналізованій медицині	160
8.1. Дослідження персональних, динамічних баз даних і майбутнє персоналізованої медицини	160
8.2. Наукові дослідження та відкриття: прояв генетичного ризику в організмі	162

8.3. Дефіцит амінокислот: серпоподібноклітинна анемія як модель. Дефіцит аргініну і травма. Терапевтичний потенціал L-аргініну	164
8.4. Виділення фенотипових ефектів, пов'язаних із харчуванням	169
8.5. Вивчення поточних і майбутніх напрямів персоналізованого харчування	171
8.6. Індивідуальні поради щодо дієти та рекомендації щодо охорони здоров'я	173
9. Роль кишкової мікрофлори у здоров'ї людини та в разі захворювань	175
9.1. Загальні функції кишкової мікробіоти: підтримання саморезистентності, регуляція імунних реакцій, запобігання алергії та аутоімунним реакціям	175
9.2. Взаємозв'язок між дієтою та кишковою мікробіотою	180
9.3. Вплив ферментованих продуктів на здоров'я та мікробіоту кишечника	182
9.4. Вплив макроелементів і деяких дієт на мікробіом кишечника	183
9.5. Вплив вітамінів та інших біологічно активних сполук на кишкову мікрофлору. Вплив мінералів і мікроелементів на мікробіоту кишечника	185
9.6. Вплив неправильного харчування на кишкову флору та його наслідки для здоров'я. Відновлення балансу кишкової мікробіоти	188
10. Генетична схильність до загальних захворювань і взаємозв'язок із харчуванням	191
10.1. Генетична схильність. Підходи до демонстрації генетичної схильності до поширених захворювань	191

10.2. Інтерфейс між навколишнім середовищем і генетичними процесами. Зміна експресії або структури генів звичайними харчовими речовинами	194
10.3. Харчові чинники ризику розвитку захворювань: мікронутрієнти та макроелементи, обмеження калорійності	200
10.4. Дієтичне втручання на основі індивідуального харчування: рак, гіпертонія, здоров'я серцево-судинної системи	204
10.5. Скринінг населення на генетичну схильність до захворювань	207
11. Харчування та здорове старіння	209
11.1. Проблеми здорового старіння та харчування. Захворювання в людей похилого віку	209
11.2. Основні поживні речовини, які допомагають боротися з віковими захворюваннями та інвалідністю	214
12. Вплив антиоксидантів на експресію генів	226
12.1. Окислювальний стрес, експресія генів і тривалість життя	226
12.2. Регуляторна активність токоферолів і токотрієнолів у клітинах	228
12.3. Молекулярні механізми, що лежать в основі оздоровчої активності лікопіну	233
12.4. Окисно-відновна активність клітин і біохімічні функції аскорбінової кислоти	239
12.5. Антиканцерогенні властивості ізофлавононів сої	242
12.6. Взаємодія флавоноїдів і їхніх метаболітів із клітинними сигнальними каскадами. Властивості клітинної сигналізації	249
13. Моделювання ризику серцево-судинних захворювань за допомогою нутрігеноміки	256

13.1. Вступ. Чинники ризику серцево-судинних захворювань	256
13.2. Нутрігеноміка та ліпідний обмін. Генетичні чинники або взаємодія генів і харчових речовин і їхній вплив на ліпідний обмін	258
13.3. Використання інструментів нутрігеноміки для корекції гіпертонії	262
13.4. Перспективні напрями застосування нутрігеноміки для профілактики серцево-судинних захворювань	264
14. Моделювання ризику ожиріння та діабету за допомогою нутрігеноміки	266
14.1. Генетична схильність до ожиріння, діабету, метаболічного синдрому. Генетичні детермінанти діабету	266
14.2. Дієтичне середовище: потенційна роль різних поживних речовин, харчових жирних кислот, харчових вуглеводів, харчових білків, інших харчових компонентів	273
14.3. Перспективи успіху дієтичного втручання в майбутньому. Індивідуальне харчування на основі взаємодії генів і дієти за умови ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу	275
15. Роль аліментарних чинників у патогенезі хронічних захворювань	278
15.1. Глобальне поширення хронічних захворювань. Проблеми харчування в країнах, що розвиваються	278
15.2. Оцінювання критеріїв ролі дефіциту харчування у виникненні захворювання	280
15.3. Харчовий механізм запалення. Взаємодія харчування та інфекції	283

15.4. Дієта та харчові чинники ризику захворювань: макроелементи (вуглеводи, жири, білки) та мікроелементи (мінерали, вітаміни, антиоксиданти)	287
16. Роль аліментарних чинників у патогенезі раку.....	298
16.1. Чинники ризику та причини раку	298
16.2. Взаємозв'язок між дієтою та раком. Вплив нутрієнтів на розвиток онкологічних захворювань	299
16.3. Біологічно активні сполуки дієти для профілактики раку. Зв'язок між поліфенолами, вітамінами, мікроелементами та різними видами раку	303
16.4. Поліфеноли у вивченні профілактики раку	305
16.5. Дієтичні рекомендації в контексті наукових доказів	311
17. Контекст громадського здоров'я для нутрігеноміки та персоналізованого харчування.....	314
17.1. Перспективи нутрігеноміки для громадського здоров'я	314
17.2. Прогностична сила нутрігеноміки. Застосування нутрігеноміки	316
17.3. Методологічні виклики застосування нутрігеноміки в системі громадського здоров'я	320
17.4. GWAS та аналіз генів-кандидатів	323
17.5. Упровадження нутрігеноміки в практику охорони здоров'я	326
Словник термінів	329
Список літератури	335

ВСТУП

Навчальний посібник містить теоретичний матеріал, необхідний для вивчення дисципліни «Нутрігеноміка» здобувачами вищої освіти спеціальностей «Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія». Нутрігеноміка – відносно нова наука, яка ґрунтується на знаннях у декількох галузях, таких як генетика, біологічна хімія, мікробіологія, молекулярна біологія, фізіологія харчування, нутріціологія. Ця наукова галузь постійно поповнюється новими базами даних, тому постійно розвивається й накопичує нові знання про основи взаємодії харчових речовин із геномом людини і вплив нутрієнтів на епігенетичні механізми та експресію генів. Запровадження найефективніших методів нутрігеномних досліджень у клінічній практиці необхідні в сучасній медицині, а медичні працівники повинні бути освіченими щодо нутрігеноміки. У міру того як персоналізоване харчування стає все більш популярним, медичні працівники повинні вміти надавати консультації й відповідати на численні запитання пацієнтів з урахуванням сучасних досягнень нутрігеноміки.

У навчальному посібнику розглянуто основні питання, які висвітлюють сучасні підходи, методи досліджень і наукові теорії й гіпотези, що ґрунтуються на досягненнях нутрігеноміки. Посібник проілюстровано таблицями, рисунками, що допоможе краще зрозуміти основні питання теми, сформувані уявлення про способи впливу харчових речовин на експресію генів, зрозуміти механізми основних напрямів впливу нутрієнтів.

1. ВСТУП У НУТРИГЕНОМІКУ

1.1. Нутригеноміка в епоху геноміки та постгеноміки

Вивчення харчування задовго передувало початку епохи геноміки. З давніх часів люди були зачаровані тим, як речовини, які ми споживаємо, впливають на наше здоров'я. Наприкінці 1990-х і на початку 2000-х років у дослідженнях харчування відбулися фундаментальні зміни. Багато дослідників у галузі харчування, усвідомлюючи, що фундаментального розуміння того, як харчування впливає на здоров'я неможливо досягти без глибокого розуміння того, як живильні шляхи працюють на молекулярному та генетичному рівнях, почали використовувати нові технології та експериментальні дані, зібрані в епоху розквіту секвенування.

Завдяки постійному зниженню вартості секвенування ДНК та інших досягнень молекулярної біології вчені отримали безпрецедентну можливість не лише досліджувати, як генетичні варіації впливають на харчування та здоров'я на рівні популяції, а й аналізувати основні молекулярні механізми та системи, які інтегруються в регуляцію харчування людини. Щоб отримати чітке розуміння нутригеноміки, потрібно спочатку зрозуміти основні молекулярні інструменти та методи, які використовують у сучасній геноміці.

Нутригеноміка відрізняється від традиційних досліджень харчування не лише методами, заснованими на геноміці, за допомогою яких вона відповідає на запитання, але й інтеграцією даних із різних систем для отримання інтегративного розуміння зв'язків «ген – харчування – хвороба» на механічному рівні із загальною метою: створення персоналізованих або адаптованих режимів харчу-

вання для сприяння покращанню здоров'я та запобіганню захворюванням. Отже, нутрігеноміка досліджує, як поживні речовини впливають на експресію чи структуру генів, а також як генетичні відмінності впливають на реакцію поживних речовин.

1.2. Предмет і завдання нутрігеноміки

Класичні дослідження харчування розглядали вплив макроелементів (ліпідів, білків, вуглеводів) або мікроелементів (вітамінів, мінералів) на організм людини, визначали фізіологічні потреби в них і наслідки дефіциту або надлишку. Основною метою цих досліджень було попередити ознаки дефіциту поживних речовин або надлишку їжі. Однак сьогодні очевидно, що споживання поживних речовин на рівнях, які запобігають класичним симптомам дефіциту поживних речовин, усе ще може бути недостатнім для довгострокового здоров'я та благополуччя. У міру того як розробляють нові методи оцінювання цих оптимальних рівнів, рекомендовані добові кількості (RDA) багатьох поживних речовин змінюються та, імовірно, змінюватимуться й надалі.

Більшість досліджень потреб у поживних речовинах обмежено вивченням ефектів поживних речовин окремо. Взаємодія між поживними речовинами та вплив харчової матриці також є критично важливими. Крім того, більшість досліджень на сьогодні свідчать про те, що всі люди мають однакові харчові потреби. Стає все більш очевидним, що не для всіх людей ідентичний режим харчування є корисним, тобто вони мають різний фенотип харчування. Хоча це може бути частково результатом раннього впливу дієти та індукції ферментів, як, наприклад, за дефіциту лактази або інших чинників, таких як стрес або супутні

захворювання, це також може бути пов'язано з індивідуальними генетичними варіаціями.

Отже, термін «нутрігеноміка» описує, як дієта модулює експресію генів. Крім того, її часто вважають застосуванням високопродуктивних геномних інструментів у дослідженнях харчування. Коли такий високопродуктивний скринінг застосовують до досліджень харчування, він дає змогу дослідити, як поживні речовини впливають на експресію тисяч генів, що входять до складу геному людини (рис. 1.1).



Рисунок 1.1 – Взаємозв'язок геному людини й харчування

Цю сферу все більше визнають важливою для розуміння ролі дієти в підтриманні гомеостазу (здоров'я), запобіганні ризику хронічних захворювань або уповільненні прогресування хвороби. Значний потенціал нутрігеноміки для майбутнього харчової промисловості важко переоцінити.

З іншого боку, не варто плутати нутрігеноміку з нутрігенетикою, яка описує, як генетичні варіації людини призводять до різних потреб у харчуванні (рис. 1.2). Міжіндивідуальні відмінності в генетиці, що призводять до

різного впливу поживних речовин на метаболізм, було визнано на ранніх етапах дослідження харчування.

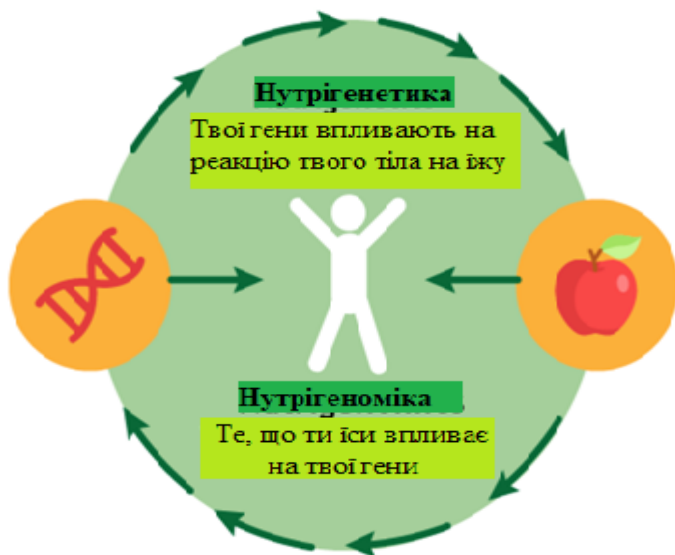


Рисунок 1.2 – Відмінність нутрігенетики й нутрігеноміки

Класичним прикладом застосування принципів нутрігеноміки може бути метаболізм фолієвої кислоти, для якого існує загальний поліморфізм одного нуклеотиду (SNP), для гена, що кодує фермент метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR). Близько 10 % людської популяції гомозиготні за цим SNP. Таким особам потрібна більша, ніж середня, кількість харчової фолієвої кислоти, щоб мінімізувати рівень гомоцистеїну в крові. З погляду харчування профіцит фолієвої кислоти в раціоні людини може посилити експресію зазначеного гена та активізувати метаболізм фолату.

Отже, предметом нутрігеноміки є насамперед взаємодія між харчуванням і генами та їхнім впливом на різні важливі фенотипи, такі як фенотипи захворювань. Вплив

харчування на фенотип насамперед впливає на навколишнє середовище та рівні взаємодії генів і середовища.

Проте самі собою гени не мають жодного ефекту на фенотип. Вони повинні бути транскрибовані на мРНК, щоб утворити транскриптом, а потім повинні бути переведені в білки, щоб сформувати протеом, перш ніж проявляти свій вплив на фенотип. Як наслідок, нутрігеноміка також фундаментально вивчає ефект харчування на транскриптомному та протеомному рівнях. Дійсно, нутрігеноміка використовує підхід системного рівня до розуміння впливу харчування на організм людини (рис. 1.3).

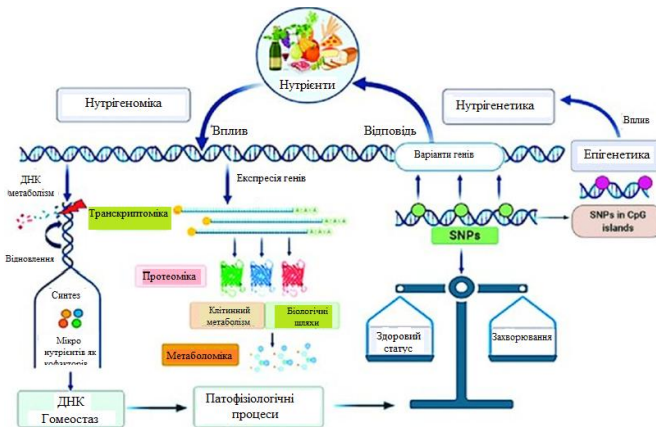


Рисунок 1.3 – Схема взаємозв'язку нутрігеноміки й нутрігенетики і застосований інструментарій для вивчення

Завдяки поєднанню геноміки, транскриптоміки, протеоміки, епігеноміки, метаболоміки, протеоміки та функціональної геноміки з найсучаснішими інструментами біоінформатики та інструментами молекулярної біології сучасна нутрігеноміка може не лише ідентифікувати взаємодію між генами та харчуванням, але й розібрати механістичні основи на системному рівні.

Нутрігеноміка також має на меті ідентифікувати гени, які впливають на ризик захворювань, пов'язаних із дієтою, у масштабі всього геному та зрозуміти механізми, які лежать в основі цих генетичних схильностей.

Дуже простим прикладом нутрігеноміки є вплив глюкози на експресію генів (рис. 1.4). Глюкоза, найпоширеніший моносахарид у природі, є дуже гарним прикладом того, як організми розвинули регуляторні механізми, щоб опанувати коливання рівня надходження поживних речовин.

У клітинах підшлункової залози глюкоза є основним фізіологічним стимулом для регуляції синтезу та секреції інсуліну.

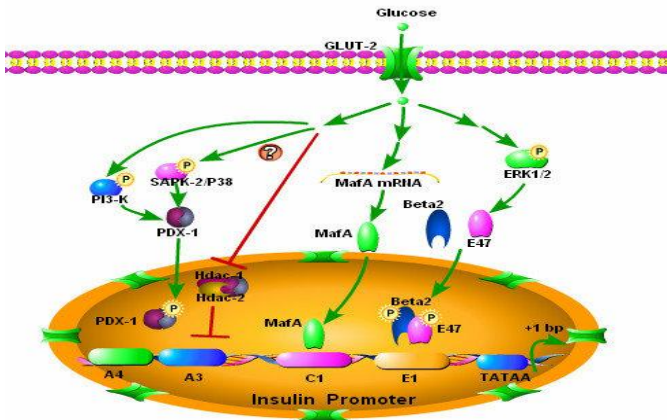


Рисунок 1.4 – Вплив метаболізму глюкози на експресію генів

Глюкоза контролює транскрипцію генів інсуліну. Метаболізм глюкози в бета-клітинах генерує вихідні сигнали, які відповідають за активацію чинників, залучених до транскрипції інсуліну.

Також метаболізм глюкози викликає зміщення транскрипційного чинника PDX-1 із цитоплазми в ядро, збільшує домен його активації та зв'язування з елементом АЗ.

У печінці глюкоза за наявності інсуліну індукує експресію генів, що кодують транспортери глюкози, гліколітичні та ліпогенні ферменти, а також пригнічує гени глюконеогенного шляху. Після кишкового всмоктування глюкоза досягає гепатоциту за допомогою ворітної вени. Інсулінонезалежний транспортер глюкози 2 (GLUT2) переносить глюкозу за допомогою мембрани.

Також одним із завдань нутрігеноміки є використання персоналізованих дієт для запобігання або відстроєння початку захворювання та оптимізації та підтримання здоров'я людини.

Деякими прикладами взаємодії генів і поживних речовин є їхня здатність зв'язуватися з чинниками транскрипції. Це зв'язування посилює або перешкоджає здатності чинників транскрипції взаємодіяти з елементами, що призведе до контролю зв'язування РНК-полімерази.

Більш ранні дослідження, проведені з вітамінами А, D і жирними кислотами, довели, що вони можуть викликати прямі дії в активації ядерних рецепторів і індукувати транскрипцію генів. Такі сполуки, як ресвератрол, наявні у вині та геністеїні сої, можуть опосередковано впливати на молекулярні сигнальні шляхи, такі як чинник каппа В. Участь цих чинників в активації та регуляції основних молекул пов'язана із захворюваннями починаючи від запалення і закінчуючи раком.

1.3. Мета вивчення нутрігеноміки

Харчування може впливати на стан здоров'я людини за допомогою прямої зміни експресії генів важливих метаболічних шляхів та/або опосередковано (виникнення гене-

тичних мутацій на рівні гена чи хромосоми). Вплив нутрієнтів і нутріома на формування тих чи інших фенотипових особливостей залежить від успадкованих генетичних чинників, які впливають на всмоктування та метаболізм нутрієнтів, та/або молекулярної взаємодії ферментів із їхніми кофакторами і, у такий спосіб – на активність біохімічних реакцій.

Для отримання більш виражених результатів харчування має бути персоніфіковано з урахуванням спадкових і набутих генетичних особливостей індивідуума залежно від періоду життєдіяльності, харчової поведінки та звичок і стану здоров'я.

Цілі нутрігеноміки:

1) забезпечити відповідність нутріома (комбінації всіх нутрієнтів, що надходять) геному індивідуума (успадкованої та набутої генетичної інформації) для підтримання його стабільності, забезпечення адекватної експресії генів, метаболізму й нормального функціонування клітини для тривалого підтримання;

2) інтерпретувати дані епідеміологічних і клінічних досліджень щодо впливу харчування на стан здоров'я, що може сприяти перегляду рекомендацій щодо персоніфікованого харчування.

У зв'язку з цим метою дисципліни «Нутрігеноміка» є підготовка спеціалістів, які мають достатні знання щодо теоретичних і науково-методичних підходів до вивчення причинно-наслідкових зв'язків харчування, генетично обумовлених харчових залежних захворювань і метаболічних розладів, пов'язаних зі структурою населення; харчування від популяційного до індивідуального рівня; навичок розроблення профілактичних заходів для оцінювання та корекції харчування, профілактики аліментарних захворювань з урахуванням даних нутрігеноміки.

Унаслідок вивчення дисципліни здобувачі вищої освіти повинні вміти:

- відшукувати необхідну інформацію у професійній літературі та базах даних, інших джерелах, аналізувати, оцінювати та застосовувати цю інформацію в практичній діяльності, застосовувати знання про сучасний стан проблем і досягнення в галузі нутрігеноміки для розв'язання проблем лікувально-профілактичного характеру;

- розв'язувати складні проблеми та проблеми у сфері охорони здоров'я в професійній діяльності або в процесі навчання, що передбачає дослідження та/або інновації і характеризується невизначеністю умов і вимог;

- інтерпретувати та враховувати в клінічній практиці особливості впливу харчових компонентів на експресію генів, роль аліментарних чинників у патогенезі захворювань і взаємодію основних груп нутрієнтів у пацієнтів різного віку, супутньої патології та супутньої терапії;

- оцінювати й передбачати наслідки взаємодії поживних речовин у комбінації та мати навички запобігання й коригування впливу різних поживних речовин на експресію генів;

- проводити моделювання ризику різних патологій за допомогою нутрігеноміки;

- визначати необхідну дієту та корекцію харчування для профілактики та під час лікування хворих в умовах закладу охорони здоров'я, удома у хворого та на етапах медичної евакуації на основі даних нутрігеномічного підходу для оцінювання стану пацієнта.

1.4. Основні поняття дисципліни

Нутрігеноміка – це галузь харчування, яка використовує молекулярні інструменти для пошуку, доступу та розуміння кількох реакцій, отриманих за допомогою пе-

вної дієти, застосовуваної між окремими особами чи групами населення.

Перше визначення нутрігеноміки стосувалося лише досліджень впливу поживних речовин / біоактивної їжі на експресію генів людини. Нині це визначення розширилося, і віднедавна нутрігеноміка також містить у собі дослідження харчових чинників, які захищають геном. Отже, ця нова наука прагне зрозуміти вплив харчових компонентів на геном, транскриптом, протеом і метаболом.

Геном – сукупність ДНК організму чи виду, тобто сукупність усіх генів (екзонних та інтронних ділянок), некодувальних ділянок ядерної ДНК і позахромосомного генетичного матеріалу, у який входять мітохондріальна, плазмідна ДНК, плазміди тощо.

Транскриптом (англ. transcriptome) – сукупність усіх транскриптів, що синтезуються однією клітиною або групою клітин, зокрема мРНК і РНК, що не кодують. Поняття «транскриптом» може означати повний набір транскриптів у цьому організмі або специфічний набір транскриптів (молекул РНК), наявний у клітинах певного типу.

На відміну від геному, який зазвичай однаковий для всіх клітин однієї лінії, транскрипт може сильно змінюватися залежно від умов навколишнього середовища. Зважаючи на те, що поняття транскриптом містить усі транскрипти цієї клітини, він також відображає профіль експресії генів у певний момент часу.

Найбільш поширений метод вивчення транскриптому – секвенування РНК і використання ДНК-мікрочіпів.

Протеом – сукупність усіх білків клітини, тканини, організму або популяції організмів. Протеом досліджує спеціальна наука протеоміка, підрозділ молекулярної біології.

Метаболом – це повний набір низькомолекулярних хімічних речовин, що містяться в біологічному зразку. Біологічним зразком може бути клітина, клітинна органела,

орган, тканина, біологічна рідина або ж цілий організм. Низькомолекулярні хімічні речовини, виявлені в метаболі, можуть містити як ендогенні або первинні метаболіти, які в природний спосіб виробляє організм (амінокислоти, органічні кислоти, нуклеїнові кислоти, жирні кислоти, аміни, вуглеводи, вітаміни, пігменти тощо), так і екзогенні або вторинні хімічні речовини (лікарські засоби, шкідливі речовини з навколишнього середовища, харчові добавки, токсини та інші ксенобіотики), які в природний спосіб не виробляються в організмі.

Також вирізняють метаболом пухлини як характерний метаболічний фенотип пухлинних клітин. Трансформація нормальних клітин у пухлинні пов'язана з різкими змінами метаболізму клітин.

Нутрігеноміка в одному експерименті може генерувати декілька реакцій, тому необхідно бути інноваційним у підходах у цій галузі. Крім того, нутрігеноміка здатна отримувати корисну біологічну інформацію із зібраних даних. Остаточну відповідь можна отримати лише після серії досліджень чи опитувань серед різних груп і команд. Отже, зростає партнерство між країнами / командами / дослідницькими групами, залучаючи галузі харчування, біології, медицини, геноміки та біоінформації.

Епігенетика – наука, що вивчає спадкові зміни у фенотипі або експресії генів, зумовлені іншими механізмами, ніж зміна нуклеотидної послідовності в ДНК. Відомі такі епігенетичні механізми: метилювання ДНК, ремоделювання хроматину (метилювання, ацетилювання та деацетилювання гістонів), регуляція на рівні РНК (РНК-інтерференція), пріонізація білків, інактивація X-хромосоми.

Метаболоміка – науковий напрям, що вивчає хімічні процеси, до яких залучені метаболіти. Метаболоміка – це систематичне вивчення унікальних хімічних «відбитків пальців», специфічних для процесів, що протікають у жи-

вих клітинах. Метаболоміка досліджує функціональний стан клітини на рівні її метаболізму в реальному часі.

Транскриптоміка – це дослідження всіх транскриптом (РНК) у геномі. Інакше кажучи, саме дослідження дозволяє вивчати великі обсяги (> 200 000) даних, пов'язаних з експресією генів на рівні РНК.

Сучасні методи, що використовують для аналізу даних із високою пропускнуою здатністю, – це різні види мікромасивів і біочипів. Найбільш часто використовують мікромасиви на основі ДНК. Кількісний аналіз експресії генів допомагає нам зрозуміти різницю в експресії генетичного продукту між різними клітинами, тканинами, видами тощо.

2. ОМІКС-ТЕХНОЛОГІЇ В ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЯХ І МЕДИЦИНІ

2.1. Омiкс-технiка й технологiї, якi застосовують у галузi харчування: транскриптомiка, протеомiка, метаболомiка, лiпидомiка, брисмонiка

Останніми десятиліттями велику увагу привертають ліки на основі нанотехнологій і омiкс-технологiї. Останнім часом галузі науки, засновані на «омiці», набувають надзвичайної привабливості серед науковців і наукоємних виробництв. На сьогодні виявлено вплив дієти та нутрієнтів на здоров'я людини, на взаємодію «нутрієнти – гени» та харчові біомаркери. Крім того, деякі поживні речовини та біологічно активні компоненти їжі також змінюють генетичні та епігенетичні події в організмі людини.

Останні досягнення у фармацевтичній технології дозволяють контролювати масиви молекул (малих / макро) з одночасним моніторингом внутрішньоклітинних і позаклітинних шляхів. РНК (транскриптом), білки (протеом) і проміжні метаболіти (метаболом) є частиною родини клітинних молекул і вимірюються за допомогою нових «глобальних» методів, які називаються технологіями omics. Omics-технології здатні охарактеризувати більшість членів молекулярної родини за один цикл аналізу. Omics-технології – це щось середнє між біологією та технологіями, що використовують для дослідження системи в широкому спектрі біології та медицини.

Omics-технології охоплюють усі параметри та дають важливу інформацію про харчовий статус людини. Технології omics розглядають природу біологічної системи людини та її реакцію на певні подразники, а також мережу взаємодії між поживними речовинами та молекулами в біологічній системі. Удосконалення omics-технологій також дозволили охарактеризувати функціональні аспекти біоло-

гічних процесів і зміни генетичної послідовності в окремих особинах і родах, що було неможливо за допомогою старих технологій.

Оцінювання важливості взаємозв'язку між біологічними харчовими елементами та фізіологічною системою організму в контексті оміки (геноміки, транскриптоміки, протеоміки та метаболоміки) є дуже корисним для розуміння картини захворювання та його профілактики. Сьогодні величезна доступність даних omics пояснює стрімкий розвиток системної біології. Системна біологія має всі інструменти, які сприяють удосконаленню інновацій в omics-технологіях за допомогою надання методології, обчислювальної кваліфікації та міждисциплінарних можливостей.

Генетики виявили, що один ген відповідає за генетичні варіації біологічної відповіді та побічних реакцій на різні подразники, зокрема й харчові, у людини. До терміна «оміка» входить увесь геном, відповідь на харчові подразники й лікарські засоби. Технології omics мають життєво важливе значення в персоналізованій медицині, яка передбачає комплексну та профілактичну діагностику та лікування розладу з використанням геномних, транскриптомних, протеомних і метаболомічних даних.

Технології omics усе частіше використовують для молекулярних досліджень та оцінювання побічних ефектів і клінічної ефективності. Інтерфейсом між геномікою та нутріціологією є нутрігеноміка, і дослідження функції упадкування в індивідуальних варіаціях у відповіді на харчові подразники можна значно використати для індивідуалізації та оптимізації ефективності персоналізованої медицини. Технології omics мають життєво важливе значення для лікування раку внаслідок високого рівня небажаних побічних ефектів і серйозної системної токсичності. Прогрес у стратегіях оміки, особливо за різних форм метаста-

зів, захворювань крові та ожиріння, дає можливість вибирати нові мішені для терапії та розроблення ліків.

Суфікс *-ome* є основним суфіксом у термінах «*ome*» і «*omics*». Довга історія пов'язує цей суфікс із багатьма вже наявними термінологіями зі спекулятивним або реальним значенням, такими як «геном», «протеом», «транскриптом» і «метаболом».

Технології *omics* дозволяють провести повний аналіз клітини або тіла організму. Основною функцією технологій *omics* є колективне виявлення генів, мРНК, метаболітів і білків (рис. 2.1) у конкретному біозразку за допомогою нецільового та неупередженого підходу. Користуючись інструментами *omics*-технології, системна біологія є нічим іншим, як багатовимірною біологічною інтеграцією цих методів.

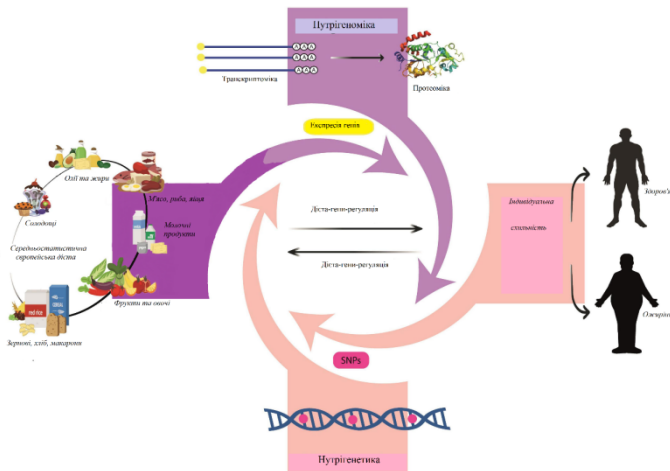


Рисунок 2.1 – Взаємодія нутригеноміки й людського тіла

Транскриптоміка вивчає повний набір активованих транскриптів РНК. мРНК виробляються в певний момент і в певній тканині певного організму; отже, експресія

генів змінюється залежно від різних обставин і періодів часу. Транскрипційні фактори, коли вони активовані, мігрують до ядра та зв'язуються зі специфічною послідовністю ДНК у промоторній ділянці генів і там діють, пригнічуючи або полегшуючи транскрипцію. Ці транскрипційні фактори можуть стимулюватися: а) фізіологічними сигналами, такими, які викликані поживними речовинами / біологічно активними харчовими сполуками або метаболітами, що утворюються з них; б) гормонами, фармакологічним лікуванням, хворобами. Вони діють як датчики, що регулюють / модулюють транскрипцію клітин за потреби. У дослідженнях харчування транскриптоміка може допомогти наданням інформації про механізми або підґрунтя впливу певної поживної речовини або дієти. Це також може допомогти ідентифікувати гени, білки або метаболіти, які змінюються в стані передхвороб, а також допомогти розпізнати та охарактеризувати шляхи, що регулюються поживними речовинами або біоактивними сполуками в харчових продуктах.

Протеоміка – це наука, яка вивчає повний набір білків, які беруть участь у біологічних процесах певного виду. Ці білки діють у клітині, тканині чи органі в їхньому нормальному стані, але в різних фізіологічних або патологічних ситуаціях вони можуть змінювати рівень експресії або навіть свою активність, як і в транскриптоміці.

Білки – це важливий клас молекул, які містяться в усіх живих клітинах. Вони відіграють різноманітні ролі в клітині, такі як структурна, механічна, біохімічна, клітинна сигналізація, транспорт і зберігання. Вони також є невід'ємною частиною раціону людини. Кількість білків, які виробляє організм, набагато більша, ніж кількість генів, які він має. Це відбувається внаслідок численних посттранскрипційних / трансляційних модифікацій. Протеоміка використовує набір технологій, призначених для вивчення

експресії білків. Для цього вона використовує такі стратегії, як хроматографічні методи, пов'язані з електрофорезом, попереднє фракціонування зразків за допомогою екстракційних послідовностей та аналіз органелярних протеомів. Отже, протеоміка є первинним ресурсом для нутрігеноміки, оскільки цей розрив між послідовністю геному та поведінкою клітини стає біологічним інструментом, який використовують для розуміння процесу визначення генетичної функції та того, як геном активується у відповідь на певну дієту. Прикладом є активність бутирату, який може змінювати експресію кількох білків з убіквітин-протеасомної системи. Ця зміна свідчить про те, що протеоліз може бути механізмом, за допомогою якого бутират може регулювати основні білки для контролю клітинного циклу, апоптозу та диференціації клітин.

Метаболом складається з набору невеликих первинних / вторинних метаболітів і рідин організму або виду. **Метаболоміка** – це розділ функціональної геноміки, який вивчає зміни метаболітів, метою яких є їхнє виділення та характеристика. Дослідження в цій галузі можуть полегшити розуміння того, як генотип пов'язаний із фенотипом особини. З харчового погляду метаболоміка має багато застосувань, зокрема вона дозволяє знати механізми та метаболічні розлади, викликані дієтою людини, і те, як ці зміни можуть вплинути на її здоров'я чи хворобу. Отже, метаболоміка також вивчає метаболізм в умовах екологічних і генетичних збурень, які можна аналізувати та інтерпретувати за допомогою біоінформатики та статистичних засобів.

Метаболіти розчиняються в цитозолі клітини і є невеликими органічними молекулами, які безпосередньо взаємодіють із білками та іншими макромолекулами. Їх поділяють на первинні та вторинні метаболіти. Первинні метаболіти безпосередньо пов'язані зі шляхами синтезу та деградації

макромолекул, тоді як вторинні метаболіти здебільшого трапляються в рослинах та грибах і діють як структурні компоненти, та їхнього захисту. Метаболіти в живих істотах можуть діяти як субстрати, такі як інгібітори або активатори ферменту, молекулярні попередники, відходи синтезу або деградації макромолекул.

У сфері харчування метаболоміка дозволяє зрозуміти метаболічні механізми й нестабільності, які виникають під впливом дієти. Це допомагає зрозуміти, як надлишок або недолік деяких поживних речовин або сполук (вторинних метаболітів), наявних у їжі, може вплинути на здоров'я / хворобу людини. Ці сполуки (поживні чи ні) взаємодіють кількома способами в організмі, змінюючи метаболомні шляхи. Наприклад, периловий спирт (монотерпен, екстрагований із полуниці) може діяти як протиракова молекула за певних органічних стимулів.

Ліпідоміка – це дисципліна, яка виникла на початку 2000-х років. Вона зосереджена на вивченні ліпідного профілю клітин у великому масштабі на основі аналітичної хімії, мас-спектрометрії (МС), ядерного магнітного резонансу (ЯМР), спектроскопії та за допомогою обчислювальних методів. Аналіз також поширюється на метаболіти ліпідів, що дозволяє зрозуміти різні метаболічні шляхи, у яких беруть участь ліпіди. Досягнення ліпідоміки супроводжувалися розробленням більш точних методів ідентифікації ліпідів із високою роздільною здатністю, а також доступністю більш надійних баз даних (рис. 2.2).

Типовий ліпідомний аналіз містить:

– підготовку досліджуваного зразка для дослідження його ліпідів безпосередньо або після екстракції за допомогою органічних розчинників і розділення за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ);

- кількісне та якісне дослідження наявних ліпідів за допомогою методів, описаних раніше (МС, ЯМР, спектроскопія тощо);
- оброблення даних за допомогою обчислювальної біоінформатики.

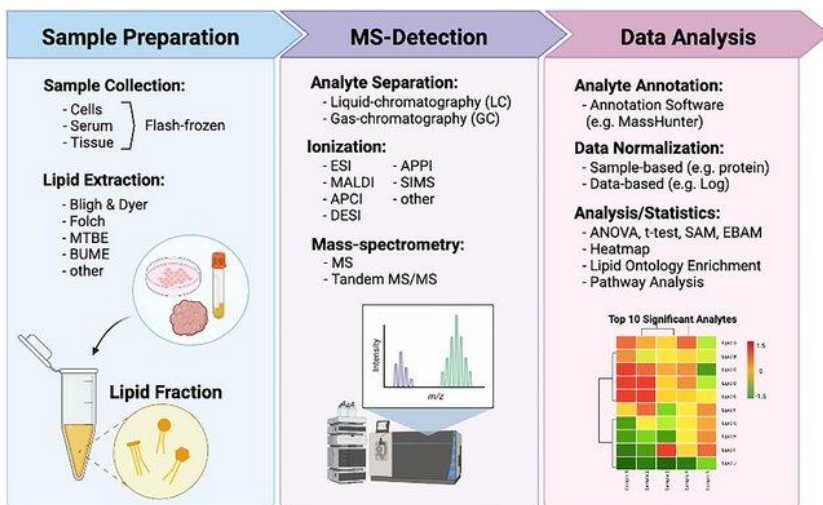


Рисунок 2.2 – Загальний робочий процес ліпідоміки для дослідження раку молочної залози

У ліпідоміці є дві основні стратегії. Перша, або дробова ліпідоміка, вивчає ліпіди, наявні у зразку, зберігаючи складність ліпідного екстракту. Друга досліджує використання зменшення складності ліпідного екстракту за допомогою збагачення певних цікавих ліпідів. Тоді як дробова ліпідоміка забезпечує високу пропускну здатність, друга стратегія дозволяє аналізувати молекули ліпідів, наявні в невеликій кількості.

Бристоміка (Breathomics) – галузь метаболоміки, що вивчає склад повітря, котре видихається, яка постійно розвивається й зосереджується на розумінні природи легких

органічних сполук (ЛОС) та їхнього використання для здоров'я. ЛОС можна використовувати як діагностичні біомаркери, завдяки їхньому потенціалу відображати патологічні процеси, що відбуваються локально в легенях і систематично за допомогою кровообігу. Крім того, брисмоніка пропонує неінвазивну платформу, яка повторюється та потенційно персоналізована за допомогою «відбитків» сигнатур.

2.2. Вплив їжі на ген

Нутрігеноміка має визначення динаміки того, як поживні речовини змінюють експресію та функцію генів і як гени пов'язані з дієтою (харчовою поведінкою індивіда). Вона охоплює дуже широкий діапазон дослідницьких методів від базової клітинної й молекулярної біології до клінічних випробувань, епідеміології та здоров'я населення, які дозволяють отримати більш точні та нові знання про реакції геному на поживні речовини як у здорової людини, так і в разі захворювань. Крім того, це дає змогу дізнатися про те, як дієта, поживні речовини чи інші елементи їжі змінюють баланс між здоровим станом і хворобою, змінюючи експресію та/або структуру геному людини.

Дієта та дієтичні інструменти можуть змінити ризик прогресування захворювання за допомогою переосмислення кількох шляхів, пов'язаних із початком, захворюваністю, розвитком та/або тяжкістю. Ці компоненти прямо чи опосередковано сильно впливають на генетичний склад людини, що, зі свого боку, впливає на регуляцію генів і генні продукти.

Найглибша основа будь-якого здоров'я та хвороб полягає у взаємодії між кількома механізмами, які відбуваються між генетикою, навколишнім середовищем, природою та способом життя (рис. 2.3).

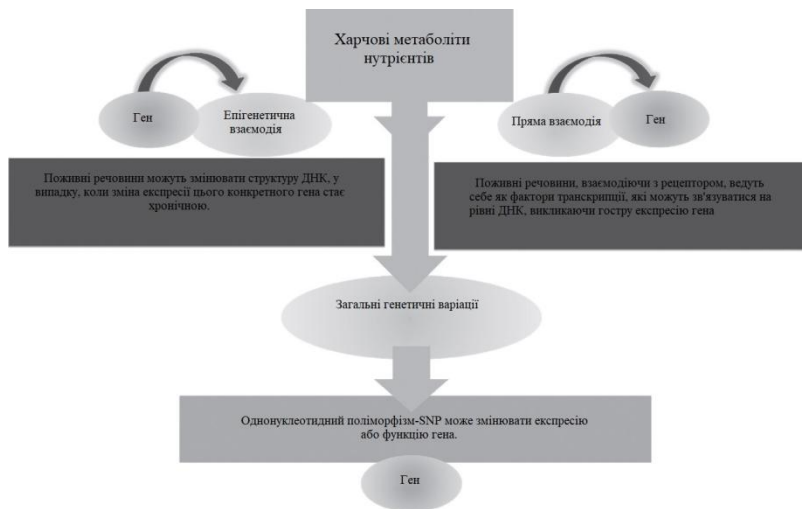


Рисунок 2.3 – Різні способи взаємодії між геном і харчуванням

Деякі хвороби переходять із покоління в покоління, наприклад ішемічна хвороба серця, захворювання крові, підвищений і знижений рівень цукру, метастази та багато інших хронічних захворювань, оскільки родини мають спільні гени та середовище. Існує безліч різних типів генетичних варіацій, зокрема однонуклеотидний поліморфізм, що є змінами в одному нуклеотиді. Крім того, певні дієтичні продукти, такі як алкоголь, кофеїн, жири, фрукти та овочі також впливають на генетичне середовище людини.

Численні дослідження пов'язали вплив алкоголю на певний результат для здоров'я на основі спостереження. Установлено, що на взаємодію між дієтою та проблемами зі здоров'ям впливають функціональні варіанти в генах, залучених до метаболізму харчових елементів. Вищезазначений факт можна проілюструвати споживанням алкогольних напоїв, які пов'язані з ризиком серцевих захворювань. На зв'язок між споживанням алкоголю та генетичними змі-

нами прямо чи опосередковано впливає рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), який наявний за багатьох тяжких ускладнень.

Відомо про зниження ризику серцево-судинних захворювань на 86 % у суб'єктів із повільним метаболізмом алкоголю, які вживали принаймні один алкогольний напій на день. Захисну дію помірнього споживання алкоголю можна пояснити деякими чинниками способу життя, пов'язаними з помірним споживанням алкоголю, який відрізняється від способу життя тих, хто утримується від споживання алкоголю або надмірно випиває.

Алкоголь окислюється за наявності ферменту алкогольдегідрогенази 1С (ADH1C), який також називають алкогольдегідрогеназою типу 3 (ADH3), утворюючи ацетальдегід. Окислений спирт має два різні поліморфні типи разом із різними кінетичними властивостями: алель ADH1C*1 продукує γ_1 , а алель ADH1C*2 – γ_2 . Отже, якщо існує загальний захисний ефект помірнього алкоголю на ризик серцевих захворювань, очікувано, що цей ефект буде більш сильним в осіб із повільним генотипом ADH1C порівняно з тими, у кого прискорений метаболізм.

Крім алкоголю, кофеїн також є одним із нутрієнтів, які вивчають у нутрігеноміці щодо певних наслідків для здоров'я. Оскільки кофеїн найбільше міститься в каві, він потенційно може впливати на виникнення кількох ускладнень. Деякі дослідження визначили, що реакція на каву за певним генотипом може бути корисною чи шкідливою залежно від досліджуваного захворювання. Кофеїн метаболізується ферментом цитохром P450-1A2 (CYP1A2), а поліморфізм у гені CYP1A2 визначає, чи є люди «швидкими» метаболізаторами кофеїну (ті, хто є гомозиготним за алелем –163A), чи «повільними» метаболізаторами кофеїну (носії алеля –163C).

Однак для людей, у яких кофеїн метаболізується повільніше, споживання кави пов'язане з підвищеним ризиком інфаркту міокарда, оскільки це єдина основна речовина в каві, яка, як відомо, піддається детоксикації за допомогою CYP1A2. Цю взаємодію кави та генотипу CYP1A2 було підтверджено перспективним дослідженням, яке описувало вплив споживання кави на ризик розвитку проблем з артеріальним тиском у осіб, визначених за генотипом CYP1A2. Крім того, було продемонстровано, що рівень адреналіну та норадреналіну в сечі людей і рівень катехоламіну підвищуються після введення кофеїну.

У тих, хто повільно метаболізує кофеїн, рівень адреналіну в сечі різко підвищується внаслідок посилення симпатичної активності, що є важливим механізмом, за допомогою якого кофеїн підвищує артеріальний тиск.

Проведені дослідження, присвячені вивченню впливу харчових жирів на хронічні захворювання, такі як концентрація ліпідів у крові та їхній зв'язок із біомаркерами. Унікальний генетичний профіль людини залежить від споживання жиру в оптимальній кількості та його типу. Було виявлено, що ліпопротеїн apoE ε4 модулював реакцію омега-3 жирних кислот плазми на приймання добавки з омега-3 жирними кислотами, але не за допомогою звичайного поліморфізму PPAR-α L162V. Лише в тих, хто не є носіями алеля ε4, відмічено підвищення концентрації омега-3 жирних кислот у плазмі після приймання добавок.

Зміни холестерину, зокрема концентрації ЛПВЩ, були подібними серед генотипів PPAR-α L162V після тримісячного прийому добавок 3,6 г омега-3 жирних кислот на день (зокрема 2,4 г ейкозапентанової кислоти та декозагексанової кислоти) або капсули плацебо, що містять оливкову олію.

Життєво важливим кроком до персоналізованого харчування є всебічна взаємодія між дієтою та геном, оскі-

льки це буде застосовано для проведення клінічних випробувань і послідовних порад щодо харчування на основі генотипу.

Нутригеноміка пропонує харчовій індустрії стимул до розширення функціональних харчових продуктів і нових поживних харчових продуктів. Для профілактики хронічних захворювань створені функціональні харчові продукти можуть містити біоактивні сполуки, такі як ПНЖК без урахування взаємодії з генетичними поліморфізмами.

2.3. Безпека харчових продуктів, якість і відстежуваність на базі МС. Вимірювання активності геному, що реагує на харчування

Дотримання безпеки харчових продуктів є складним завданням, у якому новітня аналітична хімія повинна презентувати ідеальні, точні та надійні методи оцінювання будь-яких шкідливих елементів або організмів, які можуть бути наявними в харчових продуктах у незначній кількості. Застосування технологій харчової промисловості та мас-спектрометрії (МС) має дуже значний вплив на безпеку харчових продуктів і зазначає межі, установлені законодавством про безпеку харчових продуктів. Суворі максимальні рівні залишків, відомі як максимальна кількість конкретної сполуки, яка може потрапити в кінцевий харчовий продукт, були введені законодавством різних країн для обмеження та контролю за використанням шкідливих сполук для захисту здоров'я споживачів. Отже, застосування цих сполук не передбачає небезпеки для здоров'я людини внаслідок установлення цього обмеження, тоді як використання деяких із них суворо заборонено.

Оцінювання екзогенних забруднень є життєво важливим заходом у сфері безпеки харчових продуктів. Застосування МС у поєднанні з новими аналітичними методами, переважно методами розділення, дозволяють оцінювати

забруднювальні речовини в харчових продуктах одночасно та чутливо.

Для оцінювання пестицидів у фруктах, овочах, вині, молоці або м'ясі було успішно застосовано методику поєднання рідинної хроматографії та електророзпилення. Найбільш використовуваним методом попереднього оброблення зразків є твердофазна екстракція. За допомогою рідинної хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією значення межі кількісного визначення зазвичай досягаються за хвилину мг кг^{-1} , а також перевагою є швидкість аналізу.

Ідентифікація харчового алергену має основне значення для безпеки харчових продуктів. Харчові алергени можуть стимулювати небажані ефекти у вразливих людей і природно наявні в деяких харчових продуктах. Отже, пацієнтам з алергією необхідно позбутися від вживання алергену, навіть у мінімальних концентраціях. Багато білків було ідентифіковано як харчові алергени в деяких харчових продуктах, таких як молоко та продукти його перероблення, яйця, соєві боби, арахіс, злаки, риба, морепродукти та оброблена їжа.

Для кількісного визначення алергенів у харчових продуктах дуже корисним інструментом стала протеоміка на основі МС високої роздільної здатності. Протеомні вимірювання виявили різний вміст цих алергенів у різних сортах арахісу, а також наявність різних фрагментів цих білків.

Методи протеоміки широко використовують для ідентифікації харчових алергенів, а стратегія містить у собі перетравлення білків для виготовлення набору пептидів, отриманих із різних білків, що містяться у зразку, і їхнє виявлення як частини специфічного білка. Ці білки є дефіцитними в генетично модифікованому насінні арахісу.

Установлено, що метаболоміку може бути ефективно застосовано для вивчення різних руйнівних метаболіч-

них реакцій у домашніх тварин після використання анаболічних стероїдів. Численні біомаркери було виявлено в сечі великої рогатої худоби, яку лікували анаболічними стероїдами, і ці біомаркери сечі, такі як триметиламін-N-оксид, диметиламін, гіпурат, креатин і креатинін характеризують біологічний відбиток анаболічного лікування.

Протеоміку як інструмент використовували для дослідження алергенів у морепродуктах. Основними алергенами ракоподібних є білки тропоміозин і аргінінкіназа. За допомогою протеомних методів було отримано та охарактеризовано аргінінкіназу деяких видів креветок. За допомогою протеомної техніки було виявлено додаткові алергени креветок, наприклад, саркоплазматичний білок, що зв'язує кальцій.

Певні харчові компоненти, такі як рослинні лектини, що не інактивуються або не розщеплюються під час оброблення, становлять можливий ризик, оскільки споживання сирих або неправильно оброблених бобів може спричинити серйозні побічні реакції, такі як гастроентерит, нудота, діарея тощо. Такі лектини, як конканавалін А, фітогемаглютинін, лектин гороху та флавін наявні в досить високих концентраціях у бобових. Кількісний протеомний аналіз потенційно шкідливих лектинів у сирих і оброблених харчових продуктах містить у собі використання хроматографічних або електрофоретичних стратегій у поєднанні з мас-спектрометрією (LC-MS/MS, MALDI-TOF MS або MALDI-TOF/TOF MS).

Для виявлення бактерій і їхніх токсинів існують добре налагоджені та чутливі методи, переважно засновані на імунохімічних методах. Для ідентифікації мікробних забруднень їжі та їхніх токсинів, а також для моніторингу очищення та санітарії технології протеоміки та геноміки презентують додаткові, більш чутливі та специфічні методи. Використання технології високого гідростатичного

тиску (ННР) є новим методом консервування харчових продуктів, який іде за змінами протеоміки контамінувальних бактерій під час оброблення харчових продуктів і санітарного оброблення обладнання. За допомогою протеомних біомаркерів можливо відслідковувати індивідуальні реакції організму лабораторних тварин на контамінацію певними патогенними мікроорганізмами. Для цього широко застосовують такі методи аналізу, як матрична лазерна десорбція / іонізація Фур'є-мас-спектрометрія (MALDI-FTMS), методи імунної афінності в поєднанні з одно- та двовимірним електрофорезом і мас-спектрометрією, біоінформатика для ідентифікації кандидатів на біомаркери в інфікованих тварин.

2.4. Аналітичні методи в метаболоміці

На відміну від транскриптоміки або протеоміки, які мають на меті визначити єдиний хімічний клас сполук (мРНК або білків), метаболоміка має справу із сполуками різної хімічної природи, і, відповідно, з різними хімічними та фізичними властивостями. Крім того, відносна концентрація метаболітів у біологічних рідинах змінюється від мілімолярного рівня (або вище) до пікомолярного, що дозволяє легко визначити лінійний діапазон використаної аналітичної методики. Очевидно, що жоден метод не відповідає всім цим вимогам, тому часто багато метаболомічних підходів використовують декілька аналітичних методів.

Метаболоміка є новою технологією, тому нові аналітичні техніки та методи постійно розробляють і будуть розробляти найближчим часом для досягнення поставлених цілей. Сьогодні метаболоміка виявилася дуже корисною для аналізу метаболічних моделей і змін у метаболізмі, викликаних різними ситуаціями в клітинному середовищі. Під час вивчення впливу харчування на експресію генів це дозволяє визначати варіації в різних метаболічних шляхах завдяки споживанню окремих нутрієнтів у раціоні.

Щоб отримати детальні знання про метаболізм людини за допомогою метаболомічних інструментів, ідеальним кроком має бути, по-перше, з'ясування природи та концентрації цільових метаболітів, а по-друге, обмін інформацією в доступних базах даних. Двома найпоширенішими аналітичними методами, які досі використовують у метаболоміці, є ЯМР (ядерно-магнітний резонанс) і МС (мас-спектрометрія).

МС можна використовувати як окрему техніку або здебільшого поєднувати з технікою попереднього хроматографічного розділення, або газовою хроматографією, високоєфективною хроматографією з МС (ВЕРХ-МС) або СЕ-MS. Пряме введення виконують для метаболоміки за допомогою аналізаторів маси з високою або надвисокою роздільною здатністю, таких як TOF-MS (точність маси < 10 ppm) або FTICR-MS, що забезпечує точність маси < 1 ppm і межі виявлення нижче за рівні атомоля (10^{-18} moles) або фемтомоля (10^{-18} moles). Ці характеристики роблять їх ідеальними інструментами для метаболомічних досліджень. Гібридні аналізатори, як, наприклад Q-TOF, мають переваги точності маси, що надається аналізатором TOF, у поєднанні з можливістю фрагментації іонів і, у такий спосіб, надання інформації про структуру виявлених метаболітів.

Ці види аналізаторів повинні вести метаболомічні дослідження в найближчому майбутньому (рис. 2.4). Що стосується протеоміки, то найпоширенішими методами іонізації є ті, які використовують іонізацію за атмосферного тиску, особливо інтерфейси ESI, оскільки вони можуть працювати з широким діапазоном полярностей. Найновішим упровадженням у сферу методів розділення з величезним потенціалом у дослідженнях метаболоміки є надпродуктивна рідинна хроматографія в поєднанні з технологією MS (UPLCTM-MS). UPLCTM-MS використовують для визначення метаболічних профілів у сечі людини. Невеликий розмір частинок і високий тиск дозволяють скоротити час

аналізу приблизно в десять разів порівняно зі звичайною РХ, одночасно збільшуючи ефективність і зберігаючи роздільну здатність.



Рисунок 2.4 – Метаболомічний робочий процес у дослідженнях нутрігеноміки

ЯМР є методом високої відтворюваності, який продемонстрував свій великий потенціал у дослідженнях метаболоміки. Використовуючи цю аналітичну техніку, учені, наприклад, дослідили зв'язок між споживанням ромашкового чаю та деякими біологічними реакціями людини. Було виявлено статистичні відмінності в трьох різних виведених метаболітах між аналізами ¹H ЯМР високої роздільної здатності зразків сечі, узятих до й після споживання ромашкового чаю. В іншому дослідженні метаболічний підхід профілювання з використанням ¹H ЯМР-спектроскопії з високою роздільною здатністю було застосовано для вивчення змін метаболітів у фекаліях людини після вживання виноградного соку та винних екстрактів без етанолу.

Це дослідження продемонструвало зміни рівнів ізобутирату під час вживання суміші соку та вина, але не виявило жодної різниці в метаболічному профілі внаслідок споживання соку. Це можна пояснити модуляцією кишкового метаболізму мікробів, що виробляються поліфенолами, наявними у вині.

2.5. Системна біологія

Довгострокова мета нутрігеноміки полягає в тому, щоб зрозуміти, як увесь організм реагує на реальну їжу, використовуючи комплексний підхід, який називається системною біологією. **Системна біологія** – це підхід до вивчення біологічних систем, який аналізує кілька макромолекулярних видів (поліморфізм ДНК, РНК, білок, метаболіти тощо) в одному експерименті. Це цілісний підхід до вивчення біологічних систем. У зв'язку з цим між харчуванням і здоров'ям (на відміну від зв'язку між харчуванням і хворобою) розроблено нову концепцію біомаркерів. Біомаркер повинен відображати тонкі зміни в гомеостазі та зусилля організму підтримувати цей гомеостаз. Обов'язково

враховують широкий спектр біологічних дій з одночасним контролем як аспектів ефективності, так і безпеки. Окремі поживні речовини можуть мати кілька відомих і невідомих біохімічних цілей і фізіологічних дій, які можуть бути нелегкими для вирішення за допомогою класичних біомаркерів (тобто підходу одного гена, білка або метаболіту), зазвичай, за нефізіологічних умов. Крім того, оцінювання ефективності впливу харчових компонентів на здоров'я ще більше ускладнено тим фактом, що окремі харчові компоненти майже не вживають окремо, вони є частиною дієтичної суміші.

Важливим завданням у розробленні функціональних харчових продуктів для профілактики складних (багатофакторних) захворювань є отримання кращої та покращеної загальної (цілісної) картини ранніх фаз процесу. Концепція системної біології стосується інтеграції всієї інформації на різних рівнях геномної експресії (мРНК, білок, метаболіт). Отже, системна біологія генерує інформацію про шлях і забезпечує здатність вимірювати навіть невеликі збурення шляху внаслідок впливу харчування. Проблема тут не стільки на технологічному рівні, скільки величезного прогресу досягнуто в технологіях omics. З іншого боку, саме біоінформатика (оброблення даних, кластеризація, динаміка, інтеграція різних рівнів omics тощо) має серйозну перспективу для того, щоб системна біологія харчування зросла.

Зараз ці аналітичні платформи широко використовують як фармацевтичні, так і харчові спільноти. Проте тоді як фармацевтика має цілеспрямований підхід, спрямований на відновлення здоров'я, дієта є багатофакторним підходом до збереження та/або оптимізації здоров'я. Дійсно, дієта складається з безлічі поживних і хімічних молекул, кожна з яких здатна регулювати різні біологічні процеси, і тому не може використовувати підхід, подібний до

фармацевтичної промисловості, тобто парадигму «один препарат, одна мішень». Отже, дієтологія є справжньою інтегративною наукою, яка має гарні можливості для отримання вигоди від використання нових технологій, здатних оцінювати біологічні мережі, а не окремі кінцеві точки.

2.6. Використання підходу нутрігеноміки в дослідженнях харчування

На сьогодні було проведено кілька досліджень застосування технологій omics для визначення впливу поживних речовин, фітохімічних речовин, харчових продуктів або дієт на моделях людини.

Відомо дослідження впливу низькокалорійної дієти на метаболічний профіль осіб з ожирінням. У 29 осіб із ожирінням було проаналізовано профілі експресії генів підшкірної білої жирової тканини в умовах низькокалорійної дієти за допомогою кДНК-мікрочипу та кількісної ПЛР (полімеразної реакції) зі зворотною транскрипцією. Характер експресії порівнювали з аналогічними в 17 осіб без ожиріння. Дослідження довело, що профілювання експресії генів виявило 100 транскриптів, пов'язаних із запаленням, що регулюються в осіб із ожирінням, які дотримувалися 28-денної низькокалорійної дієти. Кластерний аналіз довів, що модель експресії генів у пацієнтів із ожирінням після 28-денної низькокалорійної дієти була майже ідентичною до профілю худих суб'єктів, ніж до моделі людей з ожирінням, до дієти. Втрата ваги покращила запальний профіль пацієнтів із ожирінням завдяки зменшенню прозапальних чинників і збільшенню протизапальних молекул. Дослідники дійшли висновку, що сприятливий вплив втрати ваги на ускладнення, пов'язані з ожирінням, може бути пов'язаний із зміною запального профілю в жировій тканині.

Інше дослідження було проведено для вивчення змін експресії генів жирової тканини під час різних дієт з обмеженим споживанням енергії в жінок із ожирінням. Сорок жінок із ожирінням були випадково розподілені на дієту з помірним вмістом жиру та вуглеводів або гіпоенергетичну дієту з низьким вмістом жиру та високим вмістом вуглеводів (600 ккал/день) протягом 10 тижнів. Зразки підшкірної жирової клітковини брали до та після періоду дієти. Зразки РНК високої якості було отримано від 23 жінок в обидва моменти часу, і ці зразки було гібридизовано з мікроматрицями, що містять 8500 найбільш детально описаних генів людини. Результати було підтверджено окремими вимірюваннями інформаційної РНК. Обидві дієти призвели до втрати ваги приблизно на 7,5 % від вихідного рівня ваги тіла. Загалом 52 гени були суттєво активовані та знижені внаслідок втручання, і жодного специфічного ефекту дієти не спостерігалось. Не помітно істотного впливу на ліпідоспецифічні чинники транскрипції або гени, що регулюють трансдукцію сигналу, ліполіз або синтез ацилгліцеролів. Більшість змін були помірними (< 25 % вихідного рівня), але всі гени, що регулюють утворення поліненасичених жирних кислот з ацетил-КоА та малоніл-КоА, були помітно зниженими (35–60 % зниження). Автори дійшли висновку, що макроелементи відіграють другорядну роль у змінах експресії генів адипоцитів після дієт з обмеженим споживанням енергії. Найбільш разючою зміною після енергетичного обмеження було скоординоване зниження експресії генів, що регулюють виробництво поліненасичених жирних кислот.

Інша група вчених оцінювала потенціал профілювання експресії генів у клітинах крові, зібраних під час дослідження за участю людини, під впливом сніданку з високим вмістом вуглеводів або білка на ситість. Аналіз даних транскриптомів було зосереджено на впливі снідан-

ку з високим вмістом вуглеводів або білка на профілі експресії генів лейкоцитів крові. Споживання сніданку призвело до диференційованої експресії генів, 317 – для сніданку з високим вмістом вуглеводів та 919 – для сніданку з високим вмістом протеїнів. Імунна відповідь і сигнальна трансдукція, зокрема сигналізація Т-клітинних рецепторів і сигналізація ядерного чинника транскрипції каппа В, були надмірно презентованими функціональними групами в наборі із 141 гена, які по-різному експресувалися у відповідь на обидва сніданки. Споживання сніданку з високим вмістом вуглеводів призвело до диференційованої експресії генів метаболізму глікогену, а споживання сніданку з високим вмістом білка призвело до диференціальної експресії генів, залучених до біосинтезу білка. Це дослідження проілюструвало потенціал профілювання експресії генів у крові для вивчення впливу харчового впливу в дослідженнях за участю людини.

Отже, системна біологія або нутрігеноміка має на меті зрозуміти фізіологію та захворювання за допомогою інтеграції та розгляду молекулярних шляхів, регуляторних мереж, клітин, тканин, органів і, зрештою, всього організму. Нутрігеномічні дослідження мають довгострокову користь для здоров'я людини за допомогою виявлення нових взаємодій поживних речовин і генів, розроблення нових діагностичних тестів для виявлення несприятливих реакцій на дієти та виявлення конкретних груп населення з особливими потребами в поживних речовинах. Нутрігеноміка надає біомаркери для здоров'я, ранні біомаркери для лікування захворювань, відрізняє дієти, на які реагує організм пацієнта, від тих, які не викликають реакції, і виявляє біоактивні харчові компоненти.

3. ЗАСТОСУВАННЯ МЕТАБОЛОМІКИ ДЛЯ ПОКРАЩАННЯ ТА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

3.1. Цільова та нецільова метаболоміка

Метаболоміку можна розділити на *нецільову* та *цільову* (рис. 3.1).

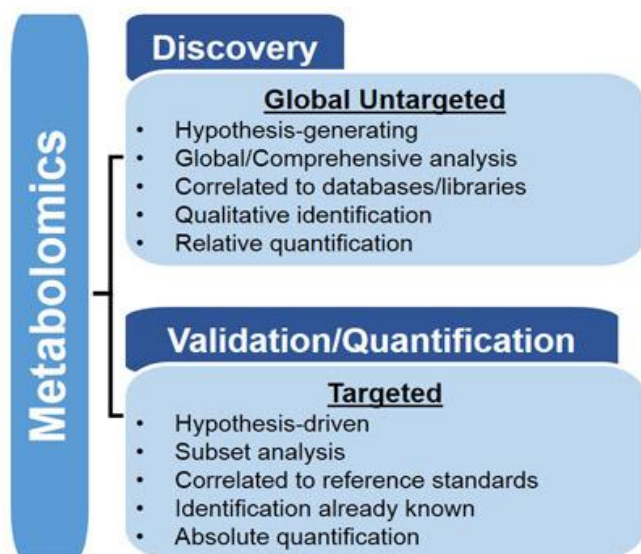
Нецільова метаболоміка може комплексно аналізувати метаболіти, отримані з організмів і систем. Це неупереджений метаболомічний аналіз, який може виявити нові біомаркери.

Цільова метаболоміка – це дослідження та аналіз конкретних метаболітів. Обидва мають свої переваги та недоліки й часто використовуються в комбінації для відкриття та точного визначення питомої ваги диференціальних метаболітів, а також поглибленого дослідження та аналізу наступних метаболічних молекулярних маркерів.

Цільова та нецільова метаболоміка бере участь в ідентифікації харчових продуктів, дослідженні захворювань, перевірці моделей тварин, відкритті біомаркерів, діагностиці захворювань, розробленні ліків, скринінгу ліків, оцінюванні ліків, клінічних дослідженнях, дослідженні метаболізму рослин, дослідженні мікробного метаболізму.

Під *цільовою метаболомікою* йдеться про певні метаболічні процедури, що дозволяють аналізувати, наприклад, амінокислоти або жирні кислоти або інші хімічні речовини, пов'язані з певними метаболітами. Цільова метаболоміка є кількісною та одержує свою інформацію з експериментів, літератури та/або клінічних спостережень перед перевіркою моделі чи гіпотези. На цей підхід майже у всіх випадках впливає гіпотеза. Спочатку необхідно вирішити питання, згідно з яким вибирають метаболіти для аналізу та їхнього повного кількісного оцінювання за допомогою певних аналітичних методів. Цільова метаболоміка, у такий спосіб, надає можливість отримувати інформацію

про різні харчові компоненти щодо їхнього обігу, метаболізму, концентрації або біодоступності.



Adapted from: Schrimpe-Rutledge, A.C., Codreanu, S.G., Sherrod, S.D. *et al.* J. Am. Soc. Mass Spectrom. (2016) 27: 1897. <https://doi.org/10.1007/s13361-016-1469-y>

Рисунок 3.1 – Дизайн досліджень у метаболоміці: нецільова або цільова метаболоміка

Нецільова метаболоміка передбачає перевірку всіх метаболітів, наявних у біологічному зразку. Кінцева мета цієї процедури майже подібна до цільового підходу. Це допомагає класифікувати фенотип людини з погляду її метаболізму, зробити висновок про результати впливу різних поживних речовин на метаболічні процеси, а також визначити компоненти, наявні в їжі. Початковий крок у традиційному методі полягає у вилученні метаболітів, наявних у зразках, які потім виділяють за допомогою певних аналітичних методів, зокрема газової та рідинної хроматографії або мас-спектрометрії (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Порівняльна характеристика цільової і нецільової метаболоміки

Етап	Нецільова метаболоміка	Цільова метаболоміка
1	2	3
Особливості	<p>Відкриття. Формування гіпотези. Глобальна метаболоміка. Метаболоміка відбитків пальців. Метаболомічний слід. Класифікація / формування метаботипів. Якісна ідентифікація. Відносна кількісна характеристика. Виміряно > 1000 метаболітів. Жодних хімічних комерційних стандартів не потрібно</p>	<p>Перевірка. Керування гіпотезою. Абсолютне кількісне оцінювання специфічних ознак. Перевірка визначеної функції (потрібний комерційно доступний хімічний стандарт для перевірки). Метаболоміка. Виміряно ~20 метаболітів</p>
Підготовка зразків	<p>Глобальний метаболічний екстракт: а) гідрофобна фракція; б) гідрофільна фракція. Дери́вація (за потреби)</p>	<p>Процедура екстракції специфічних метаболітів</p>

Продовження таблиці 3.1

1	2	3
Збирання даних	Хроматографічне розділення. МС-іонізація (негативний і позитивний режими) (EI, ESI, APCI, MALDI). Визначення за масою	Хроматографічне розділення. МС-іонізація (негативний і позитивний режими) (EI, ESI, APCI, MALDI). Визначення за масою. Моніторинг множинних реакцій (MRM)
Оброблення даних	Попереднє оброблення даних: фільтрація шуму, корекція часу утримання, виявлення піку, вирівнювання хроматограми, невідомі особливості / ідентифікація метаболітів. Підготовка даних: перевірка цілісності даних, нормалізація даних, ідентифікація назви сполуки. Статистичний аналіз	Попереднє оброблення даних. Статистичний аналіз. Абсолютна кількість концентрації метаболіту
Інтерпретація даних	Біоінформатика. Інтегрований OMICS. Аналіз збагачення. Аналіз метаболічного шляху. Метаболічна мережа	Біоінформатика. Інтегрований OMICS. Аналіз збагачення. Аналіз метаболічного шляху. Метаболічна мережа

3.2. Від фармакогеноміки до нутрігеноміки

Дослідження концепції фармакогеноміки підкреслили активну взаємодію між генотипом і середовищем. Нещодавній прогрес у цій галузі допоміг зрозуміти, що ефективність конкретного препарату, а також ступінь побічних ефектів змінюються залежно від варіацій генотипу людини. Щоб дослідити питання безпеки препарату, а також його токсичність і ефективність, до клінічних випробувань входить генотипування в процесі.

За допомогою зв'язку між генотипом і фенотипом компанії виробляють удосконалені препарати, які мають меншу кількість побічних ефектів. Визначають частину населення, яка немає побічних реакцій на певний препарат, і нові ліки виробляються з використанням безпечних сполук, які колись вважали дуже токсичними для людини.

Терміни **фармакогеноміка** та **нутрігеноміка** відносно нові. Обидва мають походження від генетики, у межах якої за останнє десятиліття було розроблено широкомасштабні геномні технології. Метою обох дисциплін є індивідуалізація або персоналізація медицини, продуктів харчування та дієти і в кінцевому підсумку здоров'я за допомогою пристосування препарату або їжі до індивідуального генотипу.

Індивідуальна генетична варіативність є загальним чинником, на якому ґрунтується як фармакогеноміка, так і нутрігеноміка. Кожна людина генетично (зокрема епігенетично) унікальна та фенотипово відмінна. Одне з очікувань від обох технологій полягає в тому, що широкий спектр варіантів генів і відповідного одонуклеотидного поліморфізму буде визначено щодо їхньої важливості для стану здоров'я, підтверджено та включено до стратегій на основі генотипу для оптимізації здоров'я і профілактики захворювань. Фармакогеноміка вимагає суворого геномно-

го тестування, яке регулюють та аналізують науковці, що здійснюється під впливом лікарів-практиків. У міру отримання додаткової інформації про важливість взаємодії їжі та генотипу людини в профілактиці хвороб і здоров'я фармакогеноміка може стати рушійною силою для нутригеноміки.

Конвергенція фармакогенетики та швидкий прогрес у геноміці людини сприяли появі фармакогеноміки та/або нутригеноміки – термінів, які тут використано для позначення впливу варіації послідовності ДНК на дію препарату та/або природної чи поживної речовини. Із завершенням проєкту «Геном людини» та поточної анотації його даних швидко наближається час, коли будуть відомі послідовності практично всіх генів, що кодують ферменти, які каталізують фазу I і фазу II метаболізму ліків, зокрема генів, які кодують ліки (транспортери поживних речовин, рецептори лікарських (поживних) речовин та інші мішені для лікарських (поживних) речовин.

Добре відомо, що люди по-різному реагують на ліки та певні нутрицевтики з погляду як токсичності, так і ефективності лікування. До потенційних причин такої мінливості ефектів ліків (поживних речовин) входять патогенез і тяжкість захворювання, яке лікують; лікарські (поживні) взаємодії; вік і стан харчування людини; функції нирок і печінки; супутні захворювання.

Незважаючи на потенційну важливість цих клінічних змінних у визначенні ефектів ліків / поживних речовин, тепер визнано, що успадковані відмінності в метаболізмі та розподілі ліків / поживних речовин, а також генетичні варіанти (поліморфізм) у мішенях терапії ліками / поживними речовинами (таких рецепторів, як дофамін D2 рецептор) можуть мати ще більший вплив на ефективність і токсичність ліків або нутрицевтиків.

3.3. Метаболоміка в медицині

Традиційне визначення здоров'я – це дефіцит будь-якого розладу, наявний у пацієнта. Хворобу можна класифікувати як таку, що має одне походження і, отже, має одну мету діагностики. Оскільки повна механіка більшості розладів невідома, серцево-судинні розлади (ССЗ) є успішною сферою досліджень. Певні сполуки, наявні в раціоні, можуть викликати або пригнічувати ССЗ. Наприклад, було визначено, що рівень атерогенності у хом'яків із гіперліпидемією позитивно пов'язаний із кількістю молочного жиру в раціоні. Естери, наявні в рослинних стеринах, містять стеарат, який, згідно з дослідженнями, знижує рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), наявних у крові в людей. Було виявлено величезну різницю в метаболомі плазми свині з гіперхолестеринемією, особливо щодо концентрації бетаїну, завдяки споживанню ціЛЬНОзернових житніх дієт порівняно з пшеничними дієтами (неціЛЬНОзерновими). Вплив дієти на серцево-судинні захворювання останнім часом є предметом інтересу. Метаболоміка зазвичай дає відповіді на результати захворювання швидше, ніж інші підходи, надаючи більш чітку картину розвитку захворювання.

У медицині це забезпечило визначення нових біомаркерів для кращої діагностики й лікування гострої ішемії міокарда. Метаболіти, наявні в плазмі нормальних людей, мають специфічні відмінності від метаболітів індивідуума з коронарним синдромом, а також тих, хто має сталий атеросклероз.

Щоб зрозуміти, як метаболоміка може ідентифікувати нові клінічно корисні біомаркери та які різні кроки необхідні для цього, потрібно простежити різні етапи відкриття метаболічного біомаркера триметиламіну N-оксиду (ТМАО) у разі серцево-судинних захворювань. Історія відкриття цього потенційного біомаркера починається з пуб-

лікації у 2011 році, коли дослідники опублікували першу демонстрацію використання нецільової метаболоміки для ідентифікації біомаркерів метаболітів, що передбачають розвиток ССЗ.

У першій частині дослідження було використано метаболоміку РХ-МС на тренувальній серії. Було відібрано 100 зразків цієї серії із плазми стабільних пацієнтів, які проходили кардіологічне обстеження, до того, як у половини з них стався інфаркт міокарда (ІМ), інсульт або смерть протягом наступного трирічного періоду. Контрольними суб'єктами були суб'єкти відповідного віку та статі, які не мали серцево-судинних подій протягом періоду. Аналіз визначив список із 40 аналітів, пов'язаних із підвищеним серцево-судинним ризиком. Сорок аналітів, відібраних на цій стадії, визначали відповідно до їхнього часу утримання і співвідношення m/z (маси до заряду), виявленого в аналізі РХ-МС. Другий крок полягав у використанні незалежної «валідаційної» серії з 50 нових пацієнтів і дозволив підтвердити 18 аналітів, які відповідали критеріям прийнятності в тренувальній серії та валідації. Потім було проведено структурну ідентифікацію 18 малих молекул, наявних у плазмі, зокрема за допомогою ЯМР, MSn, LC/MS/MS і GC/MS/MS, а також експерименти, проведені на тваринах із пероральним введенням дейтерованих молекул.

Серед 18 аналітів метаболіт із m/z 76 було ідентифіковано як ТМАО. Крім того, у цих перших клінічних дослідженнях було виявлено значну кореляцію між аналітами m/z 76, 104 і 118 ($p < 0,001$), що свідчить про спільний метаболічний шлях. Пізніше це було підтверджено, молекула m/z 104 була холіном, а молекула m/z 118 була бетаїном. Тоді було відомо, що багаті на ліпіди продукти із сімейства фосфатидилхоліну, зокрема переважно яйця, молоко, печінку, червоне м'ясо, птицю, молюсків і рибу, вважали осно-

вними харчовими джерелами холіну і, отже, виробництва ТМАО.

Експерименти на тваринах, зокрема за допомогою орального зондового введення холіну, мали вирішальне значення для ідентифікації бетаїну (m/z 118), а також для розуміння патофізіологічного механізму та ролі мікробіоти в цьому механізмі. По-перше, було виявлено, що пероральне введення холіну в контрольованих експериментах на тваринах є абсолютно необхідним для спостереження за накопиченням ТМАО в крові тварин, яким вводили зонд. Коли d9-PC (фосфатидилхолін) та/або d9-холін вводили перорально, попереднє оброблення мишей антибіотиками широкого спектра дії протягом 3 тижнів, що впливають на кишкову мікробіоту, повністю пригнічувало появу d9-ТМАО у плазмі. Ці результати були оборотними, коли флору було відновлено перед застосуванням перорального лікування, підтверджуючи необхідність наявності кишкової мікробіоти для відновлення ТМАО плазми з PC у раціоні.

Згодом, щоб підтвердити, що плазмові рівні ТМАО, холіну та бетаїну є гарними прогностичними біомаркерами ризику серцево-судинних захворювань, було проведено нове метаболомічне дослідження, але цього разу спрямоване на ці цікаві молекули на великій групі пацієнтів ($n = 1876$). Вони довели, що підвищені рівні холіну, ТМАО та бетаїну демонструють дозозалежний зв'язок із наявністю серцево-судинних захворювань і кількох індивідуальних фенотипів серцево-судинних захворювань, зокрема захворювання периферичних артерій, ішемічну хворобу серця та історію інфаркту міокарда. Зв'язок між підвищеним ризиком усіх фенотипів серцево-судинних захворювань і підвищеними системними рівнями цих трьох метаболітів, холіну, ТМАО та бетаїну було підтверджено після поправки на традиційні серцеві чинники ризику та використання ліків.

Нарешті, використання тваринних моделей ще раз підтвердило проатеросклеротичний ефект дієти, багатой на холін або ТМАО. Аналіз довів збільшення атеросклерозу та кореляцію між розміром атеросклеротичних бляшок і рівнем ТМАО у плазмі незалежно від інших класичних маркерів, таких як рівень холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів або глікемії, але залежно від наявності кишкової мікробіоти. Споживання холіну збільшило ураження аорти та атеросклероз у тварин утричі за допомогою механізму, що містить проатерогенні макрофаги аорти та мікробіоту кишечника. Нарешті, дослідники припустили участь печінкового ферменту, флавінмонооксигенази типу 3 (FMO3), оскільки рівень його експресії в біопсії печінки корелював із рівнем ТМАО у плазмі мишей і людей.

3.4. Персоналізована медицина та індивідуальне харчування

Ідея «персоналізованих» ліків з'явилася в галузі харчування. Завдяки прогресу в цій галузі тепер визнано той факт, що як макро-, так і мікроелементи відіграють важливу роль у зміні генетичних механізмів, таких як експресія генів, а також структура ДНК. Ці зміни, зі свого боку, змінюють початок і розвиток захворювання. Метаболізм, виділення та включення поживних речовин також можуть залежати від генетичних особливостей людини.

Фенотип людини – це сукупність спостережуваних характеристик або рис, зокрема зовнішнього вигляду, поведінки, розвитку і біохімічних або фізіологічних властивостей. Фенотипи є результатом взаємодії між генами та навколишнім середовищем, що в кінцевому підсумку визначає індивідуальні потреби в харчуванні для людини. Як було обговорено раніше, існує значна кількість генів, які впливають на індивідуальні харчові потреби. Однак ми ще недостатньо контролюємо біоінформаційні маніпуляції з цією гене-

тичною інформацією, щоб зрозуміти, як оптимально поєднувати інформацію про генні шляхи та епістаз, у такий спосіб визначаючи індивідуальні потреби в харчуванні. Альтернативні підходи (рис. 3.2) можуть дати відповідь на цю дилему. Виявлення тих, хто реагує на певну дієту, має бути основною метою персоналізації харчування на основі генетичної та метаболічної інформації.

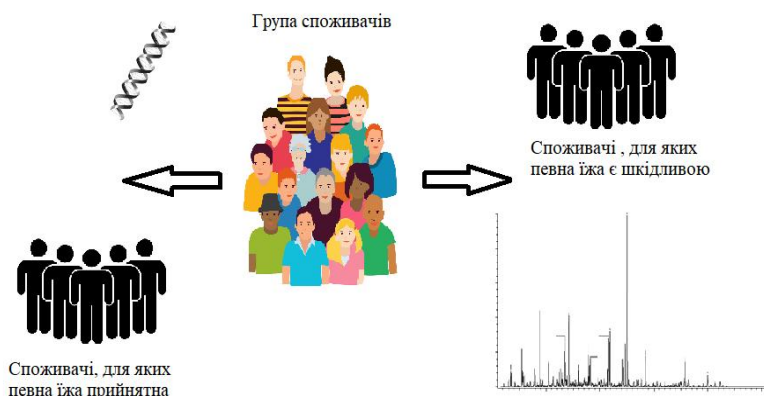


Рисунок 3.2 – Доцільність генетичних і метаболомічних методів для стратифікації індивідуумів щодо харчових переваг порівняно з фармакогеномікою

Реакція індивіда на комбінований вплив споживання поживних речовин і калорій, генетичного та епігенетичного фону, вибору способу життя та впливу навколишнього середовища забезпечує чутливий індикатор харчового та метаболічного статусу, який усе частіше вимірюють як **метаболічний фенотип**. Така інформація створює раціональну основу для вибору харчових продуктів, зокрема функціональних харчових продуктів і харчових добавок, а також модифікації способу життя, щоб підтримувати здоров'я людини індивідуально. Кінцева мета полягає в тому, щоб

розробити схему харчування для кожної людини з метою максимізації здоров'я та благополуччя, а також для профілактики захворювань (рис. 3.3).

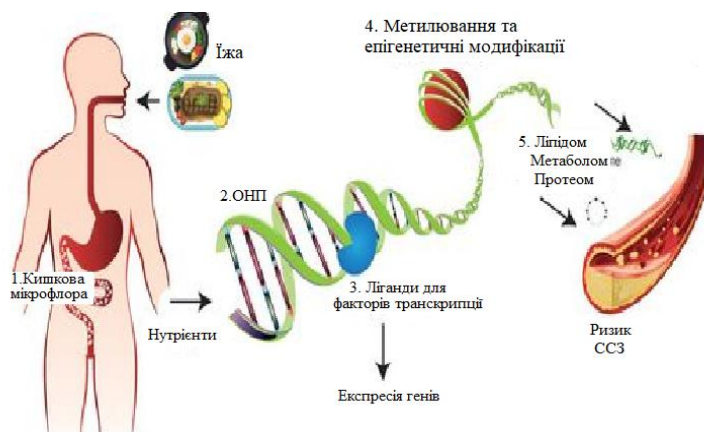


Рисунок 3.3 – Потенційні молекулярні механізми нутрігеномних / нутрігенетичних взаємодій у ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ)

Крім варіацій у геномі людини, важливо визнати роль варіацій мікробіоти кишечника для здоров'я людини. Було доведено, що ці мікроби та їхні побічні продукти змінюють геном господаря, транскриптом, протеом, метаболом і стан здоров'я. Метаболіти сечі відображають не тільки метаболізм людини, але також і метаболізм кишкової мікрофлори. Наприклад, характерні метаболіти сечі були пов'язані з фенотипом ожиріння. Профілювання метаболітів сечі за допомогою 1Н ЯМР-спектроскопії та методів розпізнавання образів відрізнило дітей з аутизмом від близькоспоріднених осіб без цього захворювання. Дані свідчать про порушення метаболізму сірки та амінокислот, а також про біохімічні зміни, пов'язані зі зміненою кишковою мікробіотою в дітей-аутистів. Такі відмінні метаболічні профілі можуть мати потенційну цінність для моніторингу

успішності терапевтичних втручань. Це означає, що модуляцію мікробіоти кишечника варто розглядати як важливий компонент персоналізованого харчування. Важливо розрізняти, як різні харчові компоненти можуть посилити селективний ріст однієї мікробної популяції порівняно з іншою. Технології, засновані на метаболомії, надали переконливі докази того, що регулярне споживання синбіотиків (поєднання пробіотиків і пребіотиків) може призвести до значних змін у мікробній флорі.

Отже, застосування підходів нутрігеноміки до питань здоров'я та захворювань людини є важливим компонентом у розумінні складності взаємодії між основними метаболічними процесами та зовнішніми впливами в процесі розвитку хвороб і має важливі наслідки для розроблення персоналізованих стратегій у профілактиці та лікуванні захворювань. Подібно до фармакогеноміки, нутрігеноміка має потенціал для ідентифікації генетичних предикторів реакцій на дієту, пов'язаних із захворюванням, і цей потенціал і його застосування в контексті персоналізованого харчування є популярними.

3.5. Ризики нутрігеноміки та нутрігенетики

Для розуміння як нутрігенетики, так і нутрігеноміки можна використовувати різні методи. Окремі вчені звужують дослідження взаємодії генів із харчуванням, тоді як решта разом із взаємодіями також досліджує застосування нутрігенетики як для інгібування, так і для стимулювання захворювання. Різниця між ними часто незрозуміла внаслідок кількох суперечливих визначень. Як нутрігеноміка, так і нутрігенетика цікаві своїми перспективними застосуваннями, що приносять користь здоров'ю людини. Дослідження в цій галузі передбачають подолання таких страшних захворювань, як діабет і рак за допомогою персоналізованих підходів у харчуванні. До них належать модифіковані

дієтичні компоненти, які є специфічними для індивідуальних генетичних властивостей, що покращують здоров'я споживачів. Розвитку в цій галузі заважають соціально-етичні міркування, які, зі свого боку, ставлять під сумнів імовірну досяжність.

3.6. Практика дієтології. Міжіндивідуальна реакція на поживні речовини

Механічні епігенетичні та генетичні властивості можуть бути змінені кількома харчовими сполуками, які, зі свого боку, контролюють здоров'я. На додаток до незамінних харчових поживних речовин, таких як цинк, фолієва кислота, кальцій, вітамін С, селен і вітамін Е деякі біологічно активні сполуки, а також несуттєві харчові поживні речовини також помітно впливають на здоров'я. У таблиці 3.2 подано інформацію про несуттєві поживні речовини, які, як відомо, впливають на здоров'я.

Таблиця 3.2 – Деякі несуттєві поживні речовини та біоактивні компоненти, які можуть змінювати генетичні та епігенетичні події

Група нутрієнтів	Приклад
Метаболіти бактерій	Бутират і аспартам разом з іншими компонентами виробляються внаслідок ферментації шлунково-кишкової флори
Фітонутрієнти	Індоли, каротиноїди, ізотіоціанати, флавоноїди
Метаболіти грибів	Шизофілан, бетаглюкани лентинан

Певні клітинні механізми, пов'язані із пригніченням захворювання та підтриманням здоров'я, можуть бути змі-

нені як основними, так і несуттєвими харчовими сполуками. Механізми містять баланс гормонів, апоптоз, метаболізм канцерогену, ангиогенез і контроль клітинного циклу.

Майже всі гени складаються з невеликих варіацій після кожних 1500 основ у своїй послідовності в кожній людині. Поліморфізм впливає на ефективність білка та його здатність до взаємодії зі своїми субстратами, а також з іншими білками. Для прогнозування певних захворювань ці поліморфізми генів використовували як інструменти для скринінгу та визначення певних ризиків. Хворобу Альцгеймера та гомеостаз холестерину можна передбачити за допомогою поліморфізму гена алеля E4, наявного в гені APOE.

Деякі ситуації можуть повністю залежати від однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), але на фенотип значною мірою впливає низка генів, а також поведінкові моделі та навколишнє середовище. Введення мінливості може бути успішно здійснено на SNP або відмінностях, наявних на одній основі в ДНК. Такі локації, що становлять три мільйони, визнано вченими. Поліморфні маркери стали дуже корисними для вивчення будь-яких генетичних механізмів. SNPs використовують як маркери, оскільки вони є найпоширенішим типом відхилення послідовності в ДНК.

3.7. Епігенетика харчування

Епігенетика харчування прагне пояснити вплив харчування на доступність хроматину та потенціал експресії генів. Епігенетичними регуляторами, чутливими до клітинного середовища, є метилювання ДНК, модифікації хвоста гістону та некодувальні РНК. Як метилювання ДНК, так і модифікації гістонового хвоста містять незначні хімічні модифікації, які регулюють доступність хроматину.

Нові знання в цій галузі вказують на харчування як на розподільника хімічних груп і проміжних метаболітів, необ-

хідних для епігенетичної регуляції (рис. 3.4). Отже, зміни в метаболомі можуть регулювати доступність хроматину.

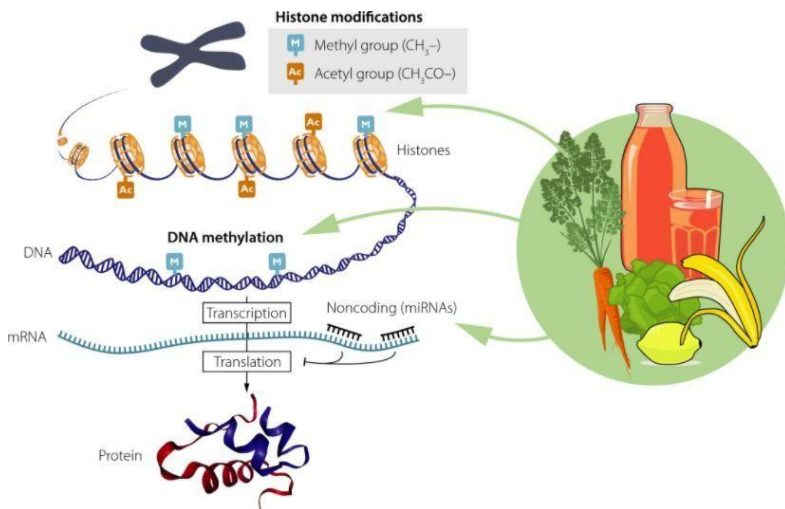


Рисунок 3.4 – Вплив харчування на епігенетичні механізми

Це означає, що харчування може бути прямим зв'язком між впливом навколишнього середовища, який за допомогою концепції епігенетики харчування регулює метаболізм і системну фізіологію. Деякі дослідження вже довели, що склад їжі або дієтичний вплив певних поживних речовин може регулювати епігенетичний ландшафт хроматину, що призводить до зміненої експресії генів, навіть після того, як харчовий вплив закінчився внаслідок програмування харчування. Харчові епігенетичні зміни можуть проявлятися протягом одного покоління (інтрагенераційні), від батьків до нащадків (міжгенераційні) або далі через кілька поколінь (трансгенераційні).

Епігенетика революціонізувала наше розуміння людського тіла. Епігенетика досліджує зміни в експресії генів. Багато розладів здоров'я можуть бути наслідком чинників

навколишнього середовища, які змушують гени поводитися або проявляти себе неправильно. Наприклад, дисбаланс поживних речовин і токсичний вплив можуть змінити швидкість експресії генів і можуть бути основною причиною розладів здоров'я. Метилювання є домінантним чинником в епігенетиці.

Усі клітини в організмі людини містять ідентичні копії ДНК, здатні виробляти понад 20 000 білків. Білки, необхідні для клітин печінки, відрізняються від протеїнів клітин шкіри та підшлункової залози, епігенетика надає план, який визначає комбінацію білків, які виробляються в кожній тканині. Певні поживні речовини відіграють важливу роль у визначенні того, які гени експресуються або не копіюються в різних тканинах, і правильний баланс між цими поживними чинниками є важливим для підтримання здорового статусу людини.

4. ВПЛИВ КОМПОНЕНТІВ ДІЄТИ НА ЕКСПРЕСІЮ ГЕНІВ

4.1. Епігенетичний контроль експресії генів

Термін «епігенетика» стосується модифікацій ДНК або гістонів, які змінюють експресію генів без зміни послідовностей ДНК. Ці модифікації успадковуються дочірніми клітинами в клітинах, що діляться, але не статевими клітинами, тоді як генетичні ознаки успадковуються статевими клітинами. Найважливішими епігенетичними змінами є метилювання ДНК, модифікації гістонів (гістонові коди) і мікроРНК (міРНК). Епігенетичні варіації можуть пояснити деякі аспекти складних фенотипів людини більш переконливо, ніж генетичні варіації. Інтерес до цієї галузі молекулярної біології постійно зростає з метою вирішення деяких важливих питань для здоров'я людини.

Епігенетичні модифікації створюють зв'язок між змінами середовища та експресією генів. Епігенетичні мітки створюють ферменти, які називаються **записувачами**, що каталізують ковалентну модифікацію ДНК або гістонів, розпізнаються ефекторними білками, відомими як **зчитувачі**, які мають специфічні домени для специфічних міток на гістонах або нуклеотидах, і стираються ферментами, що зазвичай називаються **гумками**, які видаляють ковалентні модифікації (рис. 4.1). Після оприлюднення результатів проєкту «Геном людини» учені виявили, що немає пропорційності між кількістю людських генів і складними фенотипами. Оскільки епігенетичні зміни є зворотними, харчові та фармацевтичні засоби можуть запобігти або сприяти цим змінам і забезпечити революційний вплив на здоров'я людини.

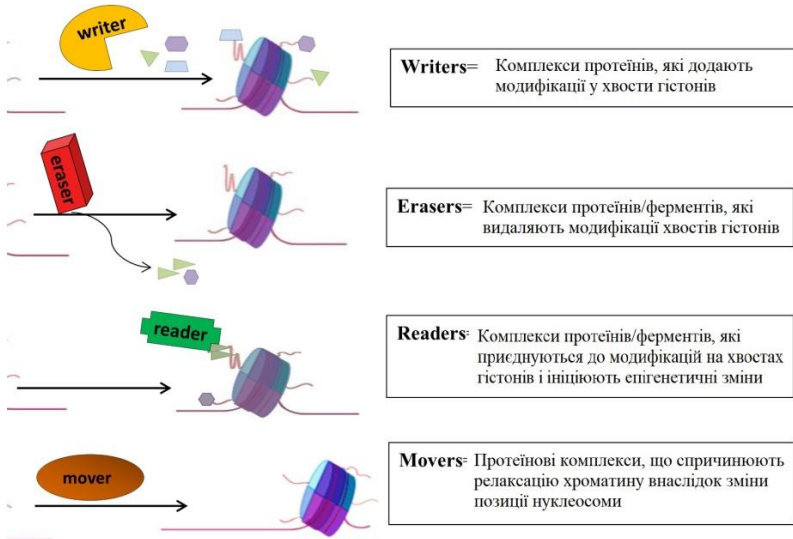


Рисунок 4.1 – Епігенетичні мітки та ферментні комплекси для їхнього використання

Метилування ДНК є найважливішим дослідженим епігенетичним механізмом еукаріот, який пригнічує транскрипцію генів. Метилування ДНК відбувається за допомогою додавання метильної (CH_3) групи до п'ятого вуглецю цитозинового кільця, унаслідок чого утворюється 5-метилцитозин (5-mC). Реакція каталізується специфічним ферментом ДНК-метилтрансферазою (рис. 4.2). Метилування часто відбувається на цитозинах у сайтах CpG, де нуклеотид цитозину та нуклеотид гуанідину розташовані поруч один з одним. Приблизно 1,5 % геному людини становить 5-mC, переважно в сайтах CpG. Деякі гени містять кластер сайтів CpG у своїх регуляторних елементах, які називаються CpG-острівцями. Приблизно 70 % генів мають у своїх промоторах острівці CpG, зокрема гени «домашнього господарства» та тканинно-специфічні гени. Більшість острівців CpG, що містять гени, не метильовані.

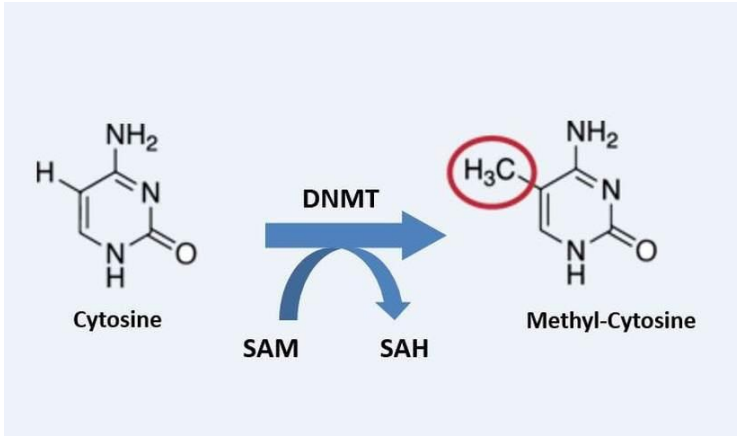


Рисунок 4.2 – Метилування азотистої основи – цитозину: cytosine – цитозин; SAM – S-аденозилметіонін, SAH – S-аденозилгомоцистеїн; DNMT – ДНК-метилтрансфераза; methyl-cytosine – метильований цитозин

Не-CpG-метилування в соматичних клітинах трапляється рідко, тоді як ембріональні стовбурові клітини містять значну кількість 5-mC у не-CpG-сайтах.

Метилування ДНК каталізується ДНК-метилтрансферазами (DNMT) і потребує S-аденозилметіоніну як донора метилу. Існує три основних DNMT у ссавців: DNMT1, DNMT3a та DNMT3b. DNMT1 відповідає за метилування нового ланцюга напівметильованої ДНК під час реплікації ДНК і підтримання патерну метилування. DNMT1 також бере участь у новому метилуванні ДНК.

De novo метилування ДНК за допомогою DNMT3a та DNMT3b не потребує геміметильованої ДНК. Ці DNMT відіграють важливу роль у ранньому розвитку, тому втрата їхніх генів у мишей може бути летальною. Хоча тканино-специфічні моделі метилування ДНК встановлюються від ранніх ембріональних стадій до термінально диферен-

ційованих станів, вони можуть бути змінені чинниками навколишнього середовища (рис. 4.3).

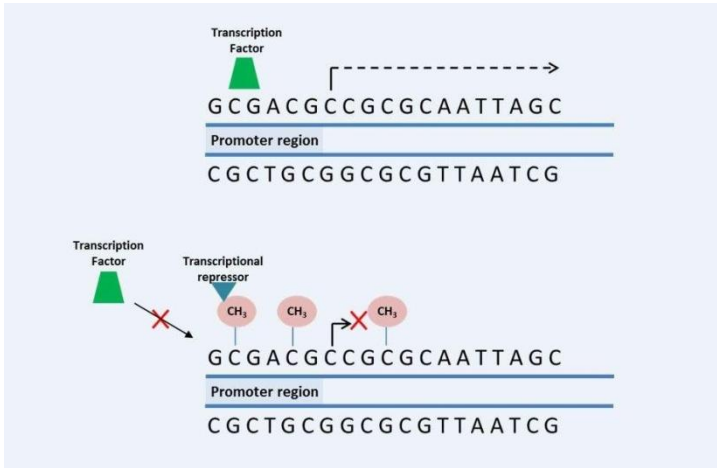


Рисунок 4.3 – Метилування ДНК в ділянці промотора

Для забезпечення добре налаштованої регуляції експресії генів не менш важливе значення має **деметилування ДНК**. Деметилування ДНК здійснюється як пасивним, так і активним способом. **Пасивне деметилування ДНК** здійснюється за відсутності метилування нового реплікованого ланцюга під час реплікації. Незважаючи на добре охарактеризовані DNMTs у метилуванні ДНК, механізм активного деметилування ДНК донедавна був загадковим. Нові дослідження довели, що родина ферментів десяти-одинадцяти транслокацій (ТЕТ) може каталізувати окислення 5-mC до 5-гідроксиметилцитозину (5-hmC), що потребує O₂, вітаміну С, α-кетоглутарату та заліза.

Загальна довжина ДНК людини в кожній клітині становить приблизно 2 метри. Ця довжина міститься в клітинному ядрі діаметром приблизно 6 мікрометрів. В еукаріотичних клітинах ДНК упакована в ядро у вигляді структури хроматину. **Нуклеосома**, основна одиниця хроматину,

складається із 146 пар основ, загорнутих навколо октамера гістону. Одна пара кожного ядра гістону (H2A, H2B, H3 і H4) утворює октамер гістону (рис. 4.4). Лінкерна ДНК між нуклеосомами може бути додатково упакована за допомогою утворення клубка з нуклеосом і гістону H1.

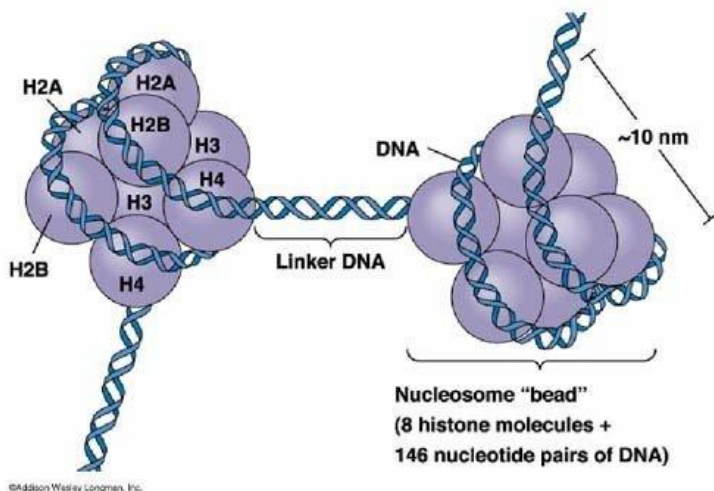


Рисунок 4.4 – Структура нуклеосоми – 146 бр ДНК, асоційована з октамером гістону з утворенням однієї нуклеосоми

Подальша конденсація досягається іншими білками, зокрема білками ядерних каркасів. Хроматин згорнутий і щільно згорнутий, щоб досягти максимальної конденсації в метафазних хромосомах.

Конденсована структура хроматину називається гетерохроматином і є транскрипційно неактивною, тоді як еухроматин менш конденсований і транскрипційно активний.

Структура хроматину динамічно змінюється на етапах розвитку та у відповідь на зміни навколишнього середовища. Хвости гістонів відходять від октамера гістонів.

нскрипції. Гістондеацетилази (HDAC) видаляють ацетильну частину з лізину та змінюють функцію ацетилювання гістону.

І, навпаки, метилювання гістонів гістонметилтрансферазами стабілізує позитивно заряджені гістони та структуру хроматину. Метилювання лізину 27 у гістоні H3 (H3K27) відіграє важливу роль у розвитку тканини внаслідок репресії транскрипції.

Велика кількість клітинних білків в еукаріотах модифікована за залишками серину та треоніну за допомогою O-GlcNAc. Фермент O-GlcNAc трансфераза (OGT) додає цукор, а β -N-ацетилглюкозамінідаза (OGA) видаляє його. GlcNAc є продуктом гексозамінового шляху, який використовує фруктозо-6-фосфат, глутамін, ацетил-КоА та UTP для синтезу UDP-GlcNAc, що являє собою потік глюкози в клітину; тому статус харчування та метаболізм є основними чинниками, що впливають на GlcNA-ацетилювання гістонів. Негістонове білкове O-GlcNA-ацетилювання також відіграє важливу роль у фізіологічних і патологічних станах. Гістонове O-GlcNAцетилювання є новою епігенетичною ознакою, яка може демонструвати сильний зв'язок між метаболізмом та експресією генів.

МікроРНК – це родина некодувальних РНК короткої довжини (містять близько 22 нуклеотидів), які транскрибуються з ДНК, але не транслюються в білки. МікроРНК було вперше виявлено в 1993 році; однак термін «мікроРНК» було введено у 2001 р. Загалом мікроРНК регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні. Було припущено, що приблизно 60 % усіх людських генів регулюються мікроРНК. Вони зв'язуються з 3'-нетрансльованими ділянками (3'-UTR) цільових мРНК і пригнічують трансляцію за допомогою кількох механізмів, зокрема трансляційну репресію, деградацію мРНК і деаденілування (рис. 4.6).

Вони кодуються незалежними генами (міжгенні) або обробленими інтронами (інтронні).

РНК-полімераза II транскрибує великий первинний транскрипт (пре-міРНК). Пре-міРНК піддаються модифікації в ядрі перед тим, як потрапити в цитоплазму. Комплекс, який називається мікропроцесором і складається з Drosha (типу РНКази) і критичної ділянки синдрому ДіДжорджа 8/Pasha, обробляє приблизно до 70 нуклеотидів пре-міРНК.

Пре-мікроРНК експортується в цитоплазму за допомогою ядерної / цитоплазматичної човникової системи, подібної до ядерного експорту білка. У цитоплазмі відбувається додаткове оброблення пре-мікроРНК за допомогою РНКази Dicer, утворюючи дволанцюгову мікроРНК із 20–25 нуклеотидів і двома основами 3'.

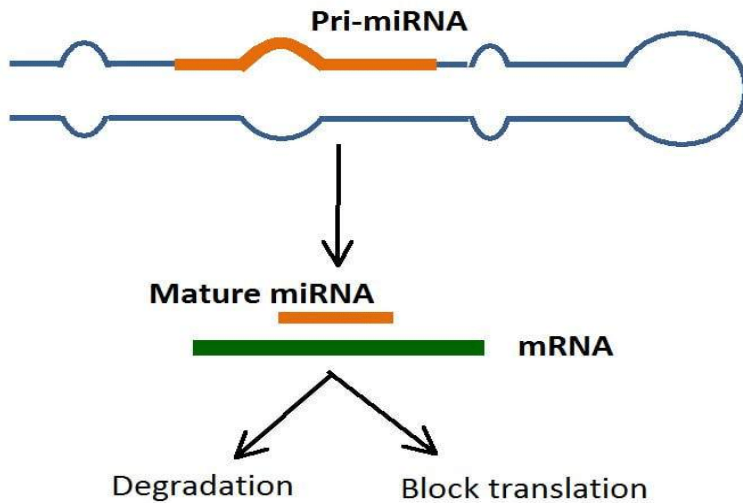


Рисунок 4.6 – Схематичне зображення глушіння генів мікроРНК

РНКаза Dicer також розмотує подвійну нитку. РНК-індукований комплекс глушіння (RISC) рекрутує одноланцюгові мікроРНК і спрямовує мРНК на основі комплементарності між послідовностями мікроРНК і 3'-UTR специфічної мРНК. Очевидно, що будь-які зміни в моделі експресії мікроРНК можуть стосуватися патологічних станів.

4.2. Вплив харчових компонентів на епігенетику. Енергетичний обмін, вуглеводи та ліпіди

Деякі харчові та енергетичні сенсори також вимірюють стан харчування клітин і, відповідно, регулюють метаболічні шляхи. АМФ-активована протеїнкіназа (АМФК) алостерично активується за допомогою підвищення співвідношення АМФ:АТФ. АМФК, зазвичай, пригнічує шляхи, що споживають енергію, і стимулює катаболічні шляхи, що виробляють енергію. Інша головна серин:треонін протеїнкіназа, яка регулює клітинний ріст, клітинну проліферацію, синтез білка, аутофагію та транскрипцію, також регулюється доступністю енергії та поживних речовин на додаток до кисню та чинників росту.

Модифікація хроматину та подальша регуляція транскрипції вимагає модифікації ферментів, які використовують метаболіти як кофактори. Для ацетилювання лізину потрібен ацетил КоА як кофактор, розташований переважно в мітохондріях. Наявність ацетил-КоА в цитоплазмі залежить від активності двох ферментів: АТФ-цитратліази і ацетил-КоА-синтетази. Останній використовує ацетат, АТФ і коензим А для виробництва ацетил-КоА. Відомо, що внутрішньоклітинний рівень ацетил-КоА залежить від енергетичного та поживного статусу. На здатність до ацетилювання гістонів впливає співвідношення клітинних ацетил-КоА:КоА. У станах із низькою енергією цикл Кребса окислює ацетил-КоА для отримання відновних еквівалентів. У стані насиченості поживними речовинами внутрішньоклітинний рівень

ацетил-КоА різко зростає й навпаки. Вичерпування глюкози в клітинній культурі знижує рівні ацетилювання гістонів.

Дисбаланс між енергетичними ресурсами також може змінити схему ацетилювання гістонів. Дієта з високим співвідношенням вуглеводів до жиру сприяє ацетилюванню гістону H3 на ділянці транскрипції та H4 на ділянці промотору сахарози-ізомальтази в тонкому кишечнику миші. Харчова фруктоза також посилює ацетилювання гістону H3 на промоторі транспортера глюкози 5 (Glut5). Панкреатичний дуоденальний гомеобокс 1 (PDX1) трансактивує ген інсуліну за допомогою рекрутування гістон-ацетилази p300 залежно від рівня глюкози в сироватці крові. PDX1 взаємодіє з гістондеацетилазами 1 і 2 і пригнічує експресію інсуліну на низьких рівнях; однак він зв'язується з p300 за високих рівнів глюкози та сприяє експресії інсуліну.

За умови голодування або дієти з низьким вмістом вуглеводів ацетил-КоА в печінці насичує цикл Кребса, і додатковий ацетил-КоА починає кетогенез для виробництва кетонових тіл. Бета-гідроксибутират (β -ОНВ) і ацетоацетат постачають енергію від печінки до позапечінкових тканин.

Інтенсивні фізичні вправи також можуть спричинити підвищення рівня кетонових тіл до рівня, викликаного тривалим голодуванням. Останніми двома десятиліттями було отримано кілька доказів того, що дієти з обмеженням калорій покращують тривалість життя та зменшують вікові захворювання. Дослідження довели, що β -ОНВ сприяє довголіттю завдяки інгібуванню гістондеацетилази й подальшій регуляції структури хроматину та зміні експресії кількох генів.

Шлях біосинтезу гексозаміну – це шлях сенсора поживних речовин, який реагує на їхній надлишок. Високоенергетична дієта може посилити шлях біосинтезу гексозаміну. Згодом він знижує експресію деяких ядерно-

кодованих генів, залучених до окисного фосфорилування скелетних м'язів за допомогою O-GlcNAцилювання нуклеоцитоплазматичних білків. Гіперактивація цього шляху в адипоцитах порушує стимульоване інсуліном поглинання глюкози.

Одним із основних датчиків і головних регуляторів енергетичного гомеостазу є АМПК (аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа). Ця серин / треонін протеїнкіназа здійснює регуляторний ефект за допомогою зміни експресії АМПК-залежних генів за допомогою прямого зв'язку із хроматином і фосфорилуванням гістону H2B у серині 36. Фосфорилування H2B АМПК відбувається як у промоторах, так і в транскрибованих ділянках АМПК-залежних генів. Іншим потенційним механізмом, за допомогою якого АМПК регулює експресію генів, є пряме фосфорилування NADC5 за серинами 259 і 498. АМПК-залежне фосфорилування та інгібування NADC5 збільшує експресію гена GLUT4.

Крім того, фізичні вправи активують АМПК і кальмодулінзалежну протеїнкіназу II (CaMKII), передовий активатор АМПК, у м'язових тканинах. Ці ефекти пов'язані з посиленням ацетилювання H3K36 унаслідок регуляції гістондеацетилази. Шлях відчуття енергії також має перехресні перешкоди в епігенетичній регуляції експресії генів. Крім того, активація АМПК зменшує гістонове H2B O-GlcNAцилювання внаслідок фосфорилування OGT. Це пригнічує асоціацію OGT-хроматину. OGT також O-GlcNAцилює АМПК і підвищує її активність за допомогою позитивного зворотного зв'язку.

4.3. Епігенетичний ефект білків та амінокислот в раціоні

На епігенетичний ландшафт клітин тіла впливає вміст білка та амінокислот у раціоні. Одновуглецевий ме-

таболічний шлях залежить від наявності таких вітамінів, як фолієва кислота, В₁₂, В₆ і В₂ у коферментній формі, а також амінокислот гліцину та треоніну. На додаток до харчових донорів метилу, таких як холін, катаболізм серину та треоніну забезпечує джерело одновуглецевих груп. Тетрагідрофолат як активна форма фолату і вітамін В₁₂ переносять одновуглецеві групи на шляхи синтезу пурину *de novo*. Крім того, метилтетрагідрофолат і вітамін В₁₂ як кофермент перетворюють гомоцистеїн на метіонін, який потім може бути далі перетворений на S-аденозилметіонін як головний донор метилу в реакції метилювання, зокрема гістонів і метилювання ДНК.

Зменшення вмісту білка в дієті послаблює ріст пухлини передміхурової залози та раку молочної залози внаслідок зниження активності гістон-метилтрансферази EZH2. Дієти з низьким вмістом лізину різко знижують білок хроматину порівняно зі звичайними дієтами. Дефіцит амінокислот у клітинах ссавців змінює генно-асоційовану структуру хроматину аспарагінсинтетази та активує TF3.

Дефіцит фолієвої кислоти та метильної групи може впливати на сприйнятливність до деяких видів раку (наприклад, товстої кишки, шлунка, матки, шийки матки, простати, щитоподібної залози та молочної залози) у людей. Було визначено, що дієта з дефіцитом метилу спричинила значне зниження репресивних модифікацій гістонів (диметил-Н3К9) у промоторі H19, а також промоторів Igf2 P2 та P3 у мишей C57BL/6. Метилювання ДНК у цих локусах не змінювалося. Ці спостереження свідчать про те, що дієти з дефіцитом метіоніну як донора метильної групи більш сприйнятливі до модифікації хроматину, ніж метилювання ДНК.

Існує гіпотеза, що харчовий метіонін може впливати на співвідношення SAM-SAH і структуру метилювання ДНК. Деякі дослідники припускають, що шизофренія має

епігенетичну основу, а домішки метіоніну сприяють шизофренічній поведінці за допомогою регуляції метилювання ДНК у деяких генах.

Модуляція харчового метіоніну та його доступності може безпосередньо впливати на метилювання гістонів та експресію генів у печінці. Міжклітинний S-аденозилгомоцистеїн інгібує ДНК-метилтрансферазу. Це означає, що домішки метіоніну змінюють структуру метилювання ДНК (рис. 4.7).

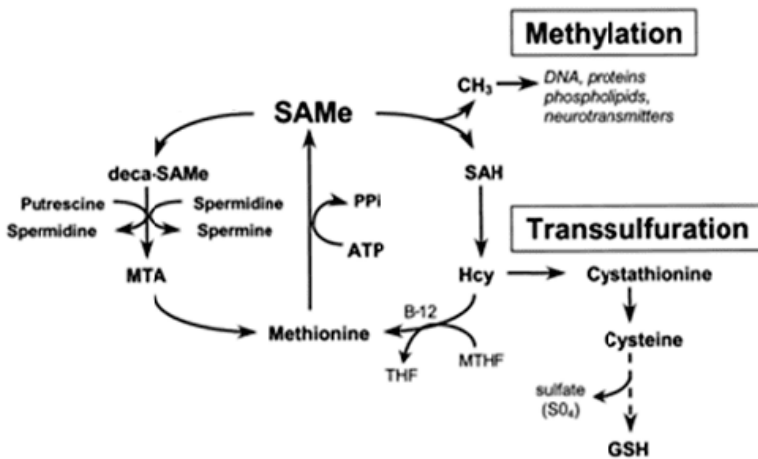


Рисунок 4.7 – Метаболічні шляхи S-аденозилметіоніну та його участь у метилюванні

З іншого боку, є відомості, що дієта з низьким вмістом метіоніну зменшує базальне пошкодження ДНК у печінці мишей. Дієта з обмеженням метіоніну покращила тривалість життя багатьох видів, зокрема гризунів. Обмеження метіоніну усуває негативний вплив старіння на метаболічні шляхи, покращує метаболізм і збільшує тривалість життя, можливо, частково завдяки епігенетичній регуляції. Механізм, що лежить в основі довголіття, спричиненого обмеженням метіоніну, не повністю зрозумілий; од-

нак епігенетичні зміни, зокрема зміни в моделях метилювання ДНК, можуть бути основним механізмом.

4.4. Роль біоактивних компонентів їжі в регуляції епігенетики

Біологічно активні сполуки – це непоживні компоненти харчових продуктів, які біологічно впливають на організми за допомогою кількох молекулярних механізмів. Зазвичай вважають, що ці природні речовини мають численні переваги для здоров'я.

Фітохімічні речовини є найпоширенішими біологічно активними сполуками харчового походження, зокрема флавоноїдами, фенольними кислотами та лігнанами. За хімічною структурою вони поділяються на підгрупи: флаванони, флавони, флаваноли, флаван-3-оли, антоціани та ізофлавонони. Крім того, антиоксидантний, протизапальний і хеміпрофілактичний ефект фітохімічних речовин здійснюється за допомогою модуляції епігенетичного механізму. Більшість досліджень вивчали антиканцерогенну дію поліфенолів.

Куркумін – це поліфенол, отриманий із куркуми та, у невеликих кількостях, імбиру. Куркумін впливає на кілька молекулярних шляхів, зокрема апоптоз, клітинний цикл, виживання та запалення. Дослідження з використанням культури клітин колоректального раку довело, що куркумін модулює деметилювання частково метильованих генів. Інші дані досліджень свідчать, що куркумін інгібує ДНК метилтрансферазу 1, тобто є потужним чинником гіпометилювання.

Гістонацетилтрансферази є ще однією епігенетичною мішенню куркуміну. Було доведено, що куркумін індукує гіпоацетилювання внаслідок зниження регуляції НАТ. Він пригнічує активність СВР/p300 ацетилтрансферази в клітинних лініях MCF7. Також деякі дослідження довели, що куркумін є інгібітором гістондеацетилази (HDAC).

Хіміопрофілактичні ефекти куркуміну також пов'язані з його впливом на регуляцію метилювання гістонів. EZH2 (англ. Enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 7-ї хромосоми. Довжина поліпептидного ланцюга білка становить 746 амінокислот. Кодований геном білок за функціями належить до регуляторів хроматину та метилтрансфераз, фосфопротеїн. Задіяний у таких біологічних процесах, як транскрипція, регуляція транскрипції, біологічні ритми, альтернативний сплайсинг. Білок має сайт для зв'язування з S-аденозил-L-метіоніном, локалізований у ядрі.

Куркумін є остеоіндуктивною природною поліфенольною сполукою, яка нібито модулює епігенетичні механізми (рис. 4.8).

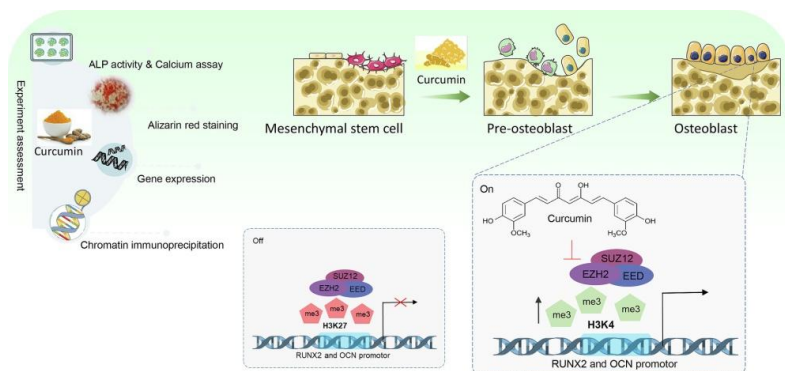


Рисунок 4.8 – Роль куркуміну в регуляції експресії гістон-метилтрансферази EZH2

EZH2 посилюється за деяких видів раку людини, наприклад, у разі раку молочної залози. Було доведено, що куркумін пригнічує EZH2 у культурах клітин раку молочної залози MDA-MB-435 за допомогою стимуляції трьох ферментів шляху протеїнкінази. Новий аналог куркуміну,

дифторований куркумін, знижує експресію EZH2 і запобігає росту клітин у культурах клітин раку підшлункової залози людини.

Геністеїн – ізофлавіон із фітоестрогенними властивостями (рис. 4.9). Подібно до інших ізофлавіонів, геністеїн у великій кількості міститься в низці рослин, зокрема соєвих бобах, кінських бобах (*Vicia faba*), люпіні й кудзу (*Pueraria montana var. lobata*).

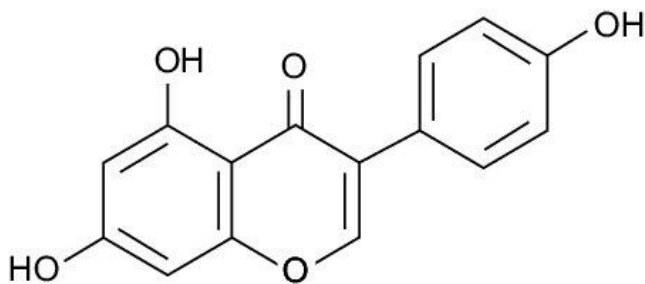


Рисунок 4.9 – Хімічна формула геністеїну

Велика кількість досліджень продемонструвала, що геністеїн має численні біологічні властивості, зокрема естрогенні, антиоксидантні, антиканцерогенні та антиатеросклерозні властивості. Було припущено, що геністеїн здійснює свій біологічний ефект за допомогою ядерних рецепторів, регуляції кількох тирозинкіназ або інгібування ДНК-метилтрансфераз. Геністеїн є більш потужним інгібітором ДНМТ, ніж інші ізофлавіони, і реактивує гени p16INK4a, ARbeta та MGMT у клітинах плоскоклітинної карциноми стравоходу і клітинах раку простати. У недавньому дослідженні геністеїн безпосередньо взаємодіяв із каталітичним доменом ДНМТ1 і не мав істотного впливу на ДНМТ3а і ДНМТ3b. Крім того, геністеїн зменшує метилювання ДНК у промоторі деяких генів-супресорів пухлин у клітинах раку молочної залози людини.

Геністеїн також змінює експресію генів, впливаючи на модифікацію гістонів і ремодельовання хроматину (рис. 4.10).

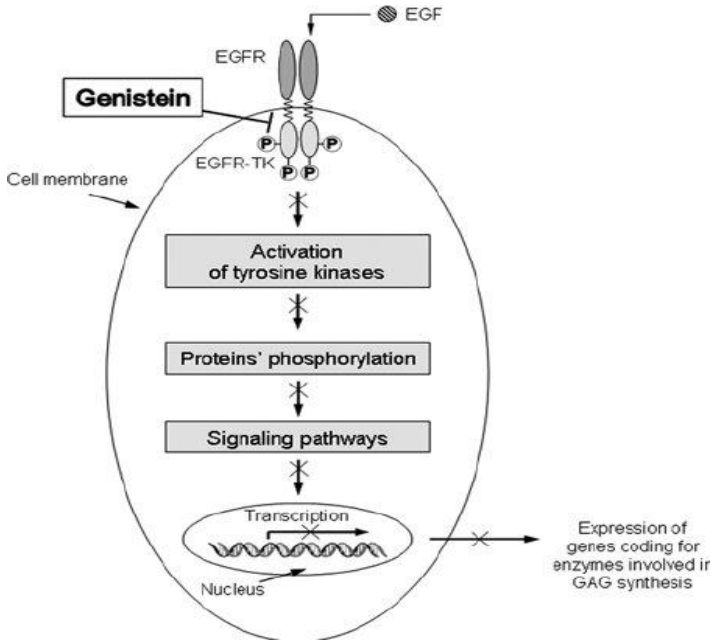


Рисунок 4.10 – Механізм опосередкованого геністеїном порушення експресії генів

Відомо, що ацетилювання рецептора естрогену альфа завдяки модуляції активності НАТ є механізмом, за допомогою якого геністеїн і дайдзеїн регулюють експресію генів. Він активує експресію генів PTEN, p53 і FOXO3a, змінюючи структуру хроматину на їхніх промоторах за допомогою метилювання та деацетилювання гістону H3-лізину 9 (H3K9) у клітинах раку простати. Геністеїн індукуює ацетилювання гістону H3K9 і збільшує експресію НАТ1 у кількох клітинних лініях раку простати.

Геністеїн індукує експресію активувального чинника транскрипції 3 за допомогою зменшення фосфорилування гістону H3 серину 10 як у промоторі, так і в кодувальних ділянках ATF3 та збільшення метилювання гістону H3 лізину 36 у кодувальній ділянці та диметильованого гістону H3 лізину 4 в промоторній ділянці.

Ресвератрол є стильбеноїдом, різновидом поліфенолу та фітоалексину. Кілька рослин виробляють його у відповідь на стрес, травму, грибкову інфекцію та радіацію. Він міститься у шкірці червоного винограду, арахісі та деяких ягодах. Є численні дослідження, які доводять, що ресвератрол має біологічну дію, зокрема антиоксидантні, антиканцерогенні, антитеросклеротичні та антивікові властивості.

Ресвератрол знижує експресію DNMT1 і 3b *in vitro* і сприяє гіпометилюванню супресора пухлини RASSF-1a у жінок із високим ризиком раку молочної залози. В іншому дослідженні було доведено, що тримісячне лікування діабетичних щурів ресвератролом зменшує метилювання генів IL-1 β , IL-6, TNF- α та IFN- γ , що супроводжується зниженням експресії їхніх генів. Одночасно ресвератрол знижував метилювання протизапального цитокіну IL-10 у цих щурів.

SIRT1 (англ. Sirtuin 1) – білок, який кодується одноїменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 10-ї хромосоми. Кодований геном білок за функціями належить до гідролаз, білків розвитку, фосфопротеїнів. Задіяний у таких біологічних процесах, як апоптоз, транскрипція, регуляція транскрипції, біологічні ритми, процесинг рРНК, диференціація клітин, міогенез, ацетилювання, альтернативний сплайсинг. Білок має сайт для зв'язування з НАД, іонами металів, іоном цинку. Локалізований у цитоплазмі, ядрі, мітохондрії.

Було виявлено, що ресвератрол деацетилює промотор гена виживання за допомогою активації SIRT1 і, зі свого боку, знижує його експресію в мутантних клітинних лініях BRCA1.

Лікування ресвератролом також збільшує гамакоактиватор 1-альфа (PGC-1 α), що активується проліфератором пероксисом, опосередкований активацією SIRT1. Ресвератрол може пригнічувати активність різних ферментів HDAC людини. Він пригнічує інгібування HDACs і згодом гіперацетилювання гістонів гепатоцелюлярного HepG2 клітини карциноми.

Згідно з результатами останніх досліджень ресвератрол (50 мг/л у питній воді) запобігає гіпертензії, спричиненій дезоксикортикостерону ацетатом, за допомогою зміни епігенетичної мітки H3K27me3 в аорті та ниркових артеріях, що свідчить про те, що ресвератрол може покращувати гіпертензію за допомогою епігенетичних змін генів у судинах.

Сульфорафан – сіркоорганічна сполука, що належить до групи ізотіоціанатів (рис. 4.11). Він міститься у великій кількості в хрестоцвітих овочах, зокрема броколі, брюссельській капусті та білокачанній капусті. Було припущено, що сульфорафан має антиоксидантну, протипухлинну та антинейродегенеративну дію і стимулює детоксикаційні ферменти фази 2. Лікування сульфорафаном знижувало експресію ДНК-метилтрансфераз у нормальних епітеліальних клітинах передміхурової залози (PrEC), а також в андрогенчутливих (LnCAP) і андрогеннечутливих (PC3) клітинах раку простати.

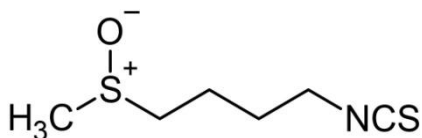


Рисунок 4.11 – Структурна формула сульфорафану

Активність ДНК-метилтрансфераз була знижена в клітинах раку молочної залози, оброблених сульфорафаном. Сульфорафан може знизити ризик деяких видів раку, таких як рак молочної залози, сечового міхура та простати. Було виявлено, що сульфорафан у фізіологічно відповідній концентрації зменшує гіпометилування промоторів PTEN і RARbeta2 із супутнім підвищенням експресії їхніх генів.

Згідно з кількома дослідженнями дієтичний сульфорафан відомий як інгібітор HDAC. Він збільшує загальне та локальне ацетилювання гістонів у промоторах. Сульфорафан викликає посилення ацетилювання гістонів, зв'язаних із промотором p21Cip1/Waf1. Нещодавні експерименти довели, що дієтичний сульфорафан запобігає активності HDAC у клітинах меланоми B16 і згодом сприяє апоптозу. У рандомізованому контрольованому дослідженні група жінок з аномальними мамограмами отримувала плацебо або аналог сульфорафану. Через 8 тижнів активність HDAC вимірювали в мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC). Додатки викликали значне зниження активності HDAC у PBMC.

4.5. Харчова регуляція мікроРНК

Було зазначено, що мікроРНК відіграють головну роль у посттранскрипційній регуляції біологічних процесів. Вони є в біологічних рідинах, таких як сироватка крові, сеча, слина та спинномозкова рідина.

Циркуючі рівні деяких мікроРНК змінюються в разі важкого ожиріння. Баріатрична хірургія та подальша втрата ваги призводять до того, що ці мРНК змінюються протилежно. Було виявлено, що кілька мікроРНК пов'язані з масою тіла та індексом маси тіла й можуть потенційно використовуватися як біомаркери для програм контролю ваги. Нещодавно дослідники довели, що збільшення циркулюючої мікроРНК-122 пов'язане з ожирінням та інсулінорезис-

тентністю в молоді, підтверджуючи роль мікроРНК в ожирінні та інсулінорезистентності (рис. 4.12).

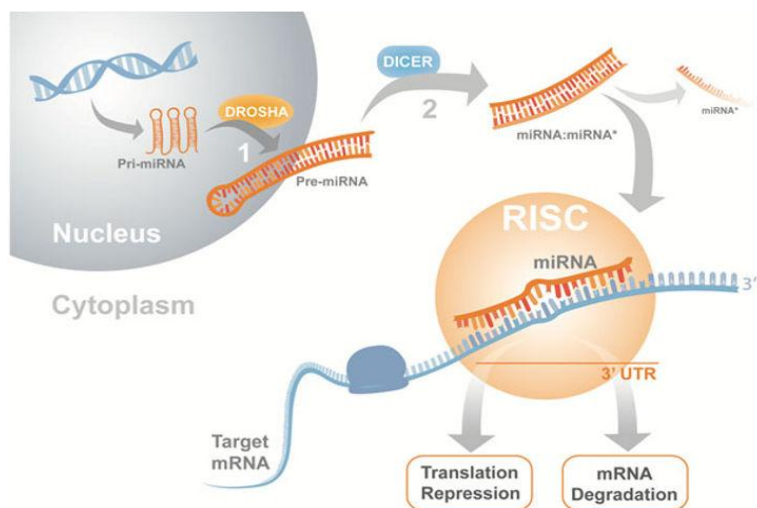


Рисунок 4.12 – МікроРНК (міРНК): малі одноланцюгові некодувальні молекули РНК, що містять від 21 до 23 нуклеотидів

За результатами деяких досліджень встановлено, що біологічний ефект деяких харчових фітохімічних речовин опосередковується зміною профілю мікроРНК. Куркумін знижує експресію специфічних мікроРНК Notch-1, miR-21 і miR-34a, а також збільшує мікроРНК let-7a (ген розвитку), що супроводжується пригніченням росту клітин і індукцією апоптозу в клітинних лініях раку стравоходу. Крім того, куркумін пригнічує проліферацію клітин VxPC-3 і MIAPaCa-2 за допомогою посилення регуляції мікроРНК let-7a і зниження регуляції сигналізації Ras.

Катехіни зеленого чаю також посилюють регуляцію мікроРНК let-7a та miR-16 і одночасно знижують передання сигналів Ras і cMYC у деяких типах клітин. Катехіни зеленого чаю також спрямовані на С-тус і онкогенну мік-

роРНК LIN-28, щоб пригнічувати ріст клітин раку легенів людини.

Геністеїн зменшує ріст клітин РС3 раку передміхурової залози завдяки регуляції miR-1296. Інгібування мікроРНК-1296 підвищує регуляцію мРНК MCM2 і експресію спорідненого білка.

Є приклади, коли поліфеноли винограду, зокрема й ресвератрол, також модулюють профілі експресії мікроРНК в експериментальних моделях. Зниження регуляції miR-109 пов'язане з потужною антиангіогенною дією ресвератролу. Було доведено, що протизапальна дія ресвератролу залежить від зменшення miR-21, miR-181b, miR-663, miR-30c2, miR-155 і miR-34a та їхніх прозапальних цільових генів. Пухлиносупресивні мікроРНК модулювалися ресвератролом у клітинах раку молочної залози. Зміна їхніх цільових генів сприяє апоптозу в цих клітинах.

Установлено, що сульфорафан має хіміопрофілактичну дію проти ініціації пухлини та канцерогенезу. Сульфорафан пригнічує епітеліально-тормезенхімальний перехід (ЕМТ) у клітинних лініях раку сечового міхура людини унаслідок пригнічення miR-200c ZEB1. Оброблення клітин плоскоклітинної карциноми порожнини рота сульфорафаном спричинила зниження властивостей стовбура. Ці результати свідчать про те, що сульфорафан може запобігти виникненню раку та пухлинним процесам. Протизапальний ефект сульфорафану проти β -амілоїдного пептиду також опосередковує ослаблення експресії мікроРНК-146a, яка зазвичай посилюється у скроневій корі та гіпокампі пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

4.6. Статус пренатального харчування та епігенетика

Останнім часом накопичується все більше інформації, яка свідчить про те, що внутрішньоутробне середовище, зокрема стан харчування та склад дієти, впливає на метаболізм

плода та має потенційний вплив на експресію генів, змінюючи ризик розвитку в нащадків подальшої схильності до хронічних захворювань унаслідок епігенетичних модифікацій.

Відомо про епігенетичну дисрегуляцію в осіб після периконцепційного та пренатального впливу голоду, наприклад, зміни метилювання інсуліноподібного чинника росту 2 (IGF2). Вплив споживання матір'ю білків, жирів і вуглеводів, а також деяких поживних мікроелементів можуть впливати на здоров'я нащадків унаслідок епігенетичних змін.

З'являється все більше доказів, що обмеження білка в ранньому віці може спричинити дефіцит метаболічних шляхів у потомства. Наприклад, було повідомлено, що чоловіче потомство самців щурів, яких годували за дієтою з обмеженим вмістом білка, мало раннє обмеження росту та більшу сприйнятливість до розвитку діабету в літньому віці. Крім того, нещодавні дані довели, що підвищений вміст абдомінального жиру та дисрегуляція глюкози в самок (але не самців) потомства мишей, які дотримуються дієти з обмеженим вмістом білка під час вагітності та лактації, можуть бути наслідком високого рівня експресії нейропептиду Y (NPY) та його рецептора Y2 у вісцеральному жирі.

Дієта з низьким вмістом білка під час вагітності пов'язана зі зниженням статусу метилювання промотору PPAR α в печінці нащадків у дорослому житті. PPAR α (англ. Peroxisome proliferator activated receptor alpha) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 22-ї хромосоми. Кодований геном білок за функціями належить до рецепторів-активаторів. Задіяний у таких біологічних процесах, як транскрипція, регуляція транскрипції, біологічні ритми, альтернативний сплайсинг. Білок має сайт для зв'язування з ліпідами, іонами металів, іоном цинку, ДНК. Локалізований у ядрі.

Повідомлено про гіпометилування промотору глюкокортикоїдного рецептора (GR) у печінці потомства після дієти з обмеженим вмістом білка. Інше дослідження довело, що експресія гена GLUT4 у скелетних м'язах самок потомства щурів, яких годували за дієтою з обмеженим вмістом білка під час вагітності, значно збільшилася унаслідок епігенетичних змін у структурі хроматину. Крім того, коактиватор PPAR γ -1 α (PGC-1 α) пов'язаний із резистентністю до інсуліну. Було виявлено, що експресія мРНК PGC-1 α знижена у скелетних м'язах потомства щурів після гестаційної дієти з обмеженим вмістом білка. Цей ефект було зумовлено посиленням метилування ДНК гена PGC-1 α промотору.

Численні експериментальні дослідження було спрямовано на визначення ролі дієти з обмеженим вмістом білка на артеріальний тиск плода. Наприклад, у самок щурів Wistar, які дотримувалися такої дієти (9 % казеїну) протягом усієї вагітності, розвинувся дорослий систолічний артеріальний тиск і ендотеліальна дисфункція порівняно з контрольною групою (18 % казеїну), яку також перевели у друге покоління. Доведено, що пренатальна дієта, бідна протеїном, призвела до гіпертензії та зменшення кількості нефронів у нащадків і що цей фенотип передавався нащадкам F2 по обох батьківських лініях.

Отже, дефіцит білка в матері під час вагітності може спричинити епігенетичну модифікацію геному плода, якій можна запобігти за допомогою додавання певних поживних речовин, таких як фолієва кислота, гліцин і таурин протягом усього терміну вагітності. Доведено, що внаслідок обмеження білка під час вагітності виникає дисрегуляція мітохондріальних генів переважно в печінці та м'язах.

Вони також досліджували ефект перорального приймання таурину з низькобілковою дієтою. У цьому дослідженні було нормалізовано моделі експресії генів як у пе-

чінці, так і в скелетних м'язах, а також було врятовано експресію мітохондріальних генів у нащадків. Хоча точний механізм був неясним, автори припустили, що регуляція експресії генів, можливо за допомогою епігенетичного механізму, призвела до цього результату.

Материнська дієта з високим вмістом ліпідів асоціюється з більшою жировою масою та меншим розміром печінки в нащадків. Крім того, ожиріння матері порушує формування кісток плода внаслідок гіперметилування промотору чинника A10 (HoxA10), що містить гомеодомен, який призводить до зниження регуляції експресії генів під час високожирової дієти. Інші вчені виявили порушення остеогенного шляху у плодів тих матерів, які мали високожирову дієту під час вагітності. Вплив високої концентрації жирів призвело до збільшення довжини тіла та зниження чутливості до інсуліну в обох статей поколінь F1 і F2. Також відомо про випадки, коли дотримання високожирової дієти під час вагітності призвело до стеатогепатиту в дорослих нащадків.

Установлено, що гіперметилування CpG-394 в гені десатурази жирних кислот (FADS2) із збільшеним споживанням жиру матері викликало дисрегуляцію експресії гену десатурази (FADS1 і FADS2) в аорті потомства залежно від дози. Як кількість, так і тип споживання жиру матір'ю (наприклад, споживання риб'ячого жиру більше, ніж вершкового масла) індукує метилування чотирьох динуклеотидів CpG у промоторі FADS2 у печінці нащадків під час їхнього дорослішання. Крім того, нащадки чоловічої та жіночої статей, які внутрішньоутробно розвивалися в умовах дотримання дієти з високим вмістом жиру, мали вищий ризик ожиріння в подальшому житті внаслідок змінених епігеномних модифікацій осі щитоподібної залози.

Споживання вуглеводів під час вагітності також може вплинути на метаболічну долю потомства. У дорос-

лому віці нащадки, які дотримувалися дієти з високим вмістом сахарози, мали вищий ступінь ожиріння та більш значне збільшення вмісту тригліцеридів у печінці, ніж ті, які дотримувалися стандартної дієти. Крім того, було доведено збільшення здатності накопичувати надлишок тригліцеридів у печінці та жировій тканині в нащадків щурів із високовуглеводною дієтою. Крім того, було повідомлено про підвищення рівня адипонектину та чутливість скелетних м'язів до інсуліну в осіб, які піддавалися впливу високої кількості сахарози під час внутрішньоутробного розвитку. Споживання фруктози (10 %) матерями сприяло прогресуванню метаболічного синдрому в дорослих нащадків чоловічої статі, що супроводжувалося гіперлептинемією. Крім того, споживання матір'ю високого вмісту фруктози може змінити епігенетичні позначки в нирках нащадків і змінити експресію генів, пов'язаних з артеріальним тиском.

4.7. Транскрипційний контроль експресії генів

Регуляція експресії еукаріотичних генів відбувається на кількох рівнях. Транскрипція генів є найважливішою та широко розповсюдженою стратегією, яку використовують деякі поживні речовини для контролю експресії генів (рис. 4.13).

Транскрипція – це молекулярний процес, за допомогою якого транскрипційні одиниці (гени) як шаблони використовуються механізмом транскрипції для створення копії РНК. Цей процес повністю контролюється жорсткими регуляторними шляхами. Підраховано, що клітини людини містять близько 21 000 генів. Деякі з цих генів потрібні всім клітинам і за будь-яких обставин. Вони називаються генами господарювання, і до цієї групи належать гени головних ферментів у метаболічних шляхах, гени цитоскелета та РНК-полімерази. Деякі експресуються у вигляді клітин, диференційованих у специфічні клітини. Іншу

групу становлять ті, чия продукція вимагає відповіді на зміни та стимуляцію навколишнього середовища.

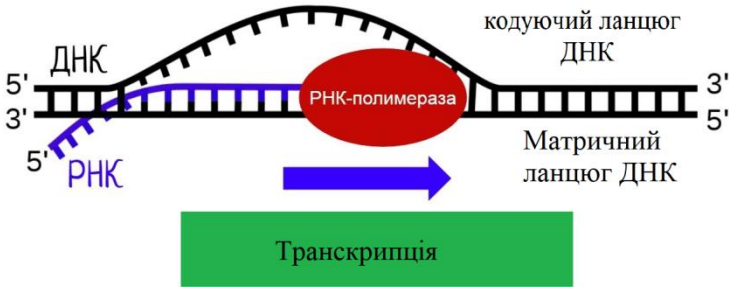


Рисунок 4.13 – Схема процесу транскрипції

Транскрипція складається з трьох етапів: ініціації, елонгації та термінації. Основним етапом регуляції транскрипції генів є ініціація. Еукаріотичні гени, що кодують білки, містять кодувальні послідовності, які називаються **екзонами**, та спейсерні послідовності, які називаються **інтронами**. Існують також регуляторні ділянки у верхніх фланкувальних генах. **Промоторні ділянки** – це елементи, розташовані поблизу сайтів ініціації транскрипції та містять сайт зв'язування РНК-полімерази II і ТАТА-бокс у деяких генах. Деякі еукаріотичні гени мають ініціаторний елемент замість ТАТА-бокса. Крім РНК-полімерази II, кілька загальних транскрипційних чинників зв'язуються з промотором. Еукаріотичні промотори складніші та довші, ніж у прокариотів. Енхансери та сайленсери – це інші цис-елементи в ДНК, які розташовані на тисячі пар основ від своїх пов'язаних генів.

У процесі транскрипції беруть участь як головні транскрипційні фактори (ТФ), які діють за допомогою механізму транскрипції на промоторах, так і спеціалізовані,

які зв'язуються зі специфічною послідовністю ДНК далеко від промотора. Вони активують або пригнічують експресію своїх цільових генів за допомогою зв'язування зі специфічними елементами ДНК і залучення кількох співрегуляторів.

Подібно до інших білків, що зв'язують ДНК, деякі ТФ відповідають за пряме зв'язування з ДНК, зокрема домен «спіраль – поворот – спіраль», домен цинкового пальця, лейцинову застібку та ДНК-зв'язувальний домен «спіраль – петля – спіраль» (DBD). Багато генів мають цис-регуляторні елементи вище, нижче або всередині інтронів, які називаються **енхансерами**. Вони можуть бути розташовані за тисячу пар основ від місця транскрипції. ТФ можуть зв'язуватися з енхансерами або промоторами своїх цільових генів. Зв'язування ТФ зі специфічними елементами на ДНК викликає конформаційні зміни в їхніх тривимірних структурах. Коли ТФ та їхні споріднені співактиватори зв'язуються з енхансером, ДНК зациклюється. Ця петля полегшує взаємодію між ТФ, пов'язаними з енхансерами, і механізмом транскрипції, пов'язаним із промотором, для сприяння експресії генів. Вважають, що механізм глушіння генів в еукаріотів запобігає експресії генів. Деякі ТФ пригнічують експресію генів за допомогою залучення співрепресорів.

Наявність коактиваторів або корепресорів визначає частку регуляції експресії генів специфічними ТФ у ядрі. Білки-корегулятори, зокрема коактиватори та корепресори, не можуть безпосередньо зв'язуватися з ДНК. Деякі з них мають гістон-модифікувальні властивості. Наприклад, білки СВР/р300 як коактиватори мають ефекти НАТ і полегшують доступність ТФ до ДНК. Деякі корепресори мають активність HDAC і перешкоджають доступності спорідненого ТФ до ДНК. Було доведено, що DNMT також діють як корепресори в деяких ТФ.

4.8. Фактори транскрипції під впливом харчових ліпідів і глюкози

Ліпіди та вуглеводи регулюють експресію генів за допомогою молекул, які сприймають ці макроелементи та діють як фактори транскрипції. Рецептор, активований проліфератором пероксисом (PPAR), активований деякими жирними кислотами або їхніми похідними, і білок, що зв'язує елемент вуглеводної реакції (ChREBP), активований метаболітами, отриманими з глюкози, відіграють головну роль у метаболічному гомеостазі, особливо глюкози та ліпідів. Крім того, дія обох чинників у разі ожиріння, діабету та жирової дистрофії печінки, а також фармакологічні розробки в лікуванні цих патологій справді мають велике значення.

Залежні від ліпідів і вуглеводів фактори транскрипції є головними учасниками комплексного метаболічного гомеостазу, але ці фактори також стимулюють адаптивну реакцію на нефізіологічні ситуації, такі як переїдання. Можливо, вирішальна роль ChREBP і PPAR у регуляції метаболізму вказує на них як на ідеальні терапевтичні мішені, але їхні плеiotропні функції в різних тканинах ускладнюють «попадання в ціль».

Роль ліпідів в організмі є предметом постійних досліджень. У міру детального уточнення регуляторних механізмів ліпідного обміну було відкрито нові функції ненасичених жирних кислот і їхніх похідних; наприклад, у когнітивному розвитку або в імунній відповіді. Було помічено, що незбалансоване споживання насичених і ненасичених жирів або навіть дисбаланс у типі поліненасичених жирів зазвичай пов'язані з багатьма різними захворюваннями, зокрема захворюваннями серцево-судинної етіології або метаболічного походження, такими як діабет або навіть багато видів раку.

Спочатку вважали, що жирні кислоти модулюють такі процеси виключно на основі їхньої структурної функції з модифікацією ліпідного складу мембрани, що впливає на трансдукцію сигналу та їхню енергетичну функцію. Однак наприкінці ХХ століття було відкрито генну регуляцію, безпосередньо індуковану жирними кислотами. Цей висновок було зроблено на підставі доказів того, що жирні кислоти можуть функціонувати подібно до гідрофобних гормонів, зв'язуючись із ядерними рецепторами та активуючи їх. Ядерні рецептори, зі свого боку, будуть діяти як фактори транскрипції, модулюючи експресію численних генів.

Основні фактори відповіді на ліпіди належать до сімейства ядерних рецепторів, зокрема PPAR, рецептори X печінки (LXR), ядерний фактор 4 альфа гепатоцитів (HNF4 α) і рецептор ретиноїду X (RXR).

Родина ядерних рецепторів структурно дуже добре відоме. Його структура ґрунтується на шести ділянках (A/B, C, D, E, F), зокрема домени 1-го і 2-го фактора активації (AF-1, AF-2), де зв'язуються корегуляторні білки, ДНК-зв'язувальний домен (DBD), за допомогою якого рецептор зв'язується зі своїм елементом відповіді в цільових генах і ліганд-зв'язувальним доменом (LBD). Першим описаним прикладом ліпідрегульованого ядерного рецептора є PPAR. Відомі три типи цього рецептора: PPAR α , PPAR β і PPAR γ . Усі вони активуються жирними кислотами, переважно довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК), а також деякими похідними жирних кислот, такими як ейкозаноїди та ацил-коензим А (ацил-КоАс) (рис. 4.14). Кожен тип PPAR має тканинозалежну експресію та функцію, які доповнюють один одного в регуляції ліпідного обміну з метою забезпечення гомеостазу. PPAR є найкращим прикладом нутрігеноміки ліпідів.

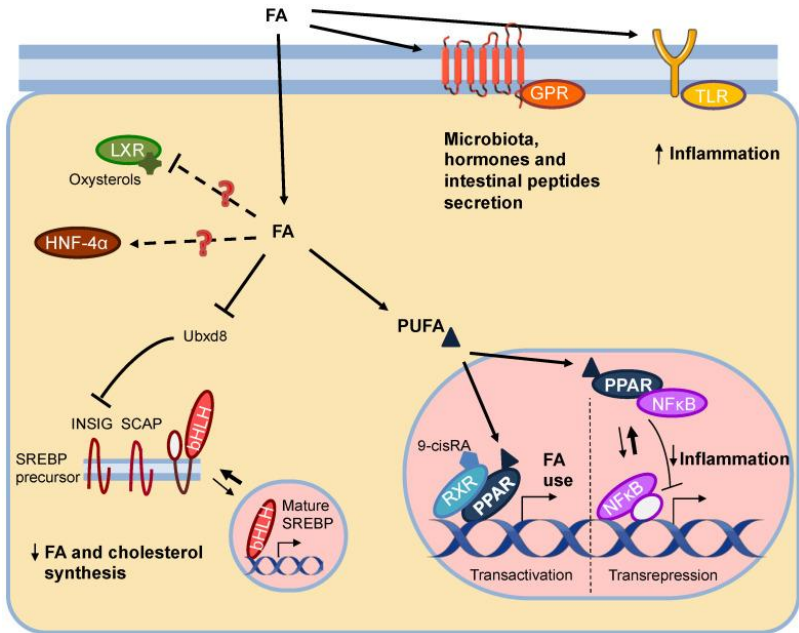


Рисунок 4.14 – Загальні механізми регуляції транскрипції жирними кислотами (ЖК)

Для LXR існує два підтипи: LXR α із домінантною експресією в печінці, жировій тканині та макрофагах, а LXR β більш широко експресується серед усіх тканин. Ці рецептори виконують важливі функції в анаболізмі ліпідів: вони сприяють синтезу жовчних кислот і холестерину, ліпогенезу, зворотному транспорту холестерину, а також засвоєнню жирних кислот і глюкози. Їхніми ендогенними лігандами є оксистероли, такі як 24(S)-гідроксистерин і 24(S),25-епоксистерин. Крім того, деякі дослідження довели ймовірність того, що ненасичені жирні кислоти можуть конкурувати з оксистеролами за LXR і антагонізувати їхню функцію. Це може бути поясненням наявного зв'язку між ПНЖК і зниженням важливого цільового гена LXR, білка, що зв'язує регуляторний елемент стеролу

(SREBP), хоча це не єдиний описаний механізм. Отже, роль LXR як прямого датчика жирних кислот менш очевидна, ніж у разі PPAR, хоча не виключено, що LXR може інакше регулюватися жирними кислотами.

Ядерний рецептор RXR найбільш відомий своєю функцією корецептора. Цей рецептор бере участь у більшості гетеродимерів для формування активного комплексу, який зв'язується з елементами відповіді в ДНК, зокрема PPAR-RXR. Хоча основним лігандом RXR є 9-цис-ретиноєва кислота, важливо відзначити, що RXR виявляє певну спорідненість до докозагексаєнової кислоти (DHA), ліганду PPAR, це означає, що ДНК може зв'язуватися з будь-яким із двох рецепторів PPAR-RXR.

Крім ядерних рецепторів, існують інші фактори транскрипції, які також можуть безпосередньо регулюватися ліпідами. Основним описаним фактором є SREBP, який містить SREBP-1a, SREBP-1c і SREBP-2, причому SREBP-1 переважно бере участь у ліпогенезі *de novo*, тоді як SREBP-2 контролює синтез холестерину. SREBP транслюється як попередник у мембрані ендоплазматичного ретикулу, де він утримується білком-активатором розщеплення SREBP (SCAP) та білками, індукованими інсуліном (INSIG). Коли рівень стеринів знижується, білки INSIG убіквітуються і розкладаються за допомогою протеасому, а комплекс SREBP-SCAP транспортується до апарату Гольджі, де деякі протеази виконують розрізання форми-попередника, що забезпечує транслокацію зрілого SREBP до ядра.

У ядрі цей фактор транскрипції сприяє синтезу жирних кислот і холестерину. Є докази того, що ПНЖК можуть взаємодіяти із SREBP-1c і пригнічувати його активність. Крім того, наявна кореляція між ПНЖК і зниженою транскрипційною активністю SREBP. Це може статися або внаслідок саморегуляції SREBP у відповідь на репресію

його дозрівання, або внаслідок уже згаданого антагонізму ПНЖК до LXR, який активує транскрипцію гена SREBP.

Глюкоза є практично універсальною енергетичною поживною речовиною, а також субстратом для синтезу метаболітів. Існують численні механізми, які підтримують рівень глюкози в плазмі стабільним, незважаючи на коливання споживання.

Традиційно вважали, що активація як гліколітичних, так і ліпогенних шляхів у тканинах після підвищення рівня глюкози в плазмі відбувається переважно завдяки інсуліну. Проте кілька досліджень у 1990-х роках довели, що в деяких генах, пов'язаних із цими шляхами, дія інсуліну була недостатньою або вторинною щодо інших регуляторних механізмів, які безпосередньо модулювалися глюкозою.

У 2000 році були відкриті фактори транскрипції MondoA і MondoB. Згодом MondoB був охарактеризований як вуглеводний сенсор і належно перейменований на ChoRE-зв'язувальний білок (ChREBP), зважаючи на його підвищену експресію в дієті з високим вмістом вуглеводів, його специфічність для послідовностей E-box у промоторі L-ПК і його розташування в тканинах, паралельне розміщенню цільових генів. У 2012 році було відкрито нову меншу ізоформу ChREBP, утворену альтернативним сплайсингом, яку було визначено як ChREBP-β.

MondoA та довгі й короткі ізоформи ChREBP беруть участь у регуляції шляхів гліколізу та ліпогенезу, безпосередньо індукованих зв'язуванням метаболітів, отриманих із глюкози. Однак вони демонструють відмінності в експресії тканин і механізмі активації, пов'язані з рівнями глюкози, що означає складну мережу контролю гомеостазу цього макроелемента, який порушується за таких захворювань, як цукровий діабет 2-го типу.

C-кінцева ділянка ChREBP відповідає за утворення гетеродимера ChREBP-MLX і його зв'язування з ДНК, тоді

як N-кінцева ділянка містить чутливий до глюкози елемент і бере участь у клітинній локалізації фактора. Це означає, що дію ChREBP регулюють два добре диференційовані механізми: ядерна транслокація та індукція транскрипційної активності, що залежить від утворення активного комплексу і взаємодії з кофакторами. Багато ферментів або факторів, залучених до метаболічної регуляції, опосередковують активацію (наприклад, PP2A, HNF-4 α , PGC-1 β) або інактивацію (наприклад, PKA, AMPK, FXR) ChREBP (рис. 4.15).

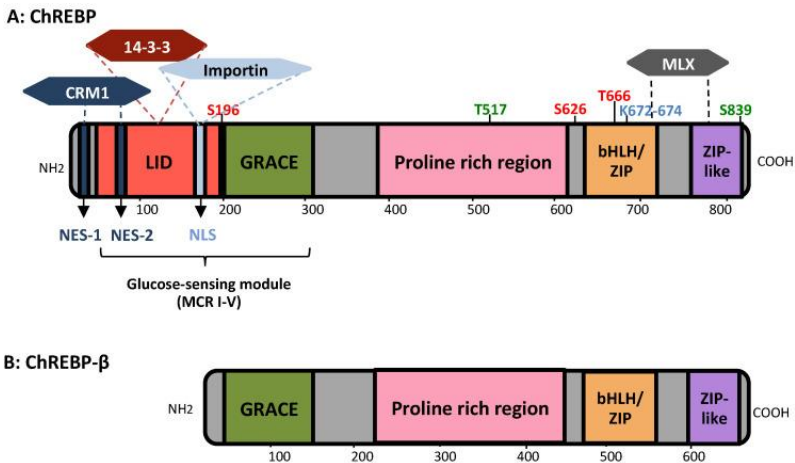


Рисунок 4.15 – Структурні домени ChREBP

А. П'ять домівів ChREBP проілюстровано в прямокутниках з орієнтаційною смугою з кількістю амінокислот нижче. Домени LID і GRACE відповідають модулю визначення рівня глюкози та містять MCR. Також указано NES, NLS, основні цільові залишки посттрансляційних модифікацій (фосфорилування червоним, ацетилювання синім, O-Glc-ацетилювання зеленим) і сайти зв'язування деяких білків, необхідних для активації ChREBP.

В. Структура ChREBP- β аналогічна ChREBP, за винятком відсутності перших 177 амінокислот.

Передача сигналів ChREBP узгоджується з метаболічною ситуацією внаслідок взаємодії ChREBP з різними метаболітами, рецепторами та центральними гормонами метаболізму. Дослідження довело, що кетоніві тіла, продукти окислення жирних кислот, такі як β -гідроксибутират і ацетоацетат сприяють зв'язуванню ChREBP із білком 14-3-3, запобігаючи транслокації до ядра. Було також помічено, що АМФ, внутрішньоклітинний рівень якого підвищується під час голодування, має сприятливий алостеричний ефект на взаємодію ChREBP і 14-3-3. Це являє собою механізм, додатковий до фосфорилування, який забезпечує інгібування активації ChREBP під час кетозу або голодування.

З іншого боку, інсулін, схоже, опосередковано посилює транскрипційну активність ChREBP унаслідок пригнічення білка Forkhead box O1 (FOXO1), який пригнічує O-GlcNAcylation у ChREBP, що має вирішальне значення для його стабільності. Відомі взаємозв'язки ChREBP із декількома ядерними рецепторами, які є транскрипційними факторами LXR і HNF-4 α , що активують експресію гена, який кодує ChREBP, на додаток до їхньої раніше згаданої ролі коактивації.

4.9. Трансляційний контроль синтезу білка

Трансляція – це процес, за допомогою якого коди, надані геномом, перетворюються на функціональні білки. Це відбувається в цитоплазмі та переважно потребує інформаційної РНК (мРНК), транспортної РНК (тРНК) і рибосомної РНК (рРНК). мРНК несе генетичну інформацію у вигляді тринуклеотидних наборів, які називаються кодами. Кожен кодон мРНК транлюється в амінокислоту. тРНК специфічно зв'язує амінокислоти на одному кінці та

відбирає їх на основі своєї послідовності із трьох нуклеотидів, яка називається антикодоном, на іншому кінці. тРНК зв'язує амінокислоти за допомогою високоенергетичного зв'язку, створеного каталітичною дією ферменту аміноацил-тРНК-синтетази. Амінокислоти зв'язані із 3'гідроксильною групою кінцевого аденозину. Під час трансляції основа тРНК з'єднується з мРНК зі допомогою свого антикодону і доставляє приєднану амінокислоту до поліпептидного ланцюга. Будь-яка помилка може призвести до додавання неправильної амінокислоти.

рРНК утворює структуру рибонуклеопротеїну (рибосому), яка забезпечує каркас для збирання амінокислот у поліпептидний ланцюг. Синтез білка можна розділити на три різні етапи: ініціація, елонгація і термінація (рис. 4.16).

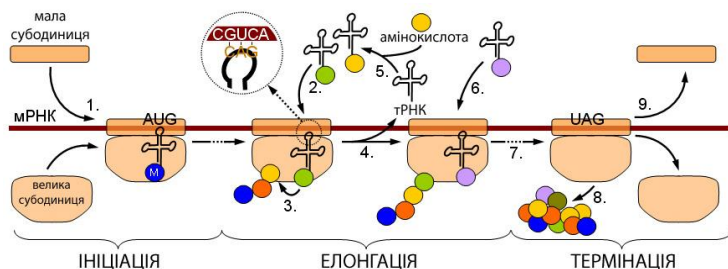


Рисунок 4.16 – Загальна схема трансляції

Ініціація. 1. Розпізнавання стартового кодону (AUG) супроводжується зв'язуванням тРНК аміноацилірованої метіоніном (M) і збіркою рибосоми з великої й малої субодниць.

Елонгація. 2. Розпізнавання поточного кодону відповідною йому аміноацил-тРНК (комплементарна взаємодія кодону мРНК і антикодону тРНК збільшена). 3. Приєднання амінокислоти, принесеної тРНК, до кінця поліпептидного ланцюжка, що зростає. 4. Просування рибосоми вздовж ма-

триці, що супроводжується вивільненням молекули тРНК. 5. Аміноацилювання молекули тРНК, що вивільнилася, відповідній їй аміноацил-тРНК-синтетазою. 6. Приєднання наступної молекули аміноацил-тРНК, аналогічно стадії (2). 7. Рух рибосоми молекулою мРНК до стоп-кодону (у цьому разі UAG).

Термінація. Розпізнавання рибосомою стоп-кодону супроводжується (8) від'єднанням новосинтезованого білка і в деяких випадках (9) дисоціацією рибосоми.

В еукаріотах під час етапу ініціації дві субодиниці рибосом утворюють комплекс, який може рухатися вздовж мРНК. У процесі також беруть участь еукаріотичні фактори ініціації трансляції (eIF). Гідролізуючи ГТФ до ГДФ, eIFs стабілізують утворення функціональної мРНК. Трансляція рухається вперед, якщо лише попередній крок виконано правильно. Ініціатор тРНК (tRNA^{iMet}) зв'язується з eIF2, тоді як субодиниця 40s пов'язана з eIF1, 1A та 3, що призводить до інгібування передчасного зв'язування між малою та великою рибосомальними субодиницями. Також мРНК активується за допомогою додавання eIF4 на 5'-кінці та приєднання до полі(А)-зв'язувального білка (PAB), зв'язаного із хвостом мРНК полі(а) на 3'-кінці. Потім комплекс eIF4 зв'язується з комплексом преініціації 43s, утвореним додаванням eIF5 до 40s. У такий спосіб мала рибосомна субодиниця приєднується до мРНК.

eIF4A, який має геліказну активність, розкручує мРНК, і субодиниці рухаються від 5' до 3' кінця, скануючи початковий кодон. Після розпізнавання стартового кодону (переважно AUG) субодиниця 60S зв'язує преініціаційний комплекс, eIF5B GTP гідролізується до GDP, деякі eIF вивільняються, а потім утворюється ініціаційний комплекс. Т-РНК метіоніну локалізується в Р-сайті, що утворюється в комплексі ініціації. Два інших місця також знайдені в комплексі ініціації, сайти А та Е. Перша аміноацил-тРНК при-

еднується до сайту А. Сайт Е є місцем виходу вільних тРНК на етапі елонгації.

На етапі елонгації рибосома рухається вздовж мРНК кодон за кодом і залучає нові аміноацил-тРНК, утворюючи пептидний зв'язок між відповідними амінокислотами за допомогою пептидилтрансферази. Подібно до ініціації етап елонгації вимагає спеціальних білків, які називаються **факторами елонгації трансляції**. Першу аміноацил-тРНК разом з EF1 α -ГТФ захоплює рибосома і потрапляє в сайт А. Одночасно EF1 α -ГТФ гідролізується до ГДФ. Це викликає конформаційну зміну в рибосомі та утворює пептидний зв'язок між новою амінокислотою та останньою – у разі першого кодону – метіоніну.

Гідроліз EF2-ГТФ спричиняє іншу конформаційну зміну, яка переміщує рибосому вздовж мРНК як один кодон і призводить до транслокації, зв'язаної пептидним ланцюгом аміноацил-тРНК із сайту А до сайту Р та неацильованої тРНК із сайту Р до Е, де він виходить із рибосоми в наступному циклі. Цей процес повторюється, доки не буде розпізнаний стоп-кодон. Коли поліпептидний ланцюг стає довшим, він виходить за допомогою каналу у великій субодиниці, протилежний положенню, куди входять тРНК.

Останній етап синтезу білка – термінація, також потребує спеціальних білків, які називаються еукаріотичними факторами вивільнення (eRF). В еукаріотах, коли рибосома досягає одного зі стоп-кодонів (UAA, UGA, UAG), eRF1 із формою, подібною до тРНК, розпізнає та зв'язується із сайтом А разом із eRF3ГТФ, ГТФ-зв'язувальним білком. Гідроліз ГТФ розщеплює й вивільняє завершений пептидний ланцюг від тРНК у Р-сайті. У кінці дві рибосомні субодиниці відокремлюються.

4.10. Роль енергії та амінокислот у синтезі білка

Серин-треонінова кіназа (mTOR) є мішенню молекулярної дії рапаміцину й відіграє важливу роль у регуляції трансляції білка завдяки енергії та поживних речовин, факторів росту та стресу (рис. 4.17). mTOR сприймає як внутрішньоклітинні, так і позаклітинні сигнали та впливає на клітинний метаболізм і синтез білка. mTOR є частиною двох мультибілкових комплексів – mTORC1 і mTORC2.

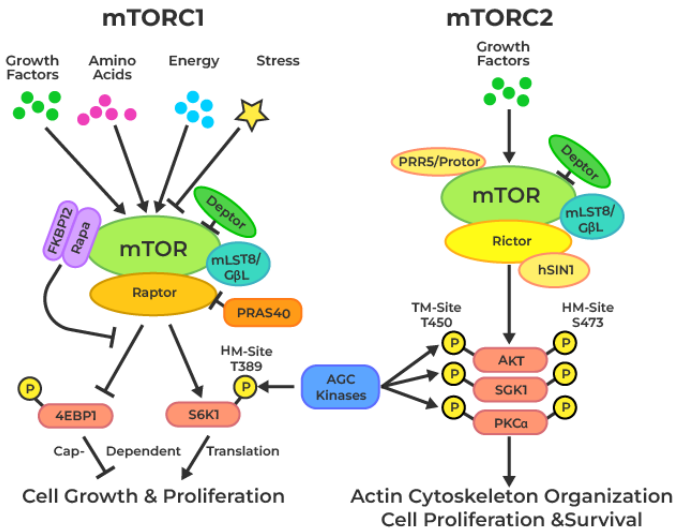


Рисунок 4.17 – Сигнальні шляхи mTORC1 і mTORC2

Перший є основним регулятором клітинного метаболізму. Він контролює процес трансляції й завдяки цьому особливо сприяє росту та проліферації клітин. S6K і 4E-ВР, два субстрати mTORC1 регулюють трансляцію. У разі дефосфорилювання 4E-ВР впливають на ініціацію трансляції, запобігаючи збірці eIF-4 до 5'-кеп-комплексу і, отже, зупиняють кепзалежну трансляцію мРНК. mTORC1 може фосфорилювати 4E-ВР і запобігає його інгібувальній дії.

Комплекс mTORC1 також містить регуляторно-асоційований білок mTOR (RAPTOR) і mTOR-взаємодійний білок (DEPTOR), що містить домен DEP, які є негативними регуляторами mTORC1, а також летальний для ссавців білок 8 SEC13 як позитивний регулятор.

Крім того, mTORC1 може бути інгібований дією АМПК (АМФ-активувальна протеїнкіназа), яка за низького енергетичного статусу може фосфорилювати RAPTOR і TSC2. АМПК є добре відомим датчиком енергії всередині клітини та впливає на активність mTORC1 відповідно до клітинного співвідношення АМФ:АТФ. Нещодавно було доведено, що інгібування mTOR за допомогою введення рапаміцину призводить до збереження нейронних рівнів АТФ, імовірно, унаслідок зниження синтезу білка; тому це було запропоновано як можливе лікування нейродегенеративних захворювань, викликаних дефектними мітохондріями.

На відміну від енергії у вигляді АТФ, амінокислоти не передають сигнал за допомогою TSC-RHEB, і механізм, за допомогою якого вони впливають на mTORC, був неясним протягом тривалого часу. Проте було відомо, що амінокислоти позитивно регулюють цю протеїнкіназу. Доведено, що лейцин активує сигнальний шлях mTORC1 і потрапляє в клітини разом із глутаміном за допомогою родини транспортерів SLC.

Було доведено, що малі гуанозинтрифосфати (ГТФази) можуть впливати на mTORC1 залежно від амінокислот. У ссавців достатнє надходження амінокислот призводить до посилення активного стану цих білків як комплексу форм RAGA/RAGB.GTP-RAGC/RAGD.GDP. Цей комплекс зв'язує RAPTOR і індукує релокалізацію mTORC1 до лізосом, де вона активується; однак за дефіциту амінокислот mTORC1 розподіляється по цитоплазмі, фізично віддаленій від свого активатора RHEB.

Активация mTOR призводить до синтезу та проліферації білка, а її інгібування викликає аутофагію та блокує зростання. Більшість досліджень старіння містили дієти з обмеженим споживанням білка та/або калорій, що призводило до зменшення передання сигналів інсуліну та активації АМФ-кінази. Тому було припущено, що mTORC1 може бути залучений до процесу.

Дуже цікавим є застосування рапаміцину, фармакологічного агента, який є специфічним інгібітором mTOR, як препарату проти старіння. Було також доведено, що в разі введення рапаміцину мишам як середня, так і максимальна тривалість життя були збільшені. Однак, зважаючи на побічні ефекти, його не можна пропонувати як засіб для запобігання старінню в людей, тому проводять нові дослідження, щоб підтвердити безпеку та ефективність цього препарату.

5. НУТРИГЕНОМІЧНІ АСПЕКТИ ВІТАМІНІВ: ЖИРОРОЗЧИННІ ВІТАМІНИ

5.1. Вітамін А, ретиноїди та каротиноїди. Загальна характеристика та обмін речовин

Вітамін А є ліпофільним мікронутрієнтом, який міститься в продуктах тваринного походження (переважно у вигляді ефірів ретинолу) або в рослинах як провітамін А та каротиноїди (метаболічні прекурсори). Він існує в чотирьох основних формах в організмі: ретинол (циркулююча форма), ретинолові ефіри (форма зберігання), ретиналь і ретиноєва кислота, яка є найбільш активною формою. Різні форми вітаміну А мають групову назву «ретиноїди». Як жиророзчинний вітамін він має засвоюваність 70–90 % за участі жовчних кислот (рис. 5.1).

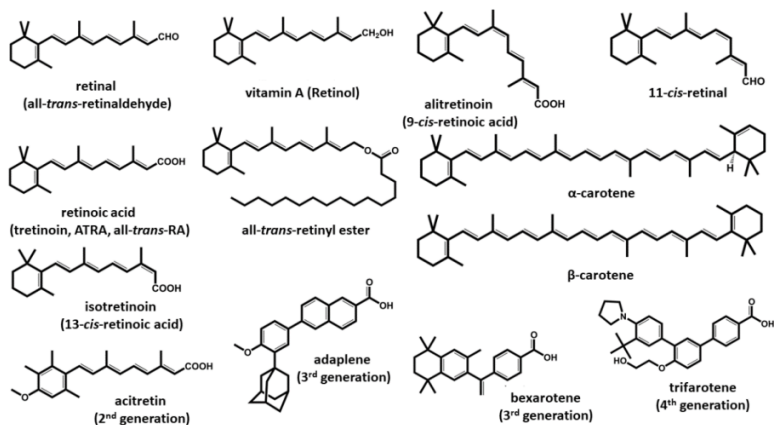


Рисунок 5.1 – Форми вітаміну А

Ретинолові ефіри розщеплюються до ретинолу в тонкій кишці або слизовій оболонці кишечника, а потім ретинол повторно етерифікується до ефірів. Каротиноїди як

провітаміни А спочатку утворюють ретинальдегід, а потім ретинол.

Для функціональності вільний ретинол повинен зв'язуватися зі специфічними білками, якими є ретинолзв'язувальний білок плазми й білок, що зв'язує ретиноеву кислоту. Вони транспортують ретиноїди в рідинах організму, тоді як клітинні ретинолзв'язувальні білки (CRBP) переносять ретиноїди в клітинах. CRBP-1 необхідний для сольобілізації ретинолу у водному середовищі клітини.

Вітамін А (або ретинол) необхідний для виживання людини від розвитку ембріона до дорослого віку. Крім його ролі в зорі, імунитеті, сперматогенезі, заплідненні, збереженні вагітності, морфогенезі, органогенезі та внутрішньоутробному та перинатальному рості, нещодавно описано нові функції, такі як участь у метаболізмі ліпідів, резистентності до інсуліну, забезпечення енергетичного гомеостазу.

Дефіцит вітаміну А призводить до затримання росту та широкого спектра вроджених вад розвитку, відомих як синдром дефіциту вітаміну А у плода. Дефіцит вітаміну А корелює із сухістю та зроговінням епітеліальних клітин шкіри, сухістю епітелію кон'юнктиви, курячою сліпотою, тяжкою анемією, виснаженням, змінами в розвитку дендритних клітин і нейтрофілів, вивільненням цитокінів запалення макрофагами та продукцією Т-лімфоцитів і природних клітин-кілерів, які призводять до ослаблення імунітету та підвищеного ризику смертності.

Рецепторно-опосередковане ретиноїдне передання сигналів функціонує із специфічними особливостями для різних форм вітаміну А.

Ретиноева кислота взаємодіє з рецептором ретиноевої кислоти (RAR) та іншими факторами транскрипції, зокрема RXR, рецептором δ , активованим проліфератором пероксисом (PPAR δ), і окисно-відновними факторами, які беруть участь в опосередкованій ретиноевою кислотою

транскрипції. Ці рецептори діють як фактори транскрипції, зв'язуючись зі специфічними послідовностями ДНК (елемент відповіді на ретиноєву кислоту [RARE] або елемент відповіді на ретиноїд X), які розташовані в промоторній ділянці цільових генів ретиноїдів у вигляді димерів RAR-RXR або RXR-RXR. Повністю транс-ретиноєва кислота (atRA) може зв'язувати лише RAR, тоді як 9-цис-ретиноєва кислота є лігандом для обох (рис. 5.2).

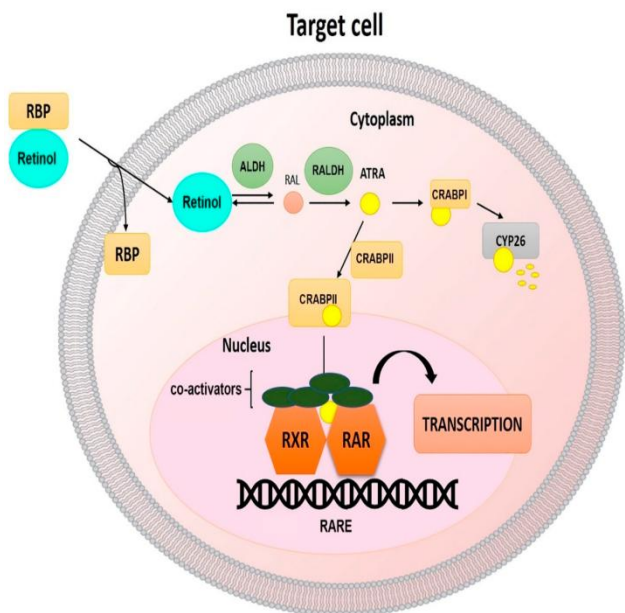


Рисунок 5.2 – Метаболізм сигнального шляху ретиноєвої кислоти

На відміну від інших ядерних рецепторів, RXR гетеродимеризуються з іншими ядерними рецепторами, такими як PPAR, печінковий X-рецептор (LXR), фарнезоїдний X-рецептор і прегнанний X-рецептор, RAR, рецептор гормону щитоподібної залози та рецептор вітаміну D (VDR),

що пояснює велику роль ретиноєвої кислоти в регуляції експресії кількох генів.

Незважаючи на те, що печінка є основним місцем для метаболізму та зберігання вітаміну А у ссавців, жирова тканина також відіграє головну роль у метаболізмі та вітаміні А завдяки поглинанню циркуляційного хіломікрону (за допомогою ліпопротеїнліпази) і RBP4-пов'язаному ретинолу. Крім того, усі ферменти, необхідні для транспорту та метаболізму вітаміну А, можуть експресуватися в жировій тканині. Кілька ізомерів ретинолу, зокрема повністю транс-, 9-цис- і 13-цис-ізомери, було знайдено в білій жировій тканині.

Метаболізм ретинолу каталізується різними ферментами. Алкогольдегідрогенази і ретинолдегідрогенази перетворюють ретинол у ретинальдегід. Ретинальдегід перетворюється на ретиноєву кислоту за участю цитозольної альдегіддегідрогенази-1 (Aldh1). RBP4 секретується переважно жировою тканиною та печінкою. RBP4 є основним транспортним білком ретинолу (вітаміну А) у кровообігу та кодується геном RBP4. Відомо, що більшість плеiotропних функцій вітаміну А не виконує сам ретинол. Експресія більшості цільових генів, залучених у клітинний ріст, розвиток, диференціювання та гомеостаз, регулюється всіма трансформами ретиноєвої кислоти, яка є основним ендогенним активним метаболітом.

5.2. Механізми експресії генів, пов'язані з вітаміном А. Регуляція метилювання. Регуляція експресії мітохондріальних генів

Відомо, що біологічна активність ретиноєвої кислоти зазвичай опосередковується її рецепторами (RAR α , RAR β і RAR δ). Проте нещодавні спостереження довели, що ретиноєва кислота також має позаядерні нетранскрипційні ефекти, зокрема активацію сигнального шляху мітоген-актива-

ної протеїнкінази (МАПК), який впливає на експресію генів-мішеней унаслідок фосфорилювання. Крім того, ретиноева кислота активує не тільки RAR, але й інші ядерні рецептори, такі як PPAR. Ці ефекти призводять до регуляції генів, які не є прямими мішенями RAR, у такий спосіб підтверджуючи широкі біологічні функції вітаміну А, особливо в енергетичному балансі.

Ретиноїди відіграють вирішальну роль у модифікації гістонів, а саме:

- за відсутності ліганду транскрипція вимикається рецепторами RXR/RAR, а підтип RAR α , зв'язаний із ДНК, асоціює з корепресорами. Корепресори згодом взаємодіють із гістондеацетилазою (HDAC). Ці комплекси деацетилують залишки лізину в N-кінцевих хвостах гістонів і підтримують хроматин у конденсованому стані «тиші» над цільовим промотором;

- зв'язування ліганду (ретиноевої кислоти) з RAR-партнером зв'язаної ДНК індукує конформаційні зміни на RAR α , що запускає вивільнення корепресора та зв'язування коактиватора. Потім, як і корепресори, коактиватори ініціюють активацію великих комплексів із різною ферментативною активністю, таких як гістон-ацетилтрансферази (НАТ), гістон-метилтрансферази, гістон-деметилази (HDM) і ДНК-залежні АТФази. Усі ці комплекси змінюють структуру хроматину, що оточує промотор цільових генів, і створюють мітки або сайти зв'язування, які утворюють «гістоновий код», що зчитується певними ефекторами, які, зі свого боку, опосередковують різні результати;

- фосфорилювання RAR і RXR відбувається, коли кінази активуються у відповідь на ретиноеву кислоту. Це призводить до активації цільових промоторів RAR α , які, зі свого боку, фосфорилують гістони та сприяють ремоделюванню хроматину та активації промоторів RXR/RAR і механізму транскрипції.

Установлено, що гліцин-N-метилтрансфераза (GNMT) функціонує для оптимізації реакцій трансметилування за допомогою регулювання співвідношення SAM/SAH і має вирішальне значення для постачання необхідних метильних груп для SAM-залежних реакцій трансметилування. Доведено, що всі три ретиноїди можуть індукувати синтез і активацію GNMT, що, як наслідок, призводить до існування білка переважно в його ферментативно активному стані. Активна регуляція GNMT призводить до важливих змін у метаболізмі метильної групи. Зниження рівнів метильних груп за допомогою активації GNMT ретиноїдами знижує інтенсивність SAM-залежних реакцій трансметилування, зокрема метилування ДНК. Надходження всіх форм ретиноєвої кислоти сприяє активації GNMT і зниженню статусу ендogenousного метилування печінкової ДНК, що свідчить про функціональний дефіцит метильних груп. Беручи до уваги регуляторну роль статусу метилування ДНК у таких важливих процесах, як експресія та розвиток генів індуковане ретиноїдами гіпометилування ДНК потенційно може мати значні наслідки.

Вітамін А необхідний для мітохондріальної транскрипції і його необхідний оптимальний рівень залежить від генотипу. Мітохондрії містять власну дволанцюгову замкнуту кільцеву ДНК (mtДНК).

Виявлено два ядерних фактори транскрипції в мітохондріях:

1. Мітохондріальний транскрипційний фактор А (mtTFA), який бере участь в ініціації транскрипції та реплікації, а також у підтриманні рівня мДНК. Його регуляція може посилити транскрипцію.

2. Мітохондріальний фактор термінації транскрипції (mTERF), який бере участь у термінації важкого ланцюга після утворення рРНК.

Транскрипцію мДНК можна регулювати за допомогою другого механізму, який містить пряме зв'язування активних речовин з їхніми спорідненими рецепторами, які, зі свого боку, зв'язуються зі специфічними елементами в ділянці промотора, D-петлі. Дослідження довели, що вітамін А необхідний для транскрипції мДНК завдяки його здатності регулювати кодувальні гени. Вони містять регуляцію субодиниці 5-НАДН-дегідрогенази (ND5), мРНК субодиниці І цитохром-с-оксидази та 16srRNA; підвищення рівня мРНК АТФази 6, АТФази 6, 8 і ND1.

Регуляція експресії генів мітохондрій здійснюється за допомогою трьох можливих механізмів.

По-перше, доведено, що стимульований інсуліном потік глюкози посилює експресію мітохондріальних генів. Було виявлено, що ретиноева кислота регулює кілька головних ферментів у метаболізмі глюкози, а також впливає на виробництво та вивільнення інсуліну, що вказує на можливий непрямий вплив на експресію мітохондріальних генів.

Другий рівень регуляції експресії мітохондріальних генів за допомогою ретиноевої кислоти, можливо, відбувається внаслідок регуляції mtTFA, що кодується в ядрі. Збільшення кількості вітаміну А в їжі може посилити експресію білка mtTFA.

По-третє, ретиноева кислота, пов'язана зі своїм рецептором, може зв'язувати мДНК і безпосередньо регулювати експресію мітохондріальних генів, що є найбільш суперечливою гіпотезою.

5.3. Роль вітаміну А в хронічних захворюваннях. Ліпідний обмін і енергетичний баланс. Ретиноїди та глюконеогенез у печінці

Роль ретиноїдів у регуляції ліпідного та енергетичного обміну останнім часом викликає великий інтерес, особливо щодо хронічних захворювань, таких як ожирін-

ня, діабет, жирова дистрофія печінки та атеросклероз. Докази свідчать про те, що специфічні ретиноїди, зокрема ретиноєва кислота, відіграють значну регуляторну роль у розвитку та біохімічних процесах, що впливають на ожиріння ссавців, зокрема диференціацію адипоцитів (адипогенез) і ліпогенез, адаптивний термогенез, ліполіз та окислення жирних кислот у тканинах.

Метаболізм ліпідів контролюється взаємодією між гормонами, факторами транскрипції та енергетичними субстратами. Інсулін і глюкоза працюють разом у продовженні печінкового ліпогенезу за допомогою активації гліколізу та ліпогенної експресії генів і за допомогою надання короточасних стимулювальних ефектів на ці шляхи.

Індукція або активація факторів транскрипції LXR, білка-1с, що зв'язує регуляторний елемент стеролу (SREBP-1с), і білка, що зв'язує елемент відповіді вуглеводів у відповідь на глюкозу та інсулін, є значною. Ретиноєва кислота модулює експресію цільових генів ретиноїдів за допомогою багатьох механізмів, зокрема зв'язування ізомерів ретиноєвої кислоти з RAR і RXR. Рецептори RAR:RXR зв'язуються з RARE в промоторі гена й модулюють контроль транскрипції та подальше залучення кофакторних комплексів. Кілька генів, що кодують білки в метаболізмі ліпідів, регулюються RAR-залежними шляхами, зокрема генами фосфоенолпіруваткарбоксікінази (гліцеронеогенез і глюконеогенез), стеароїл-КоА-десатурази 1 (сприяє синтезу жирних кислот, але зменшує окислення); ген UCP1; ген UCP3; і, можливо, ген, що кодує ацил-КоА-дегідрогеназу середнього ланцюга (бере участь у β -окисленні).

Доведено, що лікування ретиноєвою кислотою мишей із ожирінням призводить до зменшення запасів ліпідів у жировій тканині, сприяє втраті ваги, збільшенню вмісту м'язової тканини, покращує толерантність до глюкози. Ві-

тамін А може регулювати енергетичний баланс і бути ефективним у лікуванні ожиріння та інсулінорезистентності.

Низький рівень вітаміну А, навпаки, сприяє відкладенню жиру. Зростає кількість доказів того, що RAR і RXR беруть участь у контролі адипогенезу.

Нещодавно було запропоновано новий механізм впливу ретиноєвої кислоти на метаболізм ліпідів, який реалізується за допомогою активації RAR. Крім того, відомо, що як PPAR, так і RAR можуть регулювати білок-роз'єднувач окисного фосфорилування (UCP1) і аполіпопротеїн А1 (apoA1), який бере участь у плазмовому транспорті холестерину та інших ліпідів. Ретиноєва кислота є запропонованим лігандом для PPAR β/δ – рецептора, який бере участь в енергетичному балансі, метаболізмі ліпідів і гомеостазі глюкози, і завдяки своїй активації сприяє катаболізму ліпідів у скелетних м'язах і жировій тканині, запобігаючи розвитку ожиріння.

Результати досліджень довели, що в разі аліментарного ожиріння лікування ретиноєвою кислотою сприяло зниженню ваги завдяки експресії цільових генів RAR і PPAR β/δ , залучених до регуляції ліпідного гомеостазу. Крім PPAR β/δ , класичні RAR також можуть брати участь у регуляції ліпідного та енергетичного метаболізму. Відомо, що протеїн UCP1 та apo A1 можуть регулюватися як PPAR-, так і RAR-рецепторами.

Іншим механізмом, за допомогою якого вітамін А змінює метаболічний профіль, є інгібувальний вплив на експресію лептину. Цікаво, що цей ефект переважно опосередкований прямим впливом ретиноєвої кислоти на експресію гена, що кодує лептин. Крім того, було доведено, що експресія лептину збільшується в бурій жировій тканині мишей, яких годували за дієтою з дефіцитом вітаміну А.

Патології метаболізму ліпідів і глюкози в печінці призводять до інсулінорезистентності та порушень мета-

болізму всього організму. Основними головними аномаліями є змінена експресія генів, які беруть участь у метаболізмі ліпідів і глюкози.

Глюкокіназа (ГК) – це фермент, який експресується винятково в гепатоцитах, каталізує фосфорилування глюкози до глюкозо-6-фосфату, що є першим етапом як синтезу глікогену, так і гліколізу. Глюкокіназа синтезується виключно в гепатоцитах, і коли рівень глюкози високий, вона служить центральним метаболічним перемикачем для переспрямування метаболізму вуглеводів у печінці між станом насичення та голодуванням. Ретиноїди діють синергічно з інсуліном, індукуючи експресію глюкокінази за допомогою активації як RAR, так і RXR. Дослідження *in vivo* на щурах, яких годували за дієтою з дефіцитом вітаміну А, продемонструвало, що активність глюкокінази в печінці та рівні мРНК глюкокінази були значно нижчими, ніж у щурів, яких годували за дієтою з достатньою кількістю вітаміну А. Ці результати свідчать про те, що ретиноїди синергізують з інсуліном, щоб індукувати печінкову експресію глюкокінази.

Ретиноева кислота виявляє свою біологічну ефективність у разі діабету першого типу. Цукровий діабет 1-го типу є хронічним захворюванням, яке призводить до вибіркового аутоімунного руйнування β -клітин підшлункової залози. Доведено важливу імуномодулювальну роль вітаміну А у прогресуванні діабету 1-го типу та дефіциту вітаміну А в таких пацієнтів. Лікування ретиноевою кислотою має імуномодулювальну дію на профілактику діабету 1-го типу.

5.4. Каротиноїди

Каротиноїди – це ліпофільні ізопреноїдні пігменти, які містяться в рослинах і мікроорганізмах. Каротиноїди переважно діють як попередники пов'язаних із вітаміном А

ретиноїдів, зокрема ретинол, ретиналь і ретиноєву кислоту, і беруть участь у зоровому циклі, регуляції експресії генів і фізіологічних процесах. Кілька досліджень на тваринах продемонстрували, що каротиноїди та похідні каротиноїдів виявляють свою дію проти ожиріння та протизапальну дію за допомогою пригнічення PPAR/δ та адипогенезу й активації впливу на окислення ліпідів і термогенез (рис. 5.3).

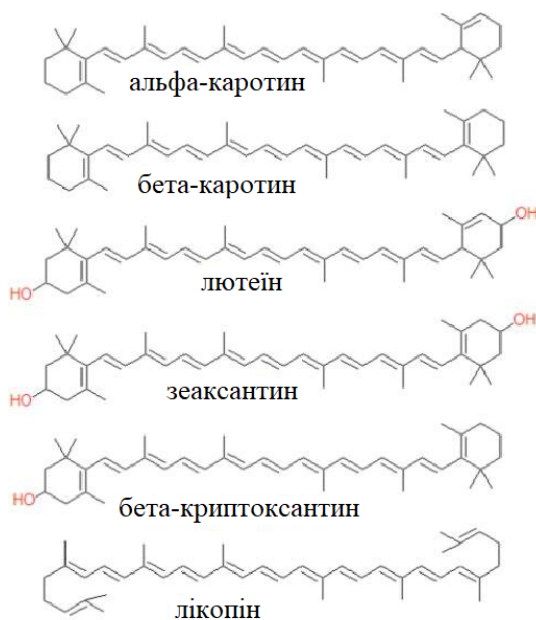


Рисунок 5.3 – Структурні формули деяких каротиноїдів

Антиканцерогенна та хіміопрофілактична дія каротиноїдів опосередковується їхнім впливом на міжклітинний зв'язок, фактори росту (пригнічення інсуліноподібного фактора росту лікопіном), клітинний цикл прогресування (зменшення рівнів білка цикліну D1 лікопіном, лікопін-індуковане затримання прогресування за допомогою фаз G1

та S, індукція затримання клітинного циклу у фазі G1 у нормальних фібробластах людини β -каротином), Wnt/ β – катеніновий шлях (гальмування лікопіном) і запальні цитокіни (гальмівна дія на NF- κ B тощо).

5.5. Загальна характеристика та метаболізм вітаміну D

Вітамін D – це жиророзчинний секостерол, необхідний для формування кісток і підтримання гомеостазу кальцію. Активна форма вітаміну D, кальцитріол, є стероїдним гормоном, який відіграє важливу роль у різноманітних біологічних діях, зокрема регуляції клітинного росту та клітинного циклу, клітинній диференціації, апоптозі, імунній модуляції та інтеграції гормональних і клітинних сигнальних шляхів. Нещодавно вітамін D був охарактеризований як антиоксидант.

Обидві форми вітаміну D (тобто D₂ і D₃) у системі кровообігу зв'язуються з α 1-глобуліном плазми (D-зв'язувальний білок), який потім перетворюється в печінці ферментом 25-гідроксилазою (CYP2R1) на 25-гідрокси вітамін D (25(OH)D або кальцидіол). Кальцидіол ферментативно перетворюється в нирках в активну форму 1,25(OH)2D₃ (кальцитріол) за допомогою 25(OH)D 1 α -гідроксилази (CYP27B1), білка цитохрому P450. Ця активна форма вітаміну потім транспортується кров'ю до тканин, які цього потребують. Наявність екстраренальної 1 α -OHase дозволяє 1,25(OH)2D, що утворюється так, діяти як паракринному або аутокринному гормону. Інший компонент цитохрому P450, 24-гідроксилаза (CYP24A1), бере участь у розпаді вітаміну D за допомогою гідроксилювання 25(OH)D та 1,25(OH)2D до їхніх гідроксильованих похідних.

Кальцитріол є плейотропним гормоном із кількома регуляторними ефектами. Традиційно дефіцит вітаміну D

пов'язують із порушенням усмоктування кальцію в кишечнику та формуванням кісток (рахіт у дітей, остеомаліяція в дорослих). Проте було запропоновано кілька інших ролей дефіциту вітаміну Д, зокрема підвищений ризик розвитку раку товстої кишки та, можливо, інших неоплазій, аутоімунних розладів (розсіяний склероз) і деякі інфекційні захворювання (туберкульоз). На клітинному рівні він може модулювати проліферацію, диференціацію та метаболізм і посилювати протипухлинну активність певних хіміотерапевтичних засобів залежно від типу клітини.

Низький рівень кальцію або фосфору в сироватці підвищують потребу в синтезі $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, який жорстко регулюється та стимулюється сироватковим паратиреоїдним гормоном, а циркулюючий фактор росту фібробластів (FGF) 23, що виробляється остеоцитами, пригнічує його синтез.

Низка чинників впливає на рівень кальцидіолу в організмі, зокрема расову приналежність, споживання вітаміну Д, перебування на сонці, ожиріння, вік і фізичну активність. Серед чинників, які змінюють клінічні наслідки дефіциту або недостатності вітаміну Д, є тривалість недостатності вітаміну Д, споживання кальцію з їжею та індивідуальна потреба в кальції. Дефіцит вітаміну Д викликає рахіт у дітей та остеопороз у дорослих і призводить до болючого захворювання кісток остеомаліяції. Ризик багатьох видів раку, серцево-судинних захворювань, ревматоїдного артриту та цукрового діабету 1-го типу також пов'язаний із дефіцитом вітаміну Д.

5.6. Геномна дія вітаміну D

VDR – це надродина ядерних рецепторів, яка бере участь у переданні сигналів $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у кальцієвому гомеостазі, контролі клітинного росту та диференціюван-

ня, клітинної адгезії та апоптозу. Він експресується щонайменше 38 типами клітин в організмі людини. За відсутності свого ліганду (тобто кальцитриолу) VDR переважно є в цитоплазмі. Після зв'язування ліганду VDR гетеродимеризується з RXR і переміщується до ядра, де зв'язується з елементом відповіді на вітамін D і регулює транскрипцію цільових генів 1,25(OH)2D3.

Вважають, що VDR має два сайти зв'язування ліганду, зокрема геномна кишеня (VDR-GP) та альтернативна кишеня (VDR-AP). VDR-GP бере участь у транскрипції генів, тоді як VDR-AP відповідає за швидкі реакції (рис. 5.4).

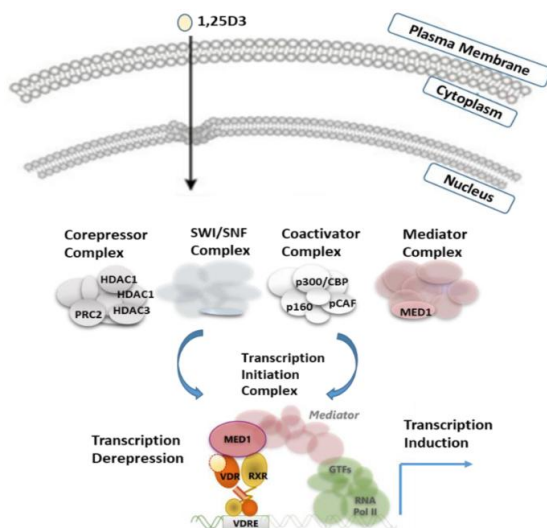


Рисунок 5.4 – Схематична модель регулювання VDR

Після зв'язування 1,25D₃ із VDR VDR транслокується в ядро, зв'язується як гетеродимер із RXR із ДНК і взаємодіє з різними корегуляторами, що призводить до активації транскрипції або полегшення конститутивної репресії.

Маючи великі острівці CpG у своїх промоторних ділянках, гени, що кодують VDR та ферменти CYP2R1, CYP27B1 і CYP24A1, можуть бути приглушені метилюванням ДНК. 1,25(OH)2D₃ має регуляторний вплив на гени, у яких відсутні сайти зв'язування VDR і демонструє посттрансляційні регуляторні ефекти генів за допомогою контролю експресії багатьох протеаз та інгібіторів протеаз.

1,25(OH)2D₃ індукує накопичення VDR і посилює ацетилювання гістону H4 у ділянках гена VDR людини. Димер VDR/RXR взаємодіє з коактиваторами транскрипції, такими як NAT, щоб регулювати транскрипцію. VDR має інгібувальний вплив на функцію NF-κB за допомогою передання сигналів SIRT1 і 1,25(OH)2D, що вказує на роль опосередкованого кальцитріолом деацетилювання NF-κB унаслідок його взаємодії із SIRT1. VDR і його ліганд також бере участь у регуляції припинення клітинного циклу за допомогою регуляції гена p21(waf1/cip1).

5.7. Регулювання імунної системи вітаміном D

Останнім часом можна спостерігати великий інтерес до імуномодулювальної ролі вітаміну D проти респіраторних патогенів, опортуністичних інфекцій і чинників навколишнього середовища.

Кальцитріол впливає на дозрівання та міграцію дендритних клітин і має толерогенну функцію. Кальцитріол також посилює імуноглобуліноподібний транскрипт 3 (інгібіторний рецептор, який модулює імунну відповідь), особливо на моноцитах.

Treg-клітини відіграють вирішальну роль в імунному гомеостазі. Forkhead box P3 (Foxp3) є фактором транскрипції, необхідним для розвитку клітин Treg, а також для виживання (рис. 5.5). Treg-клітини експресують корецептори T-клітин CD4 і CD25, які є компонентами рецептора IL-2. Експресія ядерного фактора транскрипції FoxP3 є важли-

вою властивістю, яка визначає природний розвиток і функцію Трег-клітин.

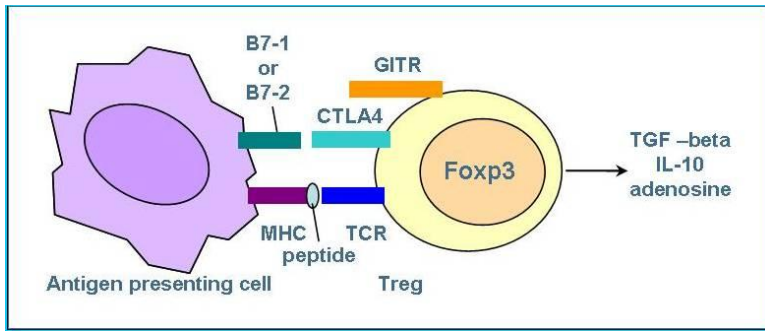


Рисунок 5.5 – Схема функціонування Трег-клітин

FoxP3 має вирішальне значення для підтримання пригнічення імунної системи. Природні мутації в гені FoxP3 можуть призвести до самореактивних лімфоцитів, які викликають рідкісну, але тяжку хворобу IPEX (порушення імунної регуляції, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплена) у людей.

Трег-клітини пригнічують активацію, проліферацію та продукцію цитокінів CD4⁺ Т-клітин і CD8⁺ Т-клітин, а також вважають, що вони пригнічують В-клітини та дендритні клітини. Tregs можуть виробляти розчинні месенджери, які мають супресивну функцію, зокрема TGF-бета, IL-10 та аденозин.

Існує *in vitro* доказ того, що кальцитріол посилює виробництво як IL-10(+), так і Foxp3(+)Трег-клітин за допомогою прямого зв'язування VDR із геном Foxp3, що є вирішальним для інгібіторних функцій Трег-клітин.

У дослідженні за участю ВІЛ-інфікованих суб'єктів, які отримували супресивну антиретровірусну терапію, приймання добавок вітаміну D у суб'єктів із дефіцитом вітаміну D спричиняв імунні зміни, що сприяли подовженню тривалості життя.

5.8. Проліферація: контроль клітинного циклу. Апоптоз. Вітамін D і хвороби

Сполуки вітаміну D беруть участь у зміні клітинної проліферації за допомогою багатьох механізмів, насамперед унаслідок впливу на прогресування клітинного циклу, апоптозу і диференціації. Пригнічення або активація генів транскрипції, що регулюють ріст клітин за допомогою VDR, опосередковується за допомогою прямих або непрямих механізмів, які містять взаємодію асоційованих генів.

Було доведено, що ріст первинних клітинних культур із нормальної простати та інших тканин пригнічується 1,25(OH)₂D і аналогами вітаміну D. Доведено, що завдяки зменшенню проліферації та сприянню диференціації кератиноцитів, кальцитріол покращує гіперпроліферативні захворювання шкіри та псоріаз. Секостероїди вітаміну D знижують експресію кількох чинників, що беруть участь у проліферації клітин, таких як рецептор епідермального фактора росту, протоонкоген c-myc і кератин. Антипроліферативний потенціал вітаміну D також пов'язаний із пригніченням експресії антиапоптичних білків у ракових клітинах і припиненням клітинного циклу.

Кальцитріол або його аналоги впливають на рівні проапоптотичних (bax, bak) та/або антиапоптотичних (Bcl-2, Bcl-XL) білків, регулюючи баланс у бік апоптозу, а не виживання клітин. Доведено, що лікування вітаміном D пригнічує швидкість апоптозу в клітинах периферичної крові у пацієнтів із системним червоним вовчаком. Властивість вітаміну D індукувати апоптоз призвела до розроблення аналогів вітаміну D як потенційних терапевтичних засобів для злоякісних пухлин.

У осіб з ожирінням, які мають ризик розвитку метаболічного синдрому та діабету відмічають тенденцію до зниження концентрації вітаміну D у крові. Кальцитріол і його метаболіти мають інгібувальний ефект щодо утво-

рення адипоцитів, також 1,25(OH)2D3 посилює диференціацію преадипоцитів людини. Повідомляють про сильний інгібувальний ефект кальцитріолу на відкладення жиру в зрілих фібробластах 3T3-L1, що свідчить про роль вітаміну D у стимулюванні метаболізму та боротьбі з ожирінням. Цей ефект кальцитріолу може бути пов'язаний із концентрацією НАД і діяльністю протеїнових і гістонових деацетилаз.

Вітамін D має модулювальний ефект на запальний процес, який спостерігають у разі ожиріння. Кальцитріол регулює експресію кількох генів, залучених до шляху синтезу простагландинів, наприклад, селективне інгібування циклооксигенази-2, що призводить до зниження їхньої продукції. Відомо, що простагландини (PGE2 і PGD2/PGJ2) сприяють ожирінню за допомогою інгібування ліполізу та індукції адипогенезу.

Оскільки активація шляхів запалення порушує нормальний метаболізм інсуліну та правильне передання сигналів, імовірно, що вітамін D може впливати на гомеостаз глюкози за допомогою модулювання запальної відповіді. Вітамін D проявляє протизапальну дію внаслідок пригнічення вивільнення цитокінів TNF- α та IL-6, одночасно посилюючи синтез протизапального цитокіну IL-10. Плазмові металпротеїнази (ММР) є запальним маркером, який бере участь у пошкодженні судин і розвитку стенокардії. ММР2 і ММР9 негативно асоціюються зі статусом вітаміну D. Унаслідок апоптозу β -клітин змінюється їхня функція внаслідок підвищення цитокінів у разі системного запалення, яке зазвичай трапляється в разі діабету, а також може безпосередньо викликати резистентність до інсуліну. Вітамін D зменшує вплив на системне запалення внаслідок взаємодії з компонентами експресії генів цитокінів. Зокрема в разі чутливості до інсуліну було доведено, що вітамін D може знижувати активацію NF- κ B (який відіграє регуляторну

роль для генів прозапальних цитокінів, залучених до резистентності до інсуліну).

Крім того, вітамін D може регулювати інсуліновий сигнальний каскад. На промоторі гена рецептора інсуліну людини (InR) було виявлено елемент відповіді на вітамін D. Установлено, що лікування 1,25-дигідроксивітаміном D₃ викликає підвищену транскрипцію гена InR, що призводить до покращання інсулінозалежного транспорту глюкози. Крім того, 1,25(OH)₂D₃ демонструє стимулювальний вплив на окислення глюкози або за допомогою активації транскрипції InR, або за допомогою прямого регулювання активності фосфатидилінозитол-3-кінази. Приймання добавок вітаміну D покращує глікемічний статус. Наявність VDR у скелетних м'язах, стимуляція експресії InR у клітинах кісткового мозку та активація вітаміном D рецепторів PPAR-γ є одним із прямих механізмів, за допомогою яких вітамін D може покращити дію інсуліну. Непряма роль кальцитріолу опосередкована за допомогою регуляції пулів внутрішньоклітинного та позаклітинного кальцію й контролю нормального надходження кальцію всередину мембран клітин.

6. НУТРИГЕНОМІЧНІ АСПЕКТИ ВІТАМІНІВ: ВОДРОЗЧИННІ ВІТАМІНИ

6.1. Загальна характеристика та метаболізм фолатів і кобаламінів

Фолієва кислота – це водорозчинний вітамін групи В, який міститься в харчових продуктах, зокрема свіжих зеленних листових овочах, цитрусових, пшеничному хлібі, бобових, печінці тощо. Він існує у відновленій формі (наприклад, 5-метилтетрагідрофолат [5-MTHF]), переважній формі в харчових продуктах і організмі людини. В організмі людини фолат не синтезується. Багато фолієвої кислоти (до 70 %) може бути втрачено в процесі варіння. Після вживання їжі фолієва кислота поглинається клітинами верхнього відділу тонкої кишки. Фолієва кислота може поглинатися безпосередньо, тоді як фолат має бути перетворений у його моноглутаматну форму за допомогою ферменту фолат-кон'югази (γ -глутамілгідролаза). Для того, щоб бути метаболічно активною, фолієва кислота спочатку має перетворитися на дигідрофолат, а на наступному етапі – на тетрагідрофолат за допомогою ферментативного відновлення, яке каталізується ферментом ДГФ-редуктази (ДГФР).

Потім ТГФ можна перетворити на біологічно активний 1-метилфолат за допомогою ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Це основний процес, необхідний для постачання 1-метилфолату для реакцій перенесення одного вуглецю, необхідних для синтезу пурину / піримідину під час збирання ДНК і РНК, для метилювання ДНК для синтезу SAM, який є основним донором метильної групи для більшості геномних і негеномних реакцій метилювання, а також для регулювання метаболізму гомоцистеїну (Hcy).

Метилентетрагідрофолатредуктаза є критично важливим ферментом для майже всіх біологічних процесів, залучених до метаболізму фолієвої кислоти та метіоніну (рис. 6.1).

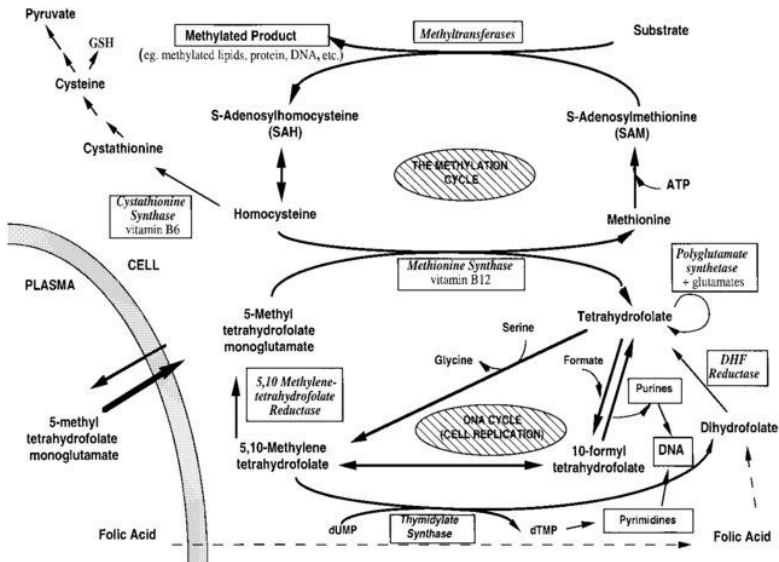


Рисунок 6.1 – Метаболічні шляхи фолату / фолієвої кислоти та функції в клітинах ссавців

У мозку ці реакції необхідні для синтезу нейромедіаторів (серотоніну, дофаміну, норадреналіну та ацетилхоліну), гормонів (мелатоніну), мембранних фосfolіпідів і мієліну, а також для епігенетичного контролю експресії генів. Фолієва кислота необхідна для здоров'я та розвитку людини, і її постійний дефіцит під час вагітності призводить до несприятливих наслідків розвитку плода, що впливає на здоров'я населення в усьому світі.

Вітамін B₁₂ – це загальна назва для групи сполук (інша назва кобаламіни) з подібними хімічними та біологічними характеристиками. Це водорозчинні вітаміни, що містять металеве кобальтове ядро. Вітамін B₁₂ синтезується

бактеріями й міститься переважно у м'ясі, яйцях і молочних продуктах. У рослинних джерелах зазвичай невелика кількість вітаміну В₁₂. Оскільки метіонінсинтаза, фермент, що каталізує перенесення метильної групи від 5-МТНФ до гомоцистеїну, у такий спосіб генеруючи метіонін (попередник SAM), потребує вітаміну В₁₂ як кофактор, цей вітамін також відіграє вирішальну роль у реакціях метилювання.

6.2. Наслідки дефіциту та токсичності фолієвої кислоти для здоров'я. Вітамін В₁₂: наслідки для здоров'я

Дефіцит фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ супроводжується зниженням активності метіонінсинтази, зниженням рівня SAM і підвищенням рівня гомоцистеїну та S-аденозилгомоцистеїну (потужного інгібітора метилтрансфераз), а також порушенням синтезу нуклеотидів, зокрема тимідину. Клітини кісткового мозку, що швидко діляться, такі як лейкоцити і тромбоцити, особливо чутливі до дефіциту фолієвої кислоти внаслідок порушення синтезу ДНК. Зважаючи на свою роль у синтезі ДНК, транскрипції, метилюванні та експресії генів, дефіцит фолієвої кислоти впливає на ріст, диференціювання, розвиток і відновлення мозку, особливо в ЦНС.

Дефіцит фолієвої кислоти та генетичні зміни метаболізму фолієвої кислоти пов'язують із такими захворюваннями, як мегалобластна анемія, хвороба Альцгеймера, тромбогенетичні та атерогенні захворювання судин, зокрема гіпертензія. Дефіцит фолієвої кислоти також відіграє певну роль в етіології синдрому Дауна, дефектів нервової трубки, ускладнень вагітності та чоловічого безпліддя, що робить його важливим чинником у репродуктивній фазі життєвого циклу. Крім того, кілька видів раку, зокрема рак товстої кишки, молочної залози, підшлункової залози, шлун-

ка, шийки матки, бронхів і крові, були пов'язані з нестачею фолієвої кислоти.

Високе споживання фолієвої кислоти пацієнтами з онкологічними та серцево-судинними захворюваннями може спричинити розвиток цих захворювань унаслідок порушення балансу одновуглецевого метаболізму. Також було продемонстровано позитивний зв'язок статусу фолієвої кислоти з ризиком розвитку раку молочної залози в пременопаузі та пухлин рецепторів естрогену або прогестерону.

Високе споживання фолієвої кислоти може мати антагоністичний ефект унаслідок накопичення дигідрофолату, оскільки він має інгібиторну дію на тимідилатсинтазу та MTHFR, завдяки чому високі концентрації фолієвої кислоти можуть пригнічувати утворення 5-метилтетрагідрофолату.

Низький рівень вітаміну B₁₂ призводить до гіпергомоцистеїнемії, яка пов'язана з клінічними захворюваннями, зокрема плацентарною васкулопатією, що впливає на ріст плоду. Дефіцит вітаміну B₁₂ також призводить до перніціозної мегалобластної анемії, яка характеризується такими симптомами, як нудота, діарея та гарячка з набряком та альбумінурією. У метаболізмі нервової тканини дефіцит вітаміну B₁₂ може спричинити аненцефалію. У патогенезі енцефалопатії спостерігається підвищення рівня гомоцистеїну і зниження тетрагідрофолату, а також вторинне підвищення гуанідиноацетату, що має нейротоксичний ефект. Дефіцит вітаміну B₁₂ також сприяє розвитку нейродегенеративних захворювань у плода унаслідок підвищення загального гомоцистеїну в плазмі крові. На сьогодні про побічні ефекти, спричинені високим споживанням вітаміну B₁₂, немає інформації.

6.3. Експресія генів. Профілактика раку

Сьогодні відомо, що фолієва кислота регулює епігенетичні та епігеномні механізми, залучені до затримання внутрішньоутробного розвитку, програмування плода та ембріофетального розвитку мозку. Фолієва кислота у формі 5-МТНФ бере участь у реметилюванні гомоцистеїну до метіоніну, який є попередником S-аденозилметіоніну, основного донора метильної групи для більшості біологічних реакцій метилювання, зокрема синтез ДНК. Метилювання генів у певних ділянках робить їх нетранскрибованими або вони транскрибуються зі зниженою швидкістю; у такий спосіб контролюється експресія генів і, зрештою, синтез білка. Дефіцит фолієвої кислоти може перешкоджати цій функції, пригнічуючи нормальне метилювання ДНК.

Гіпометилювання, очевидно, є вирішальною детермінантою раку, пов'язаною із хромосомною стабільністю та специфічними генами-мішенями. Дефіцит клітинного фолату, а також вітаміну В₁₂ призводить до аномального метилювання ДНК, точкових мутацій, розриву хромосом, збільшення частоти мікроядер, дефектної рекомбінації хромосом та анеуплоїдії.

МТНФР є основним ферментом у метаболізмі фолієвої кислоти, який бере участь у каталізі повторного перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату у 5-метилтетрагідрофолат. Фермент ТГФ-синтетаза перетворює 5,10-метилентетрагідрофолат в 10-формілтетрагідрофолат, який потім віддає формильну групу в положеннях С8 і С2 для синтезу пуринового кільця, за допомогою якого регенерується тетрагідрофолат. За умови дефіциту фолієвої кислоти ці реакції порушуються, що призводить до дволанцюгових розривів під час видалення урацилу та збільшення хромосомної нестабільності, механізму, який зазвичай може спровокувати канцерогенез. Кілька досліджень продемонстрували

захисну дію фолієвої кислоти за багатьох видів раку, зокрема раку молочної залози, простати, підшлункової залози та колоректального раку.

6.4. Фолієва кислота, кобаламіни та хвороби людини. Інсулінорезистентність та ожиріння. Окислювальний стрес, гіпертонія, ендотеліальна функція та серцево-судинні захворювання. Розвиток і функціонування центральної нервової системи

Відомо, що гіпергомоцистеїнемія призводить до пошкодження органів-мішеней і гіпертензії, і що додавання фолієвої кислоти може усунути ці побічні ефекти. Проте чіткого взаємозв'язку між дефіцитом фолієвої кислоти / гіпергомоцистеїнемією та інсулінорезистентністю не доведено. У 6-річному дослідженні вагітних жінок вища концентрація фолієвої кислоти в еритроцитах матері була пов'язана з ожирінням у нащадків і підвищеною резистентністю до інсуліну. Потомство матерів із високим вмістом фолієвої кислоти та низьким вмістом вітаміну В₁₂ було найбільш інсулінорезистентним.

Знижене споживання фолієвої кислоти з їжею призводить до низького рівня фолієвої кислоти в сироватці крові та гіпергомоцистеїнемії, що супроводжується толерантністю до глюкози, збільшенням накопичення жиру в печінці, окисного ураження тканин печінки, серця та нирок і підвищенням артеріального тиску. Гіпергомоцистеїнемія із супутніми підвищеними концентраціями асиметричного диметиларгініну та, як наслідок, підвищене виробництво прозапального прооксиданту пероксинітриду може відігравати роль у пошкодженні судин, викликаному дефіцитом фолієвої кислоти, і підвищеній резистентності до інсуліну.

Доповнення раціону матері фолієвою кислотою, вітаміном В₁₂, холіном або бетаїном збільшує метилювання ДНК гена агуті в нащадків, що призводить до низької екс-

пресії цього гена і, отже, запобігає ожирінню. Дослідження довели, що дефіцит вітаміну B_{12} пов'язаний зі зміною ліпідного профілю та метаболічним розладом, і було припущено, що це може бути результатом змін метилювання ДНК. Було визначено, що вітамін B_{12} відіграє вирішальну роль у біосинтезі холестерину за допомогою індукції експресії гена SREBP в адипоцитах людини та гіпометилювання ДНК, яке опосередковується обмеженою доступністю S-аденозилметіоніну.

Іншим важливим спостереженням були значні гіпометилювані ділянки у двох генах, що регулюють рівень холестерину, SREBF1 і рецепторі ліпопротеїнів низької щільності, у клітинах, культивованих у середовищі з низьким вмістом B_{12} або без нього порівняно з клітинами, культивованими в контрольному середовищі з високим вмістом B_{12} . Ці результати довели критичну роль вітаміну B_{12} у метаболізмі адипоцитів і підвищення гомоцистеїну й загального холестерину за умови дефіциту B_{12} .

Окислювальний стрес бере участь у патогенезі як гіпертензії, так і деяких метаболічних розладів, але механізми, що лежать в його основі, до кінця не з'ясовані. Серед імовірних механізмів щодо цього є індукція окислювального стресу за допомогою підвищення рівня гомоцистеїну і зниження активності антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза та глутатіонпероксидаза. Вважають, що дефіцит фолієвої кислоти, який супроводжується гіпергомоцистеїнемією, також корелює з гіпертензією внаслідок порушення ендотеліальної та судинної функції, зважаючи на порушення біодоступності тетрагідробіоптерину, важливого кофактора ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Основним механізмом впливу фолієвої кислоти на функцію ендотелію є зниження концентрації гомоцистеїну у плазмі внаслідок його реметилювання до метіоніну. Доведе-

но, що гіпертонія пов'язана з порушенням виробництва оксиду азоту й дисбалансом антиоксидантного статусу.

Гіпергомоцистеїнемія є самостійним чинником ризику серцево-судинних захворювань. Механізми, пов'язані із впливом високих доз добавок фолієвої кислоти на ендотеліальну дисфункцію, можуть бути пов'язані з функцією поглинання супероксидних аніонів фолієвої кислоти та посиленням виробництва оксиду азоту внаслідок індукції відповідної синтази.

Недостатній рівень фолієвої кислоти та V_{12} пов'язаний із порушенням синтезу ДНК і механізмів відновлення в нейронах. Підвищений апоптоз і загибель клітин були в клітинах гіпокампу, культивованих у середовищі з дефіцитом фолієвої кислоти. Можливим механізмом може бути неправильне включення урацилу та подальший порушений процес відновлення амілоїдних бета-пептидів, індукованих окислювальною модифікацією основ ДНК.

7. НУТРИГЕНОМІЧНІ АСПЕКТИ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ

7.1. *Механізми регуляції заліза. Функції заліза*

Залізо є найбільш поширеним і необхідним мікроелементом в організмі людини та більшості еукаріотичних клітин. Залізодефіцитна анемія є найпоширенішим у світі захворюванням, викликаним дефіцитом харчування, незважаючи на широку доступність продуктів, багатих залізом. Залізодефіцитна анемія здебільшого трапляється в дітей і вагітних жінок.

Загальний вміст заліза в організмі людини існує у двох основних пулах:

1) функціональне залізо, або гемове залізо, яке є важливою складовою транспорту кисню в гемоглобіні, накопичення кисню в міоглобіні та функції ферментів, що беруть участь в аеробному диханні (цитохроми) і передання сигналу (синтаза оксиду азоту й гуанілілциклаза);

2) залізо, що зберігається у феритині, гемосидерині та трансферині. Загальна кількість заліза в організмі здорових чоловіків становить 3,6 г, тоді як у жінок – приблизно 2,4 г. Кількість запасів заліза в дорослих жінок значно нижча, ніж у чоловіків. Обмін заліза піддається високому ступеню збереження; приблизно 90 % захоплюється для повторного використання у виробництві нових еритроцитів, а решта виводиться з калом (0,6 мг/день), сечею (0,1 мг/день) і потом (0,3 мг/день). Середня крововтрата під час менструального періоду становить приблизно 40 мл/цикл або 0,4–0,5 мг/добу (рис. 7.1).

Існує дві проблеми щодо харчового статусу заліза. Відомо, що дефіцит заліза, а також його надлишок збільшують пошкодження мітохондріальної ДНК і, як наслідок, мітохондріальну дисфункцію, що призводить до збільшення генерації реактивних АФК. Крім того, припускають, що підвищене виробництво АФК пов'язане з підвищеним ри-

зиком кількох фізіологічних розладів, зокрема хронічних захворювань і ризику раку.

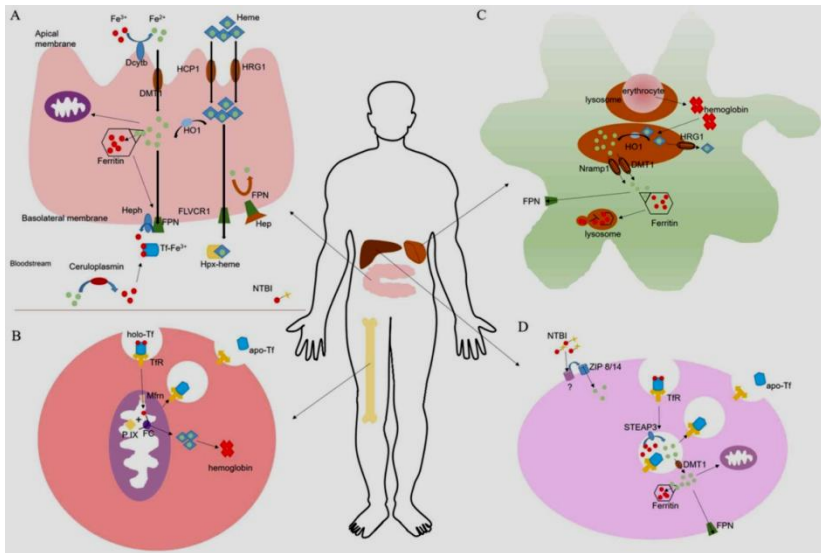


Рисунок 7.1 – Гомеостаз заліза в ентероциті дванадцятипалої кишки (А), еритроциті (В), макрофазі (В) і клітині тканини печінки (Г)

Механізм регуляції заліза можна визначити за такими етапами:

1. Після травлення гемове залізо із тваринних джерел потрапляє в цитозоль поглинальних клітин кишечника внаслідок утворення везикул навколо гема. Після ферментативного розщеплення Fe^{2+} видаляється з гема.

2. Негемове залізо, яке міститься переважно в рослинній їжі та деяких продуктах тваринного походження, відновлюється з Fe^{3+} до Fe^{2+} цитохромом дванадцятипалої кишки b (Dcytb), а потім поглинається за допомогою щіткової облямівки поглинальних клітин кишечника в енте-

роцитах дванадцятипалої кишки за допомогою транспортера двовалентного металу 1 (DMT1).

3. Вільні іони негемового заліза та гемового заліза поєднуються з апоферитином, утворюючи комплекси феритину, які переміщуються за допомогою клітини до базолатеральної мембрани для поглинання.

4. Остаточним етапом усмоктування, який є спільним для гемового й негемового заліза, є активне транспортування іонів заліза в кровообіг.

5. Активний транспорт іонів заліза з базолатеральної мембрани в кров контролюється феропортином, активність і стабільність якого регулюється печінковим гормоном, відомим як гепсидин.

6. Усмоктане залізо зв'язується з трансферином. Потім зв'язане з трансферином залізо циркулює в організмі та поглинається рецепторами трансферину в периферичних тканинах для зберігання або використання.

7. Рецептор 1 трансферину заліза (TfR1) на клітинній мембрані проникає в клітину за допомогою процесу ендоцитозу.

8. Комплекс трансферину заліза (відомий як holo-Tf) підкислюється в ендосомі для вивільнення Fe^{3+} .

9. Потім Apo-Tf вивільняється з TfR1 і повертається до клітинної мембрани для іншого циклу. Металоредуктаза, STEAP3 відновлює вивільнений Fe^{3+} до Fe^{2+} . Потім DMT1 або транзиторий рецепторний потенційний білок (TRPML1) транспортує Fe^{2+} у цитоплазму, де він потрапляє в окисно-відновний пул лабільного заліза.

Варто зазначити, що два регуляторних білки для заліза, а саме IRP1 і IRP2, регулюють клітинний баланс заліза посттранскрипційно.

Функції заліза полягають у такому:

– залізо бере участь у структурі органічних кофакторів, таких як гем і неорганічних кофакторів, таких як

залізо-сірчані кластери. Крім того, він сприяє металізуванню мононуклеарних і двозалізних ферментів, таких як метанмонооксигеназа (ММО), яка перетворює метан на метанол за допомогою діоксигену як окислювача;

- гем є кофактором, що містить іон Fe^{2+} і як простетична група зв'язується з білком гема ковалентно або нековалентно. Гемові білки, такі як гемоглобін і міоглобін, відіграють важливу роль у зберіганні та транспортуванні кисню у ссавців. Інші гемопротейни, зокрема цитохроми а, b і с, необхідні для функцій перенесення електронів;

- білки та ферменти з ядрами з негемового заліза широко розповсюджені в природі та виконують важливі функції: перенесення електронів, електрофільна активація гідроксильних груп, фіксація N_2 , регуляція експресії генів, залізовмісні простетичні групи беруть участь у різних реакціях з O_2 , а також у гідролізі;

- білки, що потребують заліза, переважно наявні в мітохондріях, цитозолі та ядрі. Стан заліза пов'язаний із більшістю основних метаболічних процесів, зокрема передаванням електронів, дозріванням рибосом, реплікацією / відновленням ДНК, контролем клітинного циклу, реакцією окислення та відновленням у клітині;

- залізо відіграє важливу роль як кофактор пероксидаз, таких як каталаза (головний антиоксидантний фермент), рибонуклеотидредуктаза (яка бере участь у синтезі та відновленні ДНК), мітохондріальні цитохроми (здійснюють окислення та відновлення), мієлопероксидази (бере участь у знищенні патогенів), три ДНК-полімерази (Pol α , Pol δ і Pol ϵ) і ДНК-гелікази (беруть участь у збереженні стабільності геному та генетично пов'язані із захворюваннями);

- гем і гемопротейни як залізовмісні органічні кофактори беруть участь у контролі експресії регуляторів клітинного циклу та росту клітин у ссавців;

- залізо є важливим мікроелементом для контролю різноманітних клітинних процесів, зокрема проліферації, синтезу / відновлення ДНК і мітохондріального транспорту електронів;
- залізо відіграє важливу роль у регулюванні функції ДНК і білків, що модифікують гістони;
- ферменти з Fe^{2+} і 2-оксоглутарат (2OG)-залежним діоксигеназним доменом модулюють стабільність фактора транскрипції та мають коактиваторну функцію.

7.2. Залізо й генна нестабільність. Геномний вплив заліза на метаболізм

Підтримання стабільності геному має велике значення, оскільки нестабільність ядерного геному та мітохондріального геному є основним чинником широкого спектра захворювань людини, таких як рак і старіння. Існує кілька чинників, зокрема радіація, хімічні агенти, дефіцит або надлишок поживних речовин і мітохондріальна дисфункція, які порушують цілісність геному внаслідок надмірного виробництва АФК і викликають захворювання людини.

Залізо відіграє головну роль у таких процесах, як антиоксидантний захист за допомогою експресії гена CAT (кодує пероксидазу), відновлення спотворень ДНК в експресії гена FancJ (кодує геліказу) і відновлення ДНК та вирізання основи з використанням експресії гена ERCC2 (кодує геліказу), NTHL1 (кодує ендонуклеазу) і MUTYH (кодує глікозилазу).

Надлишок заліза створює опосередкований ним окислювальний стрес, точкові мутації, одноланцюгові й подвійні розриви ДНК, порушення мтДНК і дихальної дисфункції мітохондрій, а також генетичні та епігенетичні зміни, зокрема модифікацію ДНК і гістонів і ремоделювання хроматину. Зрештою це може призвести до геномної нестабільності та значного збільшення ризику раку, а також

інших захворювань, пов'язаних з окислювальним стресом, таких як ішемічна хвороба серця. Хронічне вживання надмірних доз заліза, алкоголізм, спадкове аутосомно-рецесивне захворювання крові (наприклад, таласемія) та/або використання переливання крові є основними причинами накопичення заліза.

З іншого боку, відомо, що дефіцит мікроелементів у харчуванні, зокрема й заліза, є можливою причиною пошкодження ДНК та підвищення ризику раку. Установлено, що навіть за відсутності залізодефіцитної анемії, наприклад, зниження рівня заліза (без порушень функції та транспортування заліза) має тенденцію пошкоджувати цілісність геному та підвищувати ризик раку за допомогою кількох механізмів.

Залізо є важливим кофактором для ферментів, які виконують основні функції у фізіології людини. Дефіцит заліза може призвести до кількох патологічних наслідків, зокрема порушення розвитку мозку, когнітивних порушень, депресії імунної системи та зниження працездатності. Дефіцит заліза збільшує окислювальний стрес і знижує антиоксидантну здатність, що становить ризик розвитку патологій, пов'язаних з окислювальним стресом, таких як рак, старіння та більшість нейродегенеративних захворювань. Дефіцит заліза може впливати на ланцюг транспортування електронів і зменшувати кількість білкових комплексів, які переносять електрони.

Залізо як важлива частина цитохром-С-оксидази відіграє значну роль в апоптотичному каскаді. Тому дефіцит заліза призводить до зниження швидкості апоптозу. Крім того, він може впливати на функцію інших мітохондріальних цитохромних ферментів, таких як P450, які беруть участь у детоксикації ксенобіотиків і хімічних препаратів.

Підтверджено геномний вплив заліза на експресію генів, відповідальних за метаболізм глюкози, ліпідів і біл-

ків. Дефіцит заліза призводить до зниження рівня холестерину потенційно внаслідок підвищеної експресії генів *Сур51* (цитохром P-450 підродина 51) і *Сур7a1*, які є головними факторами в метаболізмі холестеролу. У відповідь *SREBP2*, фактор транскрипції, який посилює експресію ферментів біосинтезу холестеролу, активується, у такий спосіб збільшуючи експресію генів, що кодують ферменти біосинтезу цього стероїду.

7.3. Залізо й рак. Залізо і старіння

Велика кількість досліджень довела, що порушення гомеостазу заліза є одним із маркерів раку. Оскільки метаболізм і швидкість проліферації пухлинних клітин зазвичай вищі, ніж у нормальних клітин, тому їхня потреба в залізі також значно вища, ніж у нормальних клітин, що призводить до надмірного окислювального стресу; однак пухлинні клітини можуть здійснювати супутню регуляцію антиоксидантного захисту для виживання, наприклад, активувати антиоксидантні фактори транскрипції та сприяти експресії різних генів антиоксидантів. І, навпаки, оскільки пухлинні клітини сильно залежать від заліза для свого росту / проліферації, вони більш чутливі до зниження концентрації заліза, ніж нормальні клітини. Цей дисбаланс у разі раку переважно проявляється як посилений метаболізм цього мікроелементу.

Популяційні дослідження вивчали взаємозв'язок між споживанням заліза та/або запасами заліза й ризиком раку в людини. Багато, але не всі дослідження відзначали зв'язок між високим вмістом заліза та раком. На початку дослідження споживання заліза продемонстрували значне підвищення трансферину (частка трансферину в крові, яка зв'язана із залізом) у чоловіків, у яких згодом розвинувся рак, порівняно з тими, хто не захворів.

Більш пізні метааналізи, які вивчають зв'язок між біомаркерами рівня заліза та ризиком конкретних видів раку, доводять, що зв'язок між залізом і раком може бути специфічним для типу раку: у метааналізі 27 досліджень жінок із раком молочної залози було виявлено збільшення відносного ризику раку молочної залози між найвищим і найнижчим рівнями заліза. Метааналіз гепатоцелюлярної карциноми у схожий спосіб виявив зв'язок між високим вмістом феритину та високим вмістом заліза в сироватці крові й первинним ризиком раку печінки, і приблизно 75 % досліджень колоректальної неоплазії підтвердили зв'язок між підвищеним споживанням заліза або збільшенням запасів заліза з підвищеним ризиком цього типу раку.

Зв'язок між споживанням заліза з їжею та ризиком розвитку раку також досліджували за допомогою опитувальників. Наприклад, у великому дослідженні понад 500 000 учасників із 8-річним спостереженням люди з найвищим рівнем споживання червоного м'яса продемонстрували значно підвищений ризик кількох злоякісних новоутворень: рак стравоходу, колоректальний рак, рак печінки та рак легень. Однак споживання червоного м'яса не було пов'язано з раком шлунка, раком сечового міхура, лейкемією, лімфомою, меланомою, раком молочної залози або простати. Загалом найбільш послідовний зв'язок між споживанням червоного м'яса та колоректальним раком.

Старіння – це природний життєвий процес, за якого фізіологічні функції різних систем, органів і тканин знижуються внаслідок процесу старіння, на який впливають генетичні чинники та чинники навколишнього середовища. Останніми роками люди приділяють більше уваги ролі іонів заліза в старінні. Залізо є перехідним металом із двома основними біологічними ступенями окислення, а також є основним проміжним продуктом для виробництва активного кисню. Надмірне накопичення іонів заліза в клітинах,

які старіють, утворює надлишок активних форм кисню, що може призвести до пошкодження ДНК і пригнічення її функції відновлення, згодом прискорюючи процес старіння, який визначено як залізотворення.

Старіння та пов'язані з ним психічні розлади й когнітивні порушення, такі як хвороба Паркінсона та хвороба Альцгеймера, асоційовані зі зміною цілісності ДНК та експресії генів. Змінена цілісність ДНК і експресія генів можуть бути результатом окислювального стресу внаслідок дефіциту або надлишку поживних речовин, зокрема й заліза. Установлений зв'язок між накопиченням заліза та як старінням, так і нейродегенеративними розладами, такими як хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона.

Незважаючи на те, що залізо є важливим елементом, його вільна форма сприяє виробленню вільних радикалів і підвищенню окислювального стресу, який пов'язаний із кількома розладами. Дієта, збагачена залізом, пов'язана зі збільшенням гематокриту, сироваткового заліза, гамма-глутамілтрансферази, концентрації заліза та окислювальним стресом у більшості тканин. Підвищена концентрація заліза в раціоні пов'язана із прискореним процесом старіння внаслідок посилення окислювального стресу, тоді як обмеження заліза призводять до зворотних результатів.

Залізо може брати участь в утворенні АФК у клітинах, що в кінцевому підсумку призводить до цитотоксичності. Fe^{2+} і перекис водню в організмі можуть окислювати різні субстрати й викликати біологічні пошкодження, одночасно продукуючи гідроксильні радикали й високий ступінь окислення заліза. Ця реакція називається реакцією Фентона (рис. 7.2).

Здатність заліза обмінюватися окремими електронами з багатьма субстратами може призвести до утворення АФК, окисного стресу, перекисного окислення ліпідів і пошкодження ДНК.

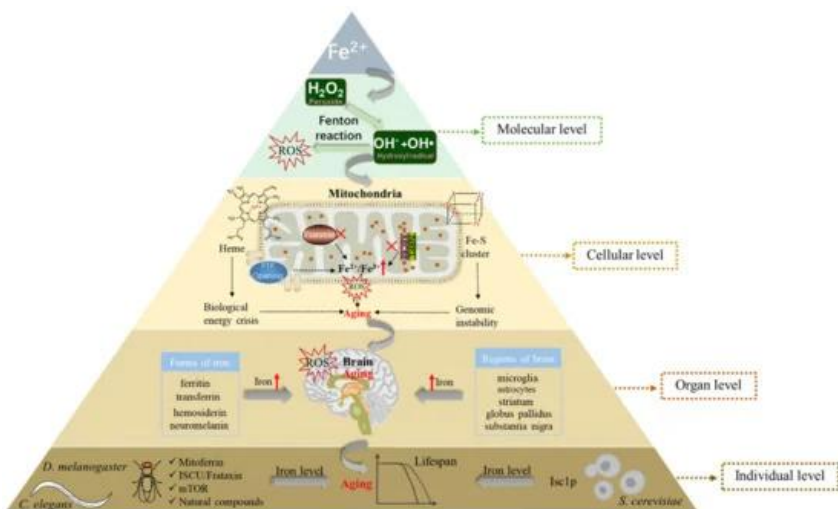


Рисунок 7.2 – Зв’язок між залізом і старінням на молекулярному, клітинному, органному та індивідуальному рівнях

Ці результати призведуть до нестабільності геному та дефектів репарації ДНК, що зрештою пошкоджує життєздатність клітини та сприяє запрограмованій загибелі клітин. Крім того, залізо та залізовмісні комплекси (такі як гем або залізо-сірчані кластери) також необхідні для ферментів, що продукують АФК. Вміст заліза в організмі особливо важливий для підтримання рівня АФК у клітинах.

Мітохондрії є активними учасниками та механічно пов’язані з унікальною біологією старіння. Вільнорадикальна теорія старіння припускає, що причиною старіння є вироблення АФК на рівні мітохондрій, що з часом викликає значні мітохондріальні та клітинні дисфункції. Недавні дослідження на дріжджах і ссавцях довели, що вміст заліза в мітохондріях збільшується з віком, особливо під час клітинного стресу, що може бути потенційною причиною ві-

кової мітохондріальної дисфункції. Мітохондріальна дисфункція під час старіння проявляється множинними дефектами біосинтезу гема та залізо-сірчаних кластерів у мітохондріях із віком, що може призвести до енергетичної кризи організмів і нестабільності геномів.

З одного боку, під час процесу старіння фіброblastів людини дефіцит гема може вибірково знижувати експресію та активність цитохром С-оксидази (комплекс IV в ланцюзі транспорту електронів мітохондрій). Віковий дефіцит гема призводить до порушення виробництва мітохондріальної енергії за допомогою інгібування комплексу IV. З іншого боку, було встановлено, що існує зв'язок між дефектом біосинтезу залізо-сірчаних кластерів і віковою геномною нестабільністю дріжджів. Клітини дріжджів утрачають мітохондріальну ДНК разом зі старінням, що руйнує стабільність геному та призводить до зниження потенціалу мітохондріальної мембрани, що, зрештою, призводить до мітохондріальної дисфункції. У старих м'язах порушується клітинний і мітохондріальний гомеостаз заліза, що відображається в змінених рівнях мітоферину та фратаксину, це може сприяти втраті стабільності мтДНК.

7.4. Цинк і геном. Значення цинку для імунної / запальної системи. Цинк і стабільність генів

Цинк (Zn) – важливий мікроелемент, необхідний для оптимального здоров'я для організму людини завдяки його участі у структурі або функції низки макромолекул. Zn є вирішальним фактором для більш ніж 300 різних ферментативних реакцій, відповідальних за багато клітинних процесів, зокрема ріст і розвиток, імунну функцію та антиоксидантну відповідь. Крім того, цинк у великій кількості міститься в клітинному ядрі, де він забезпечує зберігання, синтез і підтримання хроматину, а також бере участь у

транскрипції, реплікації, процесі експресії генів, репарації ДНК і забезпеченні генетичної стабільності.

Зважаючи на той факт, що приблизно 25 % загальної кількості клітинного цинку локалізовано в ядрі, не дивно, що він відіграє вирішальну роль у підтриманні генетичної стабільності та регуляції експресії генів.

Білки цинкового пальця, які беруть участь у реплікації ДНК і синтезі білка, мають вирішальне значення для різних процесів, зокрема клітинної проліферації, клітинної диференціації, припинення клітинного росту, клітинного поділу, передання сигналу, виробництва фактора росту, виробництва хемокінів і експресії надродина ядерних рецепторів, а також активації ядерного фактора транскрипції. Важливо зазначити, що цинк, незалежно від білків цинкового пальця, може впливати на експресію різноманітних генів, відповідальних за контроль метаболізму, окисного стресу та запальної / імунної відповіді за допомогою різних механізмів (рис. 7.3).

Основну причину, чому дефіцит Zn викликає порушення імунної функції, частково можна пояснити інволюцією тимуса, спричиненою посиленням апоптозу попередників лімфоцитів, а також зниженням активності тимуліну, Zn-залежного гормону, необхідного для диференціювання, дозрівання та функціонування Т-клітин. Пригнічення клітинного та гуморального імунітету, викликане дефіцитом цинку, супроводжується значною втратою пре-Т-клітин і зниженням кількості зрілих Т-клітин у циркуляції.

Дефіцит цинку пов'язаний зі зниженою проліферацією Т-клітин за умови стимуляції мітогеном, зниженням кількості CD8⁺ цитотоксичних Т-клітин і дисфункцією CD4⁺ хелперних Т-клітин. Ці зміни можуть призвести до дисбалансу секреції цитокінів Th1/Th2, що відображається у зменшенні продукції IFN- γ , IL-2 і TNF- α та підвищенні продукції IL-6 клітинами Th2 і макрофагами.

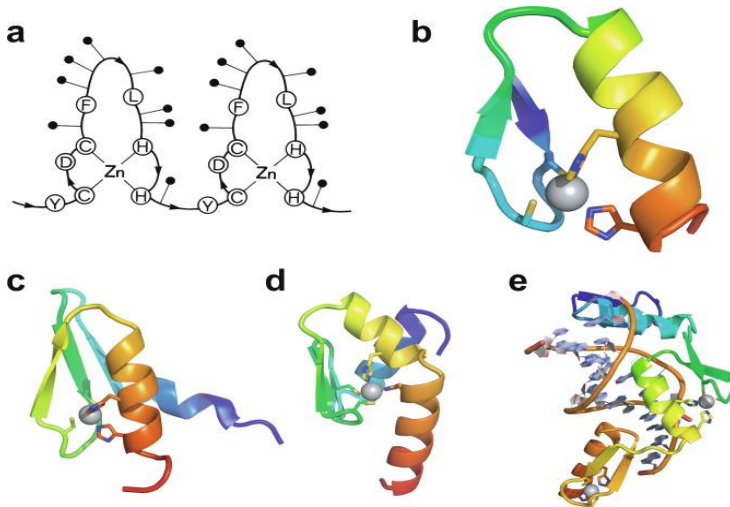


Рисунок 7.3 – Цинкові пальцеві структури:

- а) схема структурної організації цинкових пальців;
- б) ЯМР-структура цинкового пальця з білка Xfin (також із Xeporus);
- в) ЯМР структура цинкового пальця дріжджового фактора транскрипції SWI5;
- д) ЯМР-структура цинкового пальця 1 із протеїну Xeporus Zfa (PDB 1zu1);
- е) рентгенівська кристалічна структура трьох цинкових пальців транскрипційного фактора Zif268, зв'язаного з їхньою родинною послідовністю ДНК

Дослідження *in vitro* довели, що добавки цинку можуть модулювати адаптивну імунну функцію за допомогою опосередкованої цитокінами активації Т-клітин. Навпаки, токсичні рівні Zn, як виявилось, безпосередньо пригнічують функцію Т-клітин унаслідок зниження ІЛ-1-залежної стимуляції Т-клітин, викликаній інгібуванням кінази-1, асоційованої з рецептором інтерлейкіну-1.

Дослідження на тваринах і людях довели, що Zn значно впливає на передання сигналу для функцій імунних клітин. Крім того, він відіграє важливу роль у належному

функціонуванні як вродженого, так і адаптивного імунітету, а також оптимальної запальної / імунної відповіді.

Унаслідок запобігання фосфорилуванню та деградації інгібітора білків, які зазвичай затримують Zn-регульовані фактори транскрипції NF-κB у цитоплазмі, Zn впливає на їхню транслокацію. Це пояснює участь дефіциту Zn у хронічному запаленні, яке наявне в людей похилого віку. Навпаки, більшість генів, що кодують цитокіни, є поліморфними і стосуються атеросклерозу та діабету 2-го типу. Отже, в осіб, генетично сприйнятливих до порушення регуляції запальної / імунної відповіді, метаболізм цинку потенційно відіграє головну роль у частоті подій, характерних для хронічних і вікових захворювань.

За умови дефіциту цинку підвищується експресія генів, що кодують прозапальні цитокіни (IL-6, TNF-α) і хемокіни (CXCL3). Тим часом експресія рецептора, активованого проліфератором пероксисом (PPAR), особливо PPAR-α, знижується. PPAR-α знижує експресію гена запальної відповіді залежно від Zn-регульованого фактора транскрипції NF-κB. Загалом білки цинкового пальця беруть участь у підтриманні балансу Th1/Th2 за допомогою опосередкування переходу сигналу від рецепторів цитокінів до відповідальних генів.

Як кофактор багатьох ферментів Zn є важливою складовою білків Zn-пальців і необхідний для клітинного метаболізму та стабільності геному. Збіднені Zn клітини мають порушені механізми відновлення ДНК і, отже, підвищену швидкість її пошкодження. Існує багато Zn-залежних білків, які беруть участь в антиоксидантній реакції та реакції на пошкодження ДНК (рис. 7.4). Наприклад, білки з антиоксидантною активністю, такі як Cu/Zn супероксиддисмутази видаляють супероксидний аніон.

Металотіонеїни (MT) – це Zn-вмісні білки, які поглинають гідроксильні радикали. Реакція на відновлення

та/або пошкодження ДНК також може бути опосередкована такими білками, що містять Zn, як полі(АДФ-рибоза)-полімераза (PARP). Вона розпізнає та зв'язується з одноланцюговими розривами ДНК під час репарації основи. Оксогуанінглікозилаза (OGG)-1 під час видалення азотистої основи розпізнає та видаляє 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин. Пуринова / апіримідинова ендонуклеаза (APE) – це ендонуклеаза, яка розщеплює пошкоджені ділянки в ДНК.

Білок-активатор (AP)-1 бере участь у контролі стресових реакцій, клітинної проліферації та апоптозу. Ядерний фактор (NF)κB відповідає за контроль реакції на окислювальний стрес, клітинну проліферацію та апоптоз. Нарешті, деякі Zn-білки демонструють функції апоптозу та відновлення ДНК, такі як p53, який за допомогою індукції припинення G1 дає можливість клітині індукувати процеси відновлення ДНК, а також координує події, що призводять до належного відновлення ДНК.

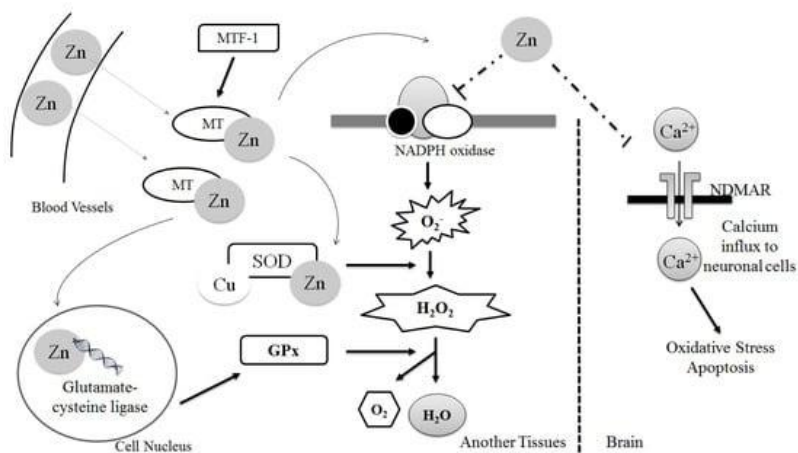


Рисунок 7.4 – Участь цинку в антиоксидантних механізмах

Вважають, що Zn підвищує антиоксидантну здатність, можливо, за допомогою активації цинкових сенсорних факторів транскрипції, які беруть участь в експресії кількох білків, а саме металотіонеїнів, метіонінсульфоксидоредуктази, білків теплового шоку, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, оксогуанінглікозилази тощо. Було доведено, що Zn може як прямо, так і опосередковано посилювати регуляцію цих генів.

Zn також може брати участь в активності ферменту бетаїн-гомоцистеїн метилтрансферази, який, зі свого боку, опосередковує реакції метилювання в циклі «фолат-метіонін».

Виявилось, що дефіцит Zn знижує здатність факторів транскрипції p53, NFκB і AP1 зв'язуватися з цільовою послідовністю ДНК. Раніше було доведено, що низький внутрішньоклітинний статус Zn індукував окисне пошкодження ДНК і дефекти зв'язування ДНК p53, NFκB і AP1 і впливав на відновлення ДНК у клітинній лінії гліоми шурів.

7.5. Роль цинку в епігенетиці, апоптозі, переданні сигналів

Усе більше доказів свідчить про те, що Zn і Zn-залежні білки є важливими чинниками, які сприяють декільком шляхам, пов'язаним з епігенетичною регуляцією та модифікаціями.

На підставі аналізу структури хроматину, збільшення виробництва інтерлейкіну (IL)-1β і фактора некрозу пухлини (TNF)-α у клітинах HL-60 у відповідь на дефіцит Zn можна пояснити підвищеною доступністю IL-1β- і TNF-α-промоторів у Zn-дефіцитних клітинах. Крім того, дефіцит Zn може призвести до підвищення рівнів нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН), які продукуються оксидазою АФК, що призводить до фосфорилування p38 мітоген-

активованої протеїнкінази. Активність мітоген-активованої протеїнкінази є важливою для посттранскрипційної модифікації в процесі синтезу IL-1 β і TNF- α . Отже, дефіцит Zn змінює експресію IL-1 β і TNF- α за допомогою епігенетичних та окислювально-відновних механізмів.

Дані експериментальних досліджень свідчать про роль Zn у регуляції мейотичного клітинного циклу та овуляції. Дослідження з використанням Zn-дефіцитної дієти протягом 3–5 днів перед овуляцією довело значне порушення метилювання хроматину ооцитів і передімплантаційного розвитку внаслідок індукції транскрипції повторюваних елементів і пригнічення виробництва мРНК Gdf9, Zp3, Figla, Igf2 і H19, а також триметилювання гістону H3K4. Крім того, загальне метилювання ДНК зменшилося в Zn-дефіцитних ооцитах.

Є припущення, що внутрішньоутробний дефіцит Zn може спричинити серію епігенетичних змін плода, що призведе до захворювання дітей, особливо у країнах, що розвиваються.

Підвищена концентрація Zn у нейронах асоціюється зі збільшенням деацетилювання, метилювання та фосфорилювання в поєднанні зі зниженням ацетилювання H3. Ці зміни значною мірою пов'язані з процесом апоптозу, що оцінюють за зниженим виробленням Bcl-2 (антиапоптозного маркера) і підвищеним рівнем каспази-3 (апоптозний маркер), а також за аналізом життєздатності клітин. Водночас докозагексаєнова кислота (ДНА) стабілізувала дисбаланс ацетилювання, що зумовлює її позитивний вплив за нейродегенеративних захворювань. Отже, модифікація гістонів змінювалася у відповідь на застосування цинку та ДНА і призвела до епігенетичної регуляції експресії генів нейронних клітин. Метаболізм цинку та докозагексаєнової кислоти частково залежав один від одного.

Цинк відіграє вирішальну роль у багатьох типах апоптозу за допомогою активації шляху p53. Дефіцит Zn може збільшити апоптоз клітин внаслідок пригнічення експресії МТ, що призводить до посиленого виробництва активних форм кисню, порушення функції мітохондрій і пригнічення активності цитохром С-оксидази. Згідно з деякими дослідженнями дефіцит Zn індукує апоптоз клітин-попередників нейронів унаслідок транслокації фосфорильованого p53 у мітохондрії. Це призводить до надмірної експресії проапоптозного мітохондріального білка й порушення цілісності мітохондріальної мембрани, що, зі свого боку, індукує вивільнення фактора індукції апоптозу (AIF) з мітохондрій і його транслокації до ядра. Ці події супроводжуються збільшенням утворення АФК після 24 годин дефіциту Zn.

Дефіцит Zn може індукувати апоптоз за допомогою активації каспаз. Потім активовані каспази спрямовуються на білки ядерної структури, ламіни та поліАДФ-рибополімерази і розщеплюють їх. Нещодавнє дослідження довело, що Zn у концентраціях у діапазоні 33,7–75 мкМ індукує апоптоз клітин меланоми людини за допомогою підвищення внутрішньоклітинних рівнів АФК, це призводить до активації білків-лігандів p53 і FAS.

Захисний ефект цинку проти спричиненого діабетом остеопорозу також можна пояснити його роллю в запобіганні апоптозу клітин індукованого кінцевими продуктами прогресуючого глікування. Запропоновані механізми містять у собі зниження виробництва АФК, інгібування активації каспаз, а також інгібування вивільнення цитохрому з мітохондрій, а також за допомогою сигнальних шляхів мітоген-активованої протеїнкінази / позаклітинної сигнально-регульованої кінази та фосфоінозитид-3-кінази.

Існує кілька генетично детермінованих мереж і функціональних головних шляхів, які реагують на статус Zn. Серед них метаболізм триптофану, передання сигналів ей-

козаноїдів, передавання сигналів р38 мітоген-активованої протеїнкінази, передавання сигналів інтегрину, метаболізм пуринів, передавання сигналів рецепторів, зв'язаних із G-білком і протеїнкіназою C і, що найбільш важливо, рецептора, активованого проліфератором пероксисом (PPAR).

У контексті цинкозалежної регуляції мережі генів МТ відіграють вирішальну роль у внутрішньоклітинному гомеостазі цинку. Фактор транскрипції, що реагує на метал (MTF-1), який є сенсорним транскрипційним фактором Zn, спочатку зв'язується з промоторними елементами гена, що сприймає цинк (MRE), а згодом індукуює експресію МТ-I і МТ-II (найвідоміші ізоформи МТ). Отже, MTF-1 має велике значення для регуляції експресії цільових запальних генів Zn, зокрема IL-6, TNF- α , RANTES, IL-8, MCP-1, PPAR- α і PPAR- γ . Отже, взаємодія цинк-МТ-ген відіграє головну роль у контролі запалення та тривалості життя.

7.6. Цинк і метаболізм. Роль цинку в розвитку хвороб

Цинк як мікроелемент необхідний для контролю метаболізму різними способами. Дефіцит цинку в їжі, так само, як і перевантаження може посилювати регуляцію двох генів, які беруть участь у метаболізмі глутаміну: глутамінази та трансглутамінази. Дефіцит і надлишок цинку змінюють експресію кількох генів, відповідальних за процеси транскрипції та трансляції. Перевантаження цинком посилює регуляцію ферментів (за винятком білка цинкового пальця), залучених до реплікації та транскрипції ДНК, тоді як дефіцит значно знижує експресію ДНК-полімерази та фактора транскрипції, які є позитивними регуляторами. Репресори транскрипції та регулятори елонгації транскрипції (негативні регулятори) були активовані у відповідь на дефіцит Zn.

Перевантаження харчовим цинком знижує рівень експресії серин-треонін-кінази, що призводить до значних змін у певному сигнальному шляху завдяки його ролі в сигнальних каскадах, залучених у білковий метаболізм і клітинну сигналізацію.

Зважаючи на широкий спектр його життєво важливих функцій, не дивно, що дефіцит цинку часто супроводжується декількома ознаками та симптомами, що стосуються шкіри, імунної відповіді, росту, апетиту та статевих залоз. Оскільки Zn необхідний для синтезу ДНК і білка, а також для поділу клітин, затримання росту часто є наслідком дефіциту цього мікроелемента.

Статус цинку змінюється за патофізіологічних умов, таких як захворювання, що характеризуються підвищеним окислювальним стресом. Зокрема в людей з ожирінням можна спостерігати дефіцит цинку, що посилює окислювальний стрес, наявний за цього захворювання. У людей з ожирінням виявили високі концентрації малонового діальдегіду, біомаркера перекисного окислення ліпідів порівняно з контрольною групою. У зв'язку з цим результати довели, що низькі рівні глутатіону та зниження активності супероксиддисмутази можуть бути наслідком дефіциту цинку, наявного в досліджуваних пацієнтів.

Хронічна гіперглікемія в разі цукрового діабету 2-го типу була пов'язана з перекисним окисленням ліпідів і окисним пошкодженням клітин. Водночас спостерігали знижені концентрації цинку в плазмі хворих на діабет 2-го типу. Імовірно, це пов'язано з підвищеною втратою цього мінералу із сечею внаслідок гіперглікемії та поліурії.

Дефіцит цинку також може бути виявлено за хронічного захворювання нирок, що можна пояснити зниженим споживанням їжі та всмоктуванням мінералу в кишечнику, взаємодією з кальцієм і залізом, збільшенням втрати мінералів під час діалізу. За цього захворювання цинк

зв'язується з білками, модифікованими уремією, такими як альбумін, у такий спосіб посилюючи його дефіцит. Зниження концентрації цинку в пацієнтів із хронічною хворобою нирок корелює зі зниженням активності ферменту супероксиддисмутази та порушенням антиоксидантного захисту.

Регуляція позаклітинних концентрацій цинку також надзвичайно важлива для підтримання гомеостазу нейронної мережі, оскільки цей мінерал відіграє важливу роль як у фізіології, так і в патофізіології мозку. У синапсах основний пул цинку міститься в пресинаптичних везикулах, де вільний цинк вивільняється разом із глутаматом під час нейронної активності та пригнічує N-метил-d-аспартат-рецептори в синаптичній щілині. Інгібування N-метил-d-аспартат-рецепторів зменшує вивільнення субстанції P нейронними клітинами, захищаючи організм від окисного стресу.

Проте антиоксиданти та антиканцерогенні механізми, пов'язані з гомеостазом цинку, відіграють гальмівну роль у зростанні неопластичних клітин. Цинк діє на захист від геномної нестабільності та генетичних мутацій. У цьому сенсі супероксиддисмутаза є антиканцерогенним ферментом. Він пригнічує фази ініціації, стимулювання та прогресування канцерогенезу молочної залози.

Крім того, дефіцит цинку в їжі також пов'язують із підвищеним ризиком раку молочної залози. Окислювальний стрес унаслідок нестачі цинку призводить до змін у тканині молочних залоз і посилення інфільтрації макрофагами в цій ділянці, що призводить до токсичного мікрооточення. Ці механізми призводять до гіперакумуляції мінералу, що пов'язано з підвищеною експресією рецептора альфа-естрогену (ER α), змінами в організації проток і посиленням фіброзу в молочній залозі.

За раку молочної залози експресія металотіонеїну дерегулюється, що корелює з резистентністю до хіміотера-

пії та поганим прогнозом. Металотіонеїн бере участь у канцерогенезі за допомогою механізмів, які сприяють розвитку пухлинних клітин, стійких до хіміотерапії та радіації. Високий рівень металотіонеїну в ракових клітинах захищає від пошкоджень за допомогою пригнічення вільних радикалів, апоптозу та сприяння проліферації клітин. Отже, ці функції підтримують неконтрольоване зростання цих ракових клітин. Крім того, взаємодія металотіонеїну з іонами цинку бере участь у регуляції кількох факторів транскрипції, які сприяють канцерогенезу.

За таких захворювань, як епілепсія, шизофренія, хвороби Альцгеймера й Паркінсона також можна спостерігати негативний вплив цинку. Цинк вивільняється в надлишку пресинаптичними нейронами та астроцитами, що призводить до загибелі нейронів унаслідок активації мікроглії, НАДФН-оксидази та вироблення АФК у нейронах. Крім того, цинк також бере участь в апоптозі клітин мозку, викликаному гіпоксією або ішемією. Під час лікування клітин *in vitro* та у тварин хелатором цинку під назвою N,N,N',N'-тетракіс(2-піридилметил)етилендіамін неврологічний дефіцит послаблюється, швидкість нейронального апоптозу знижується, підвищується активність супероксиддисмутази та знижується концентрація малонового діальдегіду та інтерлейкіну-6 (IL-6) у плазмі крові. Отже, цинк відіграє певну роль у запобіганні апоптозу в цій ситуації переважно унаслідок окислювального стресу й запалення.

7.7. Дефіцит і токсичність селену

Селен (Se) є важливим мікроелементом для здоров'я людини. Статус Se може значно відрізнятися залежно від населення та регіону світу. Це може бути пов'язано з різними концентраціями Se в ґрунті, який потрапляє в сільськогосподарські культури та корм, а згодом і в харчовий ланцюг, що призводить до варіацій у раціоні Se серед

людей у всьому світі. Крім географічного регіону та вмісту Se в ґрунті, існує кілька інших чинників, які впливають на статус і потребу в селені в людей за наявності інтенсивного фізичного навантаження, паління та споживання антиоксидантів, зокрема вітамінів С і Е.

Селен із рекомендованою дієтичною нормою 55 мкг/день для людини має фундаментальне значення в різних метаболічних шляхах і фізіологічних процесах, пов'язаних зі здоров'ям людини. Усе більша кількість доказів свідчить про те, що Se відіграє важливу роль у нормальному рості, функції імунної системи, функції щитоподібної залози та репродукції. Типова дієта або дієтичні добавки містять різні види селену, зокрема неорганічні форми (селеніт, SeO_3 ; селенат, SeO_4), які є в окисленому стані, і органічні (селенометіонін [SM] і селеноцистеїн), які є в редукованому стані.

Селен також важливий для регуляції функцій імунітету, відіграє важливу роль у неспецифічній імунній відповіді, і його низький рівень пов'язаний із ослабленою імунною системою.

Селен необхідний для експресії селенвмісних білків, відомих як селенопротеїни, які необхідні для фізіологічних функцій і впливають на окисні та запальні процеси. Селен бере участь у структурі 25 селенопротеїнів у вигляді незвичайних амінокислот, таких як селенометіонін (Se-Met), який випадково включається в селенопротеїни за допомогою заміни метіоніну, і селеноцистеїн (Sec). Селеноцистеїн включається в поліпептидний ланцюг під час трансляції селенопротеїну за специфічними кодонами UGA. Кодони UGA зазвичай сигналізують про припинення трансляції. Включення Sec у пептидний ланцюг, у такий спосіб, вимагає перекодування цих кодонів UGA від стопкодону до селеноцистеїну. За запальних захворювань концентрація селену знижується й порушується біосинтез селенопротеїнів. Застосування селену знижує активність запалення.

Селен дуже важливий для хемотаксичної та фагоцитарної активності, респіраторної активності. Дефіцит селену призводить до зниження активності ферменту глутатіонпероксидаза та активності нейтрофілів, клітини стають більш чутливими до окисного пошкодження.

Селен бере участь у рості та розвитку та у процесах регуляції продуктивності та відтворення.

Певні стани здоров'я пов'язані як із дефіцитом, так і з надлишком Se, а саме підвищена смертність, діабет 2-го типу та підвищений ризик раку простати. Підвищена смертність буває як за низької, так і за високої концентрації Se в плазмі.

Учасниками були добровольці чоловічої та жіночої статей (491 особа) віком 60–74 роки, які були випадково розподілені на лікування 100, 200 або 300 мкг Se/день у вигляді дріжджів, збагачених Se, або дріжджів плацебо після рандомізації в 1998–1999 роках. Результати дослідження на 491 учаснику обох статей віком 60–74 роки, які споживали 100, 200 або 300 мкг Se/день у вигляді дріжджів протягом 5 років, попереджають, що доза 300 мкг/день Se може збільшити смертність з усіх причин через 10 років (рис. 7.5). Зв'язок між споживанням Se, статусом і смертністю є чудовим прикладом U-подібного зв'язку між Se та здоров'ям.

Високе споживання Se протидіє процесу канцерогенезу за допомогою регуляції кількох селенопротеїнів. Але воно також може бути токсичним унаслідок різних кінцевих точок, зокрема утворення метаболітів селену та побічних продуктів вільних радикалів, які можуть спричинити клітинні несприятливі ефекти, як і інші хімічні сполуки. Механізм токсичності Se може бути пов'язаний із його роллю у сприянні нестабільності геному, імовірно, за допомогою індукції утворення АФК.

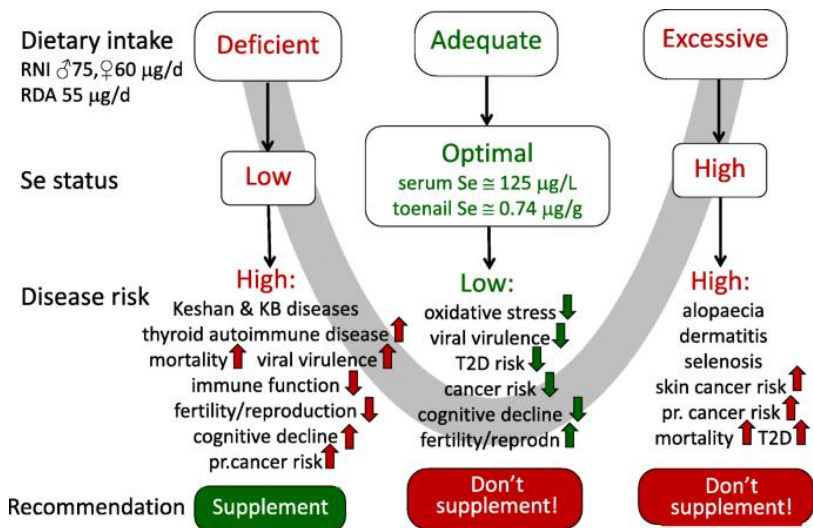


Рисунок 7.5 – Зв'язок між споживанням Se і смертністю

Надлишок Se викликає ацетилювання гістону H3 у моделі щурів із колоректальним канцерогенезом, а також фосфорилювання гістону H2AX у клітинах CRC, а також інгібування активності гістондеацетилази у В-клітинній лімфомі. Відомо, що діабет є одним із несприятливих наслідків токсичності Se для здоров'я. Отже, як і багато інших мікроелементів як надмірне, так і низьке споживання Se може бути шкідливим і спричинити негативні наслідки для здоров'я.

7.8. Селен у нутрігеноміці, геномна стабільність

Епігенетичний ефект є ще одним механізмом, що впливає на цілісність геному за допомогою прямого метилювання та деметилювання основ цитозину, відомого як цис-епігенетика, та модифікації хроматину, відомого як транс-епігенетика. Кількість доказів, що зростає, виявила зв'язок між Se та епігенетичною регуляцією та, як наслідок, регуляцією генів. Отже, деякі ефекти сполук Se на

експресію генів можна пояснити епігенетичними ефектами, зокрема регуляцією метилювання ДНК або запобіганням деацетилюванню гістонів.

Установлено, що рівні ДНК (цитозин-5)-метилтрансферази 1 і метильованого H3-Lys 9, асоційованого з промотором глутатіон-S-трансферази рі-класу (GSTP1), знижуються, тоді як рівні ацетилюваного H3-Lys 9, асоційованого з цим промотором, збільшуються у відповідь на додаткове введення селену. Використання селеніту викликає зниження метилювання ДНК і призводить до часткового деметилювання промотору та повторної експресії APC. Отже, Se може брати участь у профілактиці раку завдяки епігенетичній модифікації.

Антиоксидантні аліментарні речовини, такі як Se, не тільки мають явний вплив на здоров'я, але й впливають на кожну клітину на всіх рівнях, зокрема складну мережу генів. Отже, екстремальний дефіцит або надлишок Se може впливати на клітинні функції внаслідок генетичної, геномної або епігеномної регуляції. Нутрігеноміка є головним інструментом у визначенні чутливих біомаркерів для оптимального статусу селену, за якого можна забезпечити здоров'я окремої особи або популяції.

Метаболіти Se та селенопротеїни відіграють вирішальну роль у підтриманні стабільності геному або опосередковано внаслідок антиоксидантної активності, або більш безпосередньо завдяки підвищеній здатності до відновлення клітинної ДНК та епігенетичні зміни. Споживання Se вище за харчові потреби може активувати ранні бар'єри пухлинногенезу, такі як відповідь на пошкодження ДНК і клітинне старіння. Було припущено, що сироваткові концентрації Se до 100 нг/мл пов'язані з меншим пошкодженням ДНК і підвищенням активності ферментів глутатіонпероксидази та тіоредоксинредуктази, які пов'язані з відновленням ДНК.

SeH як ядерний селенопротеїн несе окисно-відновні та трансактиваційні домени, за допомогою яких забезпечує

захист від окисного стресу і, у такий спосіб, підтримує стабільність геному. Селенопротеїн захищає від окислювального стресу, діючи як трансактиватор для біосинтезу глутатіону, а також унаслідок обмеження клітинного старіння.

Найважливішою дієтичною формою Se є селено-L-метіонін (Se-Met), вплив якого на стабільність геному було оцінено, щоб продемонструвати ефективну та безпечну межу споживання. Відповідно, Se, як і Se-Met, у концентраціях до 430 мкг Se/л потенційно підвищує стабільність геному, але вищі дози (≥ 1880 мкг Se/л) можуть проявляти цитотоксичні ефекти, пригнічувати поділ клітин і посилювати їхнє руйнування. SeMet має захисну дію проти генотоксичного ефекту, викликаного блеоміцином. Проте дуже важливо обережно використовувати цю добавку SeMet, щоб забезпечити оптимальну цілісність геному без цитотоксичних ефектів.

7.9. Роль селену в розвитку захворювань: рак, вікові захворювання

Було виявлено, що дефіцит селену є основною причиною дилатаційної кардіоміопатії і чинником схильності до хвороби Кашина – Бека (ХБК). Дилатаційна кардіоміопатія – смертельна хвороба, тоді як хвороба Кашина – Бека – це різновид остеохондропатії зі зміненим метаболізмом протеоглікану хондроїтинсульфату. Кілька досліджень припускають критичну роль дефіциту селену в метилюванні ДНК під час дилатаційної кардіоміопатії. Результати дослідження епігенетичного впливу Se на метилювання ДНК і експресію генів за дилатаційної кардіоміопатії доводять, що два гени, пов'язані із запаленням, мають різний ступінь метилювання та експресію у хворих пацієнтів порівняно із здоровими. Зниження метилювання CpG-острівців у промоторних ділянках цих генів разом із їхньою регуляцією відбувалося у відповідь на дефіцит Se. Однак лікування селенітом викликало посилення метилювання промоторів

генів, пов'язаних із запаленням, що пригнічувало експресію цих генів і зменшило інфільтрацію запальних клітин міокарда.

Неоптимальне споживання Se та низькі концентрації селену в крові пов'язані з широким спектром захворювань, зокрема раком, особливо колоректальним, хворобами серця та діабетом. Завдяки визначеним механізмам Se та селенопротеїни беруть участь у колоректальній функції та відіграють важливу роль у профілактиці раку в людей.

Рівень селену зворотно пов'язаний із імунодефіцитом і кількома іншими проблемами зі здоров'ям, зокрема поганий прогноз у ВІЛ-позитивних людей, епілептичні напади в дітей і дорослих, а також низку вікових неврологічних розладів. Крім того, згідно з численними дослідженнями, дефіцит Se зумовлює низку репродуктивних та акушерських ускладнень, зокрема чоловіче та жіноче безпліддя, викидні, затримання росту плода, передчасні пологи, гестаційний діабет.

Численні дослідження свідчать про зворотний зв'язок між надлишковим споживанням Se та захворюваністю на декілька типів раку. Антиканцерогенний ефект забезпечується споживанням Se в кількості > 1 мг/кг дієти, тобто принаймні в 10 разів вище, ніж необхідно для інгібування клінічних проявів дефіциту та підтримання майже максимальної тканинної активності селеноензимів.

Надмірне вироблення АФК і, як наслідок, підвищений окислювальний стрес, який є результатом метаболічних розладів у пухлинних клітинах, може бути пов'язаний з кількома типами раку. Вважають, що селен знижує ризик раку завдяки його наявності в селенопротеїнах, таких як глутатіонпероксидаза й тіоредоксинредуктаза, які мають антиоксидантну та антимутагенну дію. Отже, добавки Se є невід'ємною частиною політики охорони здоров'я в регіонах із низьким вмістом Se. Важливо відзначити, що, крім дієтичного споживання Se, генетичні варіанти селеноензи-

мів також можуть впливати на їхню діяльність і, отже, прямо чи опосередковано впливати на ризик раку.

Дефіцит Se можна вважати чинником ризику раку товстої кишки. Було доведено, що добавки Se мають захисний ефект проти цього виду раку, можливо, унаслідок підвищення експресії ректальних селенопротеїнів. Крім того, генетичний варіант гена селенопротеїну S був пов'язаний із ризиком колоректального раку. Комбінація низького споживання Se та одонуклеотидних поліморфізмів у генах селенопротеїнів може потенційно збільшити ризик нестабільності геному, а потім підвищити ризик раку товстої кишки.

Рак простати є однією з основних причин смертності чоловіків у всьому світі. Кілька досліджень довели значний зворотний зв'язок між статусом Se та ризиком раку простати. Доведено, що добавки Se у формі дріжджів були пов'язані зі зниженням ризику раку передміхурової залози в пацієнтів із дефіцитом Se в харчуванні.

Потенційний механізм захисного ефекту Se проти пошкодження ДНК і подальшого ризику раку може бути визначено окислювально-відновними властивостями селеноензимів *in vivo* та Se-індукованим апоптозом. Сурвівін є членом сімейства білків інгібіторів апоптозу, який сильно експресується за більшості видів раку, особливо раку простати, і відіграє головну роль у захисті клітин від апоптозу. Вплив селену на експресію сурвівіну та подальшу сенсibiliзацію клітин раку передміхурової залози до хіміотерапевтичних агентів було оцінено в численних лініях клітин раку простати, резистентних до гормонів. Незважаючи на інгібувальну дію Se на ріст гормон-рефрактерних клітин раку передміхурової залози *in vitro* та *in vivo*, пригнічення росту відбувалося не внаслідок зниження експресії сурвівіну, а вплив Se на апоптоз був помірним. Однак інгібування експресії сурвівіну значно посилило інші інгібувальні ефекти Se. Ризик смертності від раку передміхурової за-

лози значно нижчий у тих, хто має високу концентрацію Se в сироватці крові в поєднанні з генетичними варіаціями гена селенопротеїну з носіями алеля G.

Додавання селену пов'язане зі зменшенням хромосомних розривів у носіїв мутації BRCA1, які мають ризик раку молочної залози. Установлений зворотний зв'язок між вмістом селену в нігтях на ногах і рівнями хромосомних розривів, спричинених гамма-опроміненням. Селен демонструє потенційний захисний ефект від раку молочної залози в жінок-носіїв мутації BRCA1.

Було припущено, що на старіння та довголіття може вплинути взаємодія між нутрігеномічним і нутрігенетичним підходами. Протизапальні цитокіни є важливими чинниками для основних геріатричних розладів. Було виявлено, що недостатність Se поширена під час старіння, можливо, унаслідок обмеженого споживання джерел білка, таких як червоне м'ясо. Вважають, що адекватні дози Se є ефективним чинником запобігання старінню, оскільки Se відіграє важливу роль у стимулюванні синтезу антитіл і активності Т-клітин і НК-клітин. Крім того, він покращує функцію лейкоцитів, зменшуючи утворення АФК під час старіння. Було припущено, що на кілька шляхів, таких як шлях mTOR, який пов'язаний із процесом старіння та віковими захворюваннями внаслідок його участі у старінні клітин, може впливати статус Se.

Є дані, що вітамін E та селен мають захисну дію проти розвитку катаракти. Проте значний сприятливий вплив на вікову катаракту не може бути забезпечено лише тривалим щоденним прийманням добавок із селеном та/або вітаміном E. Проте Se як важливий мікроелемент може впливати на старіння та пов'язані з ним порушення. Подальші підходи, які розглядають поєднання нутрігеноміки з довголіттям у людей, видаються необхідними для визначення механізмів, за допомогою яких Se впливає на процес старіння.

8. ПЕРСОНАЛІЗОВАНЕ ХАРЧУВАННЯ В ПЕРСОНАЛІЗОВАНІЙ МЕДИЦИНІ

8.1. Дослідження персональних, динамічних баз даних і майбутнє персоналізованої медицини

Професор Інституту системної біології, Натан Прайс, звернувся до персоналізованого харчування в клінічних умовах. Він акцентував увагу на складності впливу харчування на здоров'я, що підтверджено тим, що різні харчові продукти як запобігають, так і викликають рак. Зважаючи на таку складність, існує потреба в персоналізації, потреба в розумінні. Доведено, що існують складні взаємозв'язки між дієтою та здоров'ям, особливо якщо взяти до уваги молекулярні механізми засвоєння їжі та їхній зв'язок із розвитком захворювань.

За даними Прайса, витрати галузі охорони здоров'я в Сполучених Штатах наближаються до приголомшливих 4 трильйонів доларів на рік. Але було підраховано, що близько 30 % здоров'я людини протягом життя залежить від генетики; близько 60 % від поведінки та навколишнього середовища, значну частину яких становить харчування; і лише близько 10 % – від системи охорони здоров'я.

Лікарі отримують лише близько 2 годин тренінгу з питань харчування, і «індустрія оздоровлення» має неоднозначну репутацію, характеризуючись багатьма не дуже науково обґрунтованими підходами. Отже, виникає потреба в підтриманні «наукового здоров'я». Прайс зазначає, що цілі наукового здоров'я полягають у тому, щоб забезпечити багату даними базу для точного кількісного оцінювання здоров'я, спробувати передбачити та запобігти хворобам до того, як вони виникнуть, а також зосередитися на оптимізації здоров'я людини.

З метою створення нової наукової індустрії оздоровлення Прайс із колегами у 2014 році оголосили про проєкт під назвою 100K Wellness Project. Проєкт мав одну основну мету: зібрати базу даних, яка дає змогу спостерігати за достатньою кількістю людей протягом тривалого часу, щоб виявити ранні попереджувальні ознаки всіх основних захворювань людини, а також передбачити та запобігти цим захворюванням, наскільки це можливо. Початкове бачення полягало в тому, щоб зібрати докладну інформацію про 100 000 осіб, зокрема дані про геноміку, протеоміку, метаболоміку, мікробіом і клінічну хімію, а також дані з носіїв.

На початок було проведено техніко-економічне дослідження під назвою Pioneer 100 Wellness Project. Результати цього 9-місячного довгострокового дослідження 108 осіб було опубліковано в Nature Biotechnology у 2017 році. Про учасників було зібрано кілька типів даних у три різні періоди часу. Кожного разу дослідники вимірювали близько 150 клінічних хімічних показників, близько 700 метаболітів і близько 400 білків у крові; вони також вимірювали гормони стресу зі слини протягом дня. Початкове збирання даних також містило дані послідовності всього геному. Крім того, мікробіоми людей аналізували в три різні періоди часу, і учасники використовували переносні пристрої для постійного самоконтролю та моніторингу способу життя. За допомогою цих даних були створені «персональні, щільні, динамічні хмари даних (PD3)» для кожного учасника – персональними в тому сенсі, що вони індивідуалізовані, щільні, оскільки містять велику кількість інформації, і динамічні, оскільки вони змінюються з часом.

Крім того, учасники отримали тренінги з оздоровлення у зв'язку із важливим значенням критичної ролі зміни поведінки за участі тренера з поведінки, а також лікарів-дослідників.

Унаслідок цього лише протягом 9 місяців проєкту Pioneer 100 Wellness дослідники побачили покращання низки клінічних маркерів, зокрема 21-відсоткове покращання маркерів харчування, 33-відсоткове покращання маркерів діабету, 12-відсоткове покращання маркерів запалення та 6-відсоткове покращання маркерів серцево-судинних захворювань.

На додаток до клінічних маркерів наявна ціла низка дієтичних чинників. Завдяки цьому моніторингу встановлено, наприклад, що пацієнт, який їв суші з тунцем тричі на тиждень, мав високий рівень ртуті. А коли ця людина перейшла на суші з лососем, кількість ртуті в її крові зменшилася вдвічі протягом 3 місяців. Після того, як він залишався в програмі протягом 1 року, його рівень ртуті в крові повністю нормалізувався.

8.2. Наукові дослідження та відкриття: прояв генетичного ризику в організмі

Додатково до аналізу даних і отримання нових даних щодо здоров'я учасників Pioneer 100 Wellness Project вчені вивчали майже 4000 кореляцій, виявлених між різними типами зібраних даних, зокрема зв'язки між мікробіомом і метаболітами, метаболітами та білками, білками та чинниками способу життя, а також метаболітами та оцінками генетичного ризику. Уперше такі типи даних було виміряно на людях. Зважаючи на складність зв'язків між цими чинниками, варто зауважити, що то був лише перший етап досліджень із погляду розуміння того, як ці речі взаємопов'язані.

У зв'язку із великими масивами інформації зв'язки між різними типами даних можна розділити на підмножини, кожна з яких має більший взаємозв'язок усередині, ніж

зовні, а потім ці підмножини використовувати для подальшого вивчення.

Наприклад, було доведено зв'язок між цистином, який міститься у крові, та ризиком розвитку запальних захворювань кишечника. Водночас не сама хвороба, а генетичний ризик розвитку запальних захворювань кишечника пов'язаний із різницею в рівнях цистину в крові. У цьому конкретному випадку кореляція була негативною: у середньому, чим вищий генетичний ризик для запальних захворювань кишечника, тим меншою була кількість цистину в крові. Рівень цистину в крові також є одним із найкращих кандидатів на біомаркери самого захворювання. Було встановлено, що ця різниця в рівні цистину в крові існує протягом усього життя в людей віком від 20 до 89 років.

Іншим цікавим аспектом цього зв'язку між цистином і запальними захворюваннями кишечника є те, що цистин є прекурсором для синтезу глутатіону, який є елементом системи захисту проти окисного стресу в організмі (рис. 8.1). Зниження цистину призведе до пригнічення утворення цистеїну і, як наслідок, погіршення здатності ефективно протистояти окислювальному стресу.

Оскільки окислювальний стрес є пусковим механізмом для запальних захворювань кишечника, ослаблення здатності нейтралізувати АФК може бути потенційним механізмом зв'язку між генетикою цистину та підвищеним ризиком розвитку цих захворювань.

Найімовірніше, протягом життя люди з дефіцитом цистину вичерпають ресурс стійкості, у такий спосіб переходячи до певного хворобливого стану.

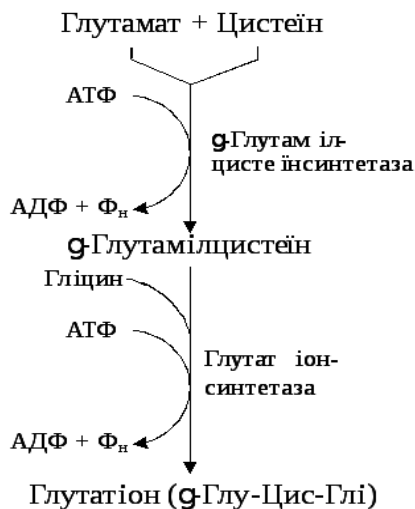


Рисунок 8.1 – Синтез глутатіону

Але що справді вражає, так це те, що людина з високим генетичним ризиком розвитку ЗЗК потенційно може змінитися на людину з низьким ризиком захворювання внаслідок зміни харчування. Прайс назвав це відкриття «проявом генетичного ризику в організмі». На його думку, використання такого ресурсу, як створені хмари даних PD3, збільшує шанси побачити потенційні втручання, не запропоновані безпосередньо генетикою.

8.3. Дефіцит амінокислот: серпоподібноклітинна анемія як модель. Дефіцит аргініну і травма. Терапевтичний потенціал L-аргініну

Рівень незамінних амінокислот в організмі залежить від дієти, тоді як замінні амінокислоти – ні. Проте існують також умовно незамінні амінокислоти, які є незамінними,

але під час стресу, коли здатність ендогенного синтезу перевищена. Аргінін є однією з таких амінокислот. Ціла низка патологічних станів пов'язана з набутим дефіцитом аргініну, зокрема серпоподібноклітинна анемія, опіки, операції, вагітність, сепсис, легенева гіпертензія, астма, таласемія, малярія та інші стани гемолізу.

Аргінін природно міститься в харчових продуктах, у високій концентрації в м'ясі, молочних продуктах, морепродуктах, горіхах і кавуні, але важко отримати достатню кількість аргініну з дієти, щоб усунути набутий дефіцит. Під час лікування серпоподібної клітинної анемії його використовують 7–10 грамів двічі-тричі на день, тоді як звичайна доза для дорослих становить приблизно 2–7 г на добу.

Аргінін є облігатним субстратом для виробництва оксиду азоту (NO) за допомогою ферменту NO-синтази. NO, зі свого боку, є потужним судинорозширювальним засобом із кількома функціями: він відіграє роль у модуляції артеріального тиску, але також пригнічує агрегацію тромбоцитів, має імунну відповідь і протизапальні властивості та може бути сигнальною молекулою.

Аргінін також є субстратом для аргінази, яка є важливим внутрішньоклітинним ферментом у циклі сечовини, конкурує з ферментом NO-синтазою. Існує дві ізоформи аргінази ссавців: аргіназа I, яка є цитозольною, і аргіназа II, яка є мітохондріальною. Вони наявні в більшості типів клітин, зокрема еритроцитах, що робить аргіназу цікавим ферментом для вивчення гемолітичних розладів, тому що коли еритроцит розривається, аргіназа «викидається» в циркулюючу кров у фізіологічно активній формі.

За наявності аргінази аргінін перетворюється на орнітин і сечовину. Аргінін і орнітин використовують однакові транспортери амінокислот, CAT-1 і CAT-2. Це означає, що коли концентрація орнітину збільшується, він конкуре-

нтно пригнічує клітинне поглинання аргініну, у такий спосіб обмежуючи біодоступність аргініну і зменшуючи біодоступність NO. Іншими побічними продуктами активності аргінази є поліаміни та проліни. Поліаміни частково беруть участь у проліферації гладкої мускулатури судин і моделюванні дихальних шляхів. Проліни відіграють важливу роль у синтезі колагену, фіброзі легенів і ремоделюванні дихальних шляхів, що наявні за легеневої гіпертензії та астми і як загальні ускладнення за серпоподібної клітинної анемії.

Аргінін є напівнезамінним, тому що організм має здатність синтезувати його за допомогою так званої кишково-ниркової осі. Амінокислота L-глутамін поглинається з їжею, потім перетворюється на цитрулін в ентероцитах тонкої кишки, а цитрулін перетворюється на аргінін у нирках. Глутамін був схвалений Управлінням із харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування серпоподібної клітинної анемії.

Серпоподібна клітинна анемія є аутосомно-рецесивним спадковим захворюванням еритроцитів. Генетична мутація, що зумовлює серпоподібноклітинну анемію, є одноточковою мутацією, заміною валіну на глутамінову кислоту в шести позиціях бета-одиниці молекули гемоглобіну, що змушує молекулу гемоглобіну полімеризуватися під впливом стресу або деоксигенації. Цей «серп», зі свого боку, викликає каскад ефектів, які в кінцевому підсумку зменшують кровотік. Гіпоксія тканин, що виникає внаслідок цього, викликає як гострі, так і хронічні пошкодження майже кожної системи органів. Серпоподібноклітинна анемія вражає мільйони людей у всьому світі й має значні економічні витрати. Клінічний фенотип захворювання ранжується на широкий спектр – від легкого до тяжкого, що значно перевищує те, що можна було б очікувати від од-

ноточкової мутації. Отже, існує багато інших чинників, які впливають на тяжкість захворювання.

Серпоподібноклітинна анемія є чудовою моделлю для демонстрації відмінних харчових потреб, які розвиваються внаслідок метаболічного процесу. Метаболічним процесом у разі серпоподібноклітинної анемії є гемоліз. Зниження рівня аргініну не обов'язково означає клінічно значущий дефіцит. Найімовірніше, дефіцит поживних речовин вимагає біологічного процесу, який залежить від поживної речовини, яка перебуває під загрозою. Цей компроміс, зі свого боку, повинен призвести до аномальної фізіологічної реакції, яка спричиняє негативний результат, що має бути оборотним за допомогою заміни амінокислоти.

У разі серпоподібноклітинної анемії низька біодоступність аргініну як результат гемолізу є дефіцитом поживних речовин; ендотеліальна дисфункція – це біологічний процес, який розвивається внаслідок низької біодоступності аргініну; легенева гіпертензія є однією з аномальних фізіологічних реакцій, яка виникає внаслідок захворювання. У пацієнтів із серпоподібноклітинною анемією легенева гіпертензія пов'язана з підвищеною смертністю, яку можна скасувати заміною амінокислот.

Серпоподібноклітинна анемія є моделлю не тільки для характерних потреб у харчуванні, що розвиваються внаслідок метаболічного процесу, але й для васкулопатії та ендотеліальної дисфункції, оскільки СКА містить не лише гемоліз, але й запалення, виснаження NO та виснаження аргініну. За васкулопатії, пов'язаної із СКА та ендотеліальною дисфункцією, виснаження NO посідає «центральне місце». Це відбувається тому, що за гемолізу весь вміст, який зазвичай міститься всередині еритроцитів, потрапляє в кровообіг, коли клітина розпадається. Цей вміст містить гемоглобін, який, тепер уже вільний від клітин, швидко споживає NO, а також аргіназу, яка, потрапляючи в цирку-

ляцію, швидко споживає облігатний субстрат для виробництва NO. У міру зниження рівня аргініну, фермент NO-синтаза також починає працювати неправильно, роз'єднуючи та виробляючи супероксид замість NO, поповнюючи АФК. Унаслідок цього відбувається «глобальна дисфункція шляху аргінін-NO», причому багато з цих збоїв протікають одночасно.

Було виявлено, що пацієнти із серпоподібноклітинною анемією мають недостатність аргініну та підвищену активність аргінази в плазмі крові. Оскільки аргіназа є внутрішньоклітинним ферментом, вона вивільняється лише в разі пошкодження або смерті клітини.

Було встановлено, що за умови терапії аргініном наявне більш ніж 15-відсоткове зниження систолічного тиску в легенях. Існує стан ендотеліальної дисфункції, що проявляється як легенева гіпертензія, яка може бути усунена за допомогою терапії аргініном. Крім того, можна спостерігати заживлення багаторічних виразок на ногах.

На додаток до станів, що містять ендотеліальні дисфункції, існують стани, пов'язані з дефіцитом аргініну й дисфункцією Т-клітин, одним із прикладів яких є травма. Аргінін необхідний для активації Т-клітин, які «виключно чутливі» до виснаження аргініну. Проліферація Т-клітин притуплюється, а опосередкована Т-лімфоцитами цитотоксичність і реакції відповіді майже повністю скасовуються, коли аргінін виснажується. Додавання аргініну до культурального середовища відновлює функцію Т-клітин.

У разі травми дисфункція Т-клітин підвищує сприйнятливості до інфекції. Рівень аргініну в плазмі знижується протягом декількох хвилин або годин після травматичної події й може залишатися низьким до тижня або довше. Підвищення рівня аргінази, зі свого боку, призводить до дефіциту аргініну, що в кінцевому підсумку призводить до дисфункції Т-клітин і підвищеної сприйнятливості до інфекції.

Отже, терапія аргініном може бути ефективною стратегією, спрямованою на профілактику інфекцій після травми.

Терапевтичний потенціал аргініну для серпоподібної клітинної анемії вивчали протягом 20 років. Було доведено, що добавки аргініну покращують перфузію, підвищують рівень глутатіону, зменшують запалення, допомагають вилікувати пошкодження легенів, усувають мікросудинну вазооклюзію та знижують смертність. Терапія аргініном покращує лікування виразок на ногах, сприяє зниженню легеневої гіпертензії.

Терапія аргініном покращує загоєння ран після травми та геморагічного шоку; виявлено, що імунне харчування покращує імунну відповідь і функцію Т-клітин. Дієта з високим вмістом аргініну зменшує інфекційні ускладнення у тяжкохворих пацієнтів із найбільшою користю для хірургічних пацієнтів.

8.4. Виділення фенотипових ефектів, пов'язаних із харчуванням

Дослідження нутрігеноміки є складними, по-перше, тому що вони вимагають ізоляції ефектів різних окремих генів і різних окремих харчових продуктів спочатку окремо, а потім у комбінації, використовуючи адекватні групи контролю. Другою причиною труднощів у дослідженнях нутрігеноміки є проблема доведення причинно-наслідкових зв'язків.

Крім проблеми підтвердження причинно-наслідкового зв'язку, ще однією проблемою зв'язку харчування з геномікою є той факт, що, за винятком захворювань, спричинених дефектами одного гена, дуже важко виділити, які компоненти фенотипу пов'язані між собою й харчуванням, а які належать до інших чинників.

Прикладом може служити проблема недоїдання. У клінічній практиці існує два основних типи недоїдання. Перший – це чисте голодування з відсутністю або обмеженим запаленням, за якого, якщо повертаються поживні речовини, фенотип змінюється. Другий тип – це недостатнє харчування за хронічного захворювання, де часто накладається легке або помірне запалення та/або інші чинники, або за гострого захворювання чи травми з вираженим запаленням.

Хронічні захворювання, пов'язані з недоїданням, містять, наприклад, ожиріння, ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишечника та рак. Але в разі хронічного захворювання клініцисти не можуть мати уявлення про те, який ефект матиме заміна харчування як частина фенотипу. Між окремими людьми існують відмінності, але зазвичай до того часу, коли можна діагностувати розвинуте хронічне захворювання, наслідки самої хвороби є сильнішими, ніж дефіцит харчування.

Більшість із цих станів мають компонент запалення, і лише стани з відсутністю або обмеженим запаленням чітко реагують на поживні добавки. Отже, будь-яка зміна фенотипу може бути пов'язана з харчовими добавками лише випадково або частково. Виникає питання про те, які підходи використовувати, щоб спробувати зв'язати генетичні або геномні ефекти з фенотипами харчування.

З іншого боку, більшість таких досліджень проводять на лабораторних тваринах. Існує мало даних про людину. Деякі наявні дані про дослідження на людях не є достовірними, наприклад дослідження метаболізму кофеїну, добавок омега-3 жирних кислот і антиоксидантів. Незважаючи на те, що антиоксидантний шлях був добре пояснений у різних захворюваннях, зокрема раку й низці дегенеративних захворювань, антиоксидантна теорія захворювань людини потребує додаткових клінічних досліджень.

Іноді деякі генетичні чинники, які можна виявити, наприклад, підтипи людського лейкоцитарного антигену (HLA) для целиакії є недостатньо чутливими. Відомо, що два підтипи, які трапляються майже у всіх випадках целиакії, також широко розповсюджені серед осіб, які не мають цього захворювання.

Ще одним викликом науковим підходам, які пов'язують геноміку з харчуванням, є те, що багато хронічних захворювань, зокрема ожиріння, також пов'язані з фенотипом хронічного запалення / недоїдання. Проблемою ожиріння та інших розладів харчування, зокрема певною мірою навіть діабету, є те, що лікування за допомогою стандартних рекомендацій щодо харчування є складним само собою й часто не виконується повністю.

8.5. Вивчення поточних і майбутніх напрямів персоналізованого харчування

На сьогодні визначають три поточні та майбутні тенденції персоналізованого харчування. По-перше, багато доступних на сьогодні персоналізованих інтернет-сервісів надають людям інформацію на основі аналізу їхніх дієтичних моделей, хоча наукова цінність таких послуг є сумнівною. Крім того, схеми харчування, про які повідомляють люди, часто є упередженими. Також необхідно розглянути різницю між інформацією, що ґрунтується на їжі й на основі харчових компонентів. Багато з цих послуг є мобільними. Проте, незважаючи на ці виклики, цілком можливо, що в майбутньому персоналізовані інтернет-сервіси стануть потужним методом зміни поведінки, потенційно призводячи до змін у клінічних результатах.

Другою тенденцією персоналізованого харчування є використання фенотипових даних. Хоча фенотип важче досліджувати, ніж геном, унаслідок складності проведення

великого фенотипового дослідження з чіткою клінічною значущістю, є кілька прикладів таких досліджень. Наприклад, є дослідження, у якому виявлено, що моніторинг натрію в сечі та зменшення вживання продуктів, що містять натрій, впливають на артеріальний тиск. Це втручання виявилось ефективним, хоча в умовах відносно високого споживання натрію ефект від зміни цього чинника є скромним. Інший приклад – це використання акселерометра наручного годинника для моніторингу фізичної активності та надання відповідної інформації. На сьогодні бракує інформації про те, чи справді цей тип програми може змінити фенотип захворювання, а також про те, як довго люди залишатимуться в програмі. Ще один приклад ґрунтується на низці досліджень аналізів крові, які використовують для аналізу метаболітів і розроблення метаболічних профілів. Це метаболічні, а не метаболомічні аналізи, які не дають достовірної інформації. Одне з цих досліджень вивчало вплив добавок вітаміну D, не виявивши впливу на метаболіти. Такі дослідження мають багато труднощів, але вони будуть необхідні для вивчення персоналізованого харчування щодо фенотипових змін.

Третя та остання тенденція – це персоналізоване харчування на основі геномних даних. Наразі більшість інформації в цій галузі надходить із спостережних досліджень, які пов'язують SNP із моделями харчування. Хоча було доведено, що певні SNP можуть спричиняти метаболічні зміни, наприклад, у гені метилентетрагідрофолатредуктази, MTHFR, що змінюють рівень гомоцистеїну в осіб із ТТ, які отримують рибофлавін, знову ж таки цей зв'язок ще має бути перетворено на зміну фенотипу захворювання.

За допомогою всіх трьох цих підходів важко передбачити, якою мірою користувач захоче лише «одноразового» результату чи підтримуватиме послугу в довгостроковій перспективі. Деякі з доступних на сьогодні програм забез-

печують гарну мотивацію для людей, щоб продовжувати користуватися. Але потрібна послуга, яка може надаватися в довгостроковій перспективі і зрештою покаже, що її надання призводить до зміни прогресування хвороби або запобігає її виникненню.

Отже, концепція геноміки для персоналізованого харчування є обґрунтованою, і існує багато стратегій її реалізації. Чого не вистачає, так це даних, які перетворять ці стратегії або доклінічну роботу на фактичні клінічні результати.

8.6. Індивідуальні поради щодо дієти та рекомендації щодо охорони здоров'я

У майбутньому, імовірно, буде інтеграція персоналізованих дієтичних порад із рекомендаціями щодо охорони здоров'я. Наразі існують певні розбіжності щодо того, чи корисно надання людям генетичної інформації. Дехто стверджує, що якщо людина знає, що щось закладено «у моїх генах», у неї не буде мотивація щось робити у відповідь. Інші стверджують протилежне: людина, яка знає про наявність певного гена, буде мотивована стежити за тим, що вона їсть.

Було проведено рандомізоване контрольоване дослідження порівняння рекомендації щодо дієти на основі ДНК зі стандартними рекомендаціями. Виявлено, що ті, хто отримав рекомендації щодо дієти на основі ДНК, насправді зрозуміли рекомендації більшою мірою порівняно з тими, хто отримав стандартні рекомендації і були мотивовані змінити свої харчові звички. Люди, що отримали рекомендації щодо дієти на основі ДНК, дійсно змінили свої харчові звички і зберегли ці зміни через 1 рік.

Те, що рекомендації щодо дієти на основі ДНК можуть мотивувати зміну поведінки, згодом було відтворено

іншою групою вчених, які використовували інший тип генетичної інформації. Ще одне дослідження зміни поведінки у відповідь на отримання генетичної інформації довело, що 42 % опитаних людей повідомили про позитивні зміни у своїй поведінці щодо здоров'я. Багато людей повідомили про зміну своїх звичок до фізичних вправ (61 %), а переважна більшість повідомила про зміну свого режиму харчування (72 %).

Хоча не всі змінюють поведінку у відповідь на отримання генетичної інформації, надання людям потрібної інформації може бути дуже корисним способом допомоги деяким людям змінити свої харчові звички.

9. РОЛЬ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ У ЗДОРОВ'Ї ЛЮДИНИ ТА В РАЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ

9.1. Загальні функції кишкової мікробіоти: підтримання саморезистентності, регуляція імунних реакцій, запобігання алергії та аутоімунним реакціям

Взаємодія між мікроорганізмами та людиною тривала мільйони років. За оцінками метагеномного секвенування, людські істоти містять у 10 разів більше бактерій, ніж клітин у своєму тілі. Найбільша кількість бактерій живе в товстій кишці, що робить її найбільшою бактеріальною екосистемою організму. Деякі бактерії не дуже взаємодіють зі своїм господарем і живуть як комєнсали, але більшість бактерій демонструють симбіотичні стосунки з господарем. Роль кишкової мікробіоти в загальному здоров'ї та захворюваннях було відомо задовго до того, як бактерії було фактично виявлено та культивовано в лабораторії.

У нормальних умовах шлунково-кишковий тракт плода залишається стерильним і позбавленим мікробів. Заселення кишкової мікробіоти в немовлят починається під час пологів, коли дитина проходить родовими шляхами. Далі йде грудне вигодовування; грудне молоко містить живі мікроби, метаболіти, імунні клітини та цитокіни. Відомо, що немовлята, народжені за допомогою кесаревого розтину, мають меншу мікробну різноманітність на додаток до меншої кількості типу *Bacteroidetes* порівняно з немовлятами, народженими вагінально. Бактероїди здійснюють деградацію та ферментацію полісахаридів і виробляють коротколанцюгові жирні кислоти, такі як ацетат, бутират і пропіонат, які є важливими в метаболічних реакціях організму. Мікрофлора вагітних жінок різко змінюється протягом вагітності, щоб забезпечити вагінально народжених дітей бактеріями, необхідними для розщеплення певних

складних вуглеводів, таких як олігосахариди, які містяться в грудному молоці. Ці ранні контакти з мікробним світом також мають першочергове значення для розвитку імунної системи новонароджених, а також потенційного програмування їхньої метаболічної функції.

Загальні функції, які виконує кишкова мікробіота, містять регуляцію імунних реакцій і запобігання алергії та аутоімунних реакцій. Крім того, вона зменшує ендотоксичне навантаження та покращує цілісність кишечника, у такий спосіб запобігаючи запальним ефектам у господаря. Також відомо, що кишкова мікробіота покращує насичення та регулює апетит, впливаючи на такі гормони, як грелін. Крім того, нещодавні дослідження висунули концепцію осі «кишечник – мозок», яка передбачає вплив мікробіому кишечника на поведінку та рівень стресу в організмі.

На сьогодні відомо, що кишкова мікробіота пов'язана з багатьма інфекціями, такими як інфекції сечовивідних шляхів (ІСП), інфекції репродуктивного тракту (ІРТ) і панкреатит, крім діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків, діареї мандрівників і ротавірусної діареї. Дисбаланс мікробіому кишечника порушує імунну відповідь і в такий спосіб збільшує частоту та тяжкість інфекцій.

Інші основні механізми, задіяні в профілактиці інфекцій, містять конкуренцію за простір і харчування між нормальною флорою й патогенною.

Порушення мікробіому кишечника, які часто виникають у разі тривалого вживання ліків / антибіотиків, призводить до ефективного зв'язування та колонізації патогенних бактерій і виникнення кишкових інфекцій. Наприклад, помітне зменшення кількості Firmicutes і Bacteroidetes у кишечнику підвищує сприйнятливість до інфекції *Vibrio cholerae*.

Останні кілька десятиліть наявні широкі дослідження пробіотиків, які використовують як економічно ефекти-

вний альтернативний засіб лікування багатьох інфекцій, таких як інфекції сечовивідних шляхів, інфекції репродуктивного тракту та інших, крім діарейних захворювань. Зокрема види лактобацил, біфідобактерій і дріжджі *Saccharomyces boulardii* мають потенціал для використання в клінічній практиці завдяки своїм протиінфекційним властивостям.

Кишечник є найбільшим імунним органом організму. Мікробіом кишечника постійно взаємодіє з імунною системою господаря й відіграє першорядну роль у розвитку імунної системи, імунній регуляції та імунних реакціях (рис. 9.1). Рання колонізація мікроорганізмів у кишечнику допомагає захистити кишковий бар'єр унаслідок збільшення дуоденальної популяції імуноглобулінів IgA, а також кількості ентероендокринних клітин в епітелії тонкої та товстої кишок. Кишкова мікрофлора, наявна по всьому кишковому тракту, впливає на транспортування люмінальних антигенів до пейєрових ділянок і стимулює активність специфічних і неспецифічних імунних клітин. Мікробіота кишечника допомагає не тільки запобігати інфекціям, але й модулювати імунні відповіді та протидіяти алергічним реакціям та аутоімунним захворюванням.

Запалення є природною імунною реакцією організму на будь-які подразники навколишнього середовища та відіграє важливу роль у процесі загоєння. Запалення жорстко регулюють багато механізмів, одним із яких є взаємодія мікробів та імунних клітин на інтерфазі кишкового епітелію.

Мікроорганізми у шлунково-кишковому тракті впливають на розвиток і функціонування лімфоїдної тканини, пов'язаної з кишечником, і лімфоїдної тканини, пов'язаної зі слизовою оболонкою, обидві з яких регулюють запальні реакції проти патогенів, токсинів тощо. Крім того, ендотоксин, наявний у клітинній стінці грамнегативних

бактерій і деяких грампозитивних патогенних бактерій, безпосередньо викликає запалення.

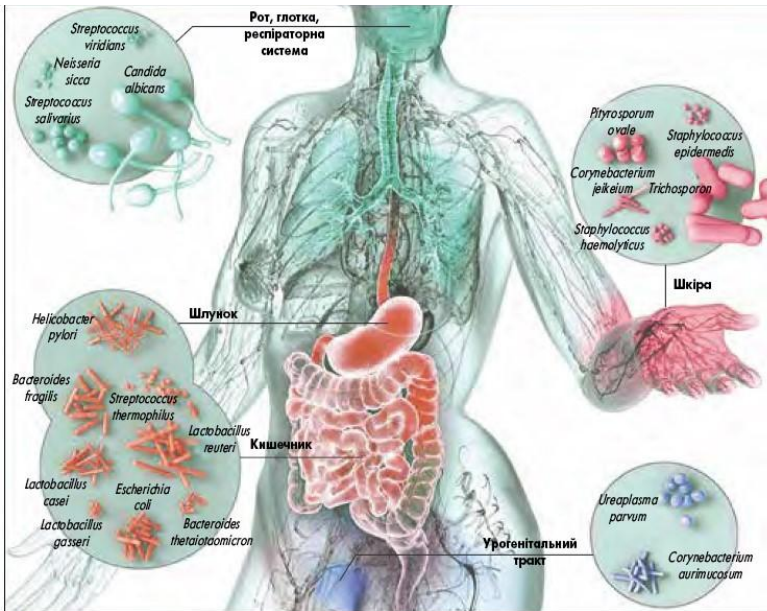


Рисунок 9.1 – Мікробіом людини
(за матеріалами сайту Nutrition Review)

Колонізація корисної мікробіоти в кишечнику може запобігти небажаному локальному та системному запаленню трьома механізмами:

- за допомогою виробництва протизапальних сполук, таких як цитокіни;
- за допомогою відновлення слизової оболонки кишечника та покращання цілісності кишечника і, у такий спосіб, запобігаючи переміщенню сполук, що викликають запалення, у кровообіг;
- перешкоджаючи зростанню бактерій, що викликають запалення, у кишечнику. Роди бактерій, які зазвичай

мають протизапальну дію, належать до груп *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, їх детально вивчають на предмет їхніх протизапальних властивостей.

Дієта відіграє важливу роль у виникненні неінфекційних захворювань. Метаболічний синдром можна визначити як комбінацію фізіологічних, біохімічних, клінічних і метаболічних чинників, які пов'язані з підвищеним ризиком неінфекційних захворювань, таких як діабет 2-го типу, гіпертонія та серцево-судинні захворювання. Метаболічний синдром є однією з найпотужніших причин інсулінорезистентності та діабету 2-го типу. На тваринних моделях було виявлено, що лікування антибіотиками широкого спектра дії модулювало кишкову мікробіоту, призводило до зниження толерантності до глюкози та впливало на запальний і метаболічний статус інсулінорезистентних мишей з ожирінням.

Так само мікробіота кишечника також впливає на гіпертензію. Результати метааналізу довели, що щоденне споживання пробіотиків знижує систолічний і діастолічний тиск у пацієнтів, які страждають на гіпертонічну хворобу. Відомо, що мікробна різноманітність позитивно корелює зі зниженням гіпертензії пацієнтів зі спонтанною гіпертензією. Нові метаболічні дослідження довели, що шкідливі продукти, які утворюються внаслідок метаболізму, сприяють розвитку атеросклерозу.

Фосфатидилхолін, який є важливим компонентом дієт із високим вмістом жиру, наприклад із високим вмістом червоного м'яса, метаболізується в триметиламін-N-оксид різними бактеріями, такими як *Clostridium*, *Proteus*, *Shigella* та *Aerobacter*. Секвенування метагеному кишечника в пацієнтів з атеросклерозом довело збільшення кількості *Collinsella*, тоді як кількість *Roseburia* та *Eubacterium* була вищою у здорових контрольних груп.

9.2. Взаємозв'язок між дієтою та кишковою мікробіотою

Дієта є сильним тригером, який, як відомо, впливає на колонізацію протягом 24 годин після споживання її господарем. Проте було припущено, що раннє формування кишкової мікробіоти за допомогою дієти призводить до тривалої колонізації бажаної мікробіоти в кишечнику. Відомо, що різні компоненти дієти, особливо такі макроеlementи, як вуглеводи, ліпіди та мікроelementи, впливають на тип бактерій у кишечнику.

Склад кишкової мікробіоти може сильно відрізнятися в людей, хоча деякі основні види бактерій зазвичай наявні в більшості. Вважають, що дієта пояснює понад 50 % цих мікробних структурних варіацій у мишей і 20 % у людей, сигналізуючи про потенціал дієтичних стратегій у лікуванні захворювань завдяки модуляції кишкової мікробіоти. Короткострокові різкі дієтичні втручання продемонстрували здатність швидко змінювати різноманітність мікробіоти в організмі людини. Однак ці зміни тимчасові й не зберігаються довше, ніж кілька днів. Навіть після значних змін дієти мікробіота людини зберігає свій унікальний персоналізований склад, що свідчить про те, що механізми, які контролюють екологічний гомеостаз, виходять за межі дієти.

Однак, якщо розглядати в поперечному перерізі популяції, схеми харчування також відповідають мікробному складу. Це свідчить про те, що довгострокові схеми харчування та звичне споживання відіграють певну роль у формуванні стабільного профілю мікробіоти кожної людини.

Крім дієти, кишкова мікробіота формується комбінацією зовнішніх (наприклад, спосіб життя та приймання ліків) і внутрішніх (наприклад, генетика хазяїна, імунні та метаболічні регуляції) чинників. Загально визнано, що зовнішні чинники викликають переважний вплив, причому

чинник дієти вивчено найбільше. Згідно з аналізом даних 1126 близнюків у 2016 році генетика відіграє лише обмежену роль у формуванні кишкової мікробіоти із середнім рівнем 8,8 %. Зі свого боку, склад кишкової мікробіоти дуже індивідуальний для господаря та формується протягом життя завдяки цьому унікальному складу бактеріальних таксонів, починаючи з народження.

Основні впливи на мікробіоту новонароджених містять спосіб народження дитини, спосіб її вигодовування та використання ліків (зокрема антибіотиків). Мікробіота кишечника зазнає різких змін незабаром після народження у зв'язку з лактацією матері, а потім вдруге після введення твердої їжі. Протягом цього часу немовля має низьке бактеріальне розмаїття та набуває високого рівня мікробного потоку приблизно до 2–3 років. Це вікно є періодом критичного розвитку кишкової мікробіоти з порушеннями, пов'язаними з вищим ризиком аутоімунних захворювань і метаболічних порушень у подальшому житті.

Учені встановили, що склад і функції мікробіоти в немовлят можуть бути однаково важливими для параметрів здоров'я. Наприклад, підвищена кількість підтипів, що продукують ліпополісахариди протягом цього часу, може збільшити імунну активацію та, можливо, стати посередником у розвитку аутоімунних захворювань у більш пізньому віці.

Приблизно через три роки кишкова мікробіота стабілізується, зберігаючи відносні пропорції таксонів. Отже, перші роки розвитку та встановлення основного мікробного профілю кишечника можуть відігравати фундаментальну роль у здоров'ї господаря в дорослому віці. Після трирічного віку чинники навколишнього середовища, такі як дієта та антибіотики, а також порушення метаболічного та імунного гомеостазу господаря все ще можуть впливати або порушувати мікробний склад.

9.3. Вплив ферментованих продуктів на здоров'я та мікробіоту кишечника

Ферментація, яка досягається за допомогою мікроорганізмів, особливо молочнокислих бактерій і дріжджів, є давньою технологією консервування їжі. Ферментовані продукти та напої, такі як йогурт або сир, кефір, сметана є багатими джерелами пробіотичних бактерій. Серед них йогурт або сир вважають харчовими носіями пробіотиків. Однак, незважаючи на те, що харчовий раціон містить різноманітні ферментовані продукти, їхні переваги обмежуються лише покращенням травлення та засвоєння завдяки протеолітичній активності під час бродіння та відсутності живих бактерій під час споживання. Отже, незважаючи на те, що харчові продукти, приготовані після ферментації, мають обмежені переваги, сирі ферментовані харчові продукти, такі як кисломолочні вироби є важливими джерелами пробіотичних бактерій.

У більшості домогосподарств використовують сир, отриманий за допомогою сквашування молока з додаванням попередньо виготовленого сиру. Було виявлено, що домашній сир містить цілий спектр молочнокислих бактерій (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Bifidobacterium* тощо). Ці мікроби мають пробіотичні властивості, такі як здатність виживати у верхніх відділах кишківника, адгезію епітеліальних клітин, протизапальну дію та посилення вродженої імунної відповіді слизової.

Молочнокислі бактерії з домашнього сиру запобігають колонізації патогенного холерного вібріону та росту *Salmonella typhimurium*. Установлено зменшення частоти діареї, пов'язаної з прийманням антибіотиків, і покращення здоров'я ротової порожнини в дітей, які отримували йогурт. Посилений лінійний ріст також спостерігали в дітей жіночої статі, які вживали сир. Деякі дослідження продемонстрували покращення ліпідного профілю за умови

додаванні сиру, а нещодавно в метааналізі було зроблено висновок, що вживання пробіотиків або ферментованого молока може запобігти гіперхолестеринемії та в такий спосіб знизити ризик серцево-судинних захворювань.

Серед хворих на діабет додавання йогурту, що містить пробіотики, такі як *Lactobacillus acidophilus* La5 і *Bifidobacterium lactis* Bb12 покращувало рівень глюкози в крові натще. У вагітних жінок пероральний пробіотичний йогурт знижував рН піхви, спостерігали повне симптоматичне лікування бактеріального вагінозу.

9.4. Вплив макроелементів і деяких дієт на мікробіом кишечника

Усі макроелементи, зокрема складні вуглеводи та розчинні харчові волокна, відіграють головну роль у формуванні мікробіоти кишечника (рис. 9.2). Незважаючи на те, що неперетравлювані вуглеводи, такі як розчинна клітковина сприяють росту корисних коменсалів у кишечнику, дієти з високим вмістом жирів, вуглеводів і білків також сильно впливають на мікробіоту кишечника. Дієти, багаті клітковиною, є більш здоровими, ніж ті, що містять велику кількість білка та жирів, наприклад, у випадку з червоним м'ясом, яке перешкоджає розмноженню корисних мікробів у кишечнику. Дієта з високим вмістом жиру також пов'язана з посиленням ендотоксемії та хронічним запаленням. Західні дієти, багаті насиченими жирами та білками, сприяють росту бактероїдів, кількість яких, як відомо, є більшою в пацієнтів, які страждають на колоректальний рак.

Відомо, що дієти з високим вмістом жиру знижують співвідношення *Bacteroides* / *Firmicutes*, тоді як дієти з обмеженим вмістом жиру і з високим вмістом вуглеводів збільшують як *Bacteroides*, так і *Firmicutes*, а також біфідобактерії. Дієта з високим вмістом сахарози збільшує кількість *Clostridium* і *Bacteroides*, і ці порушення мікробіоти

кишечника пов'язані з погіршенням когнітивної гнучкості, особливо довготривалої та короточасної пам'яті.

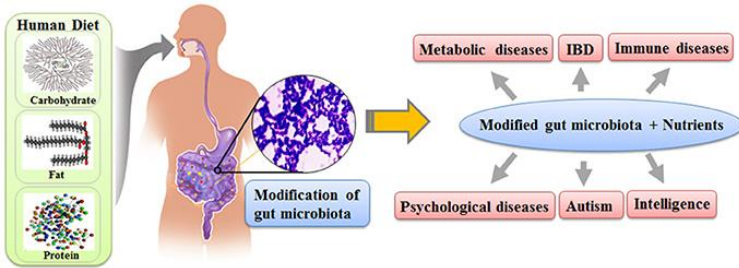


Рисунок 9.2 – Вплив поживних речовин на організм людини за допомогою кишкової мікробіоти

Ферментація білка призводить до утворення корисних сполук, тоді як гнильна дія призводить до утворення шкідливих побічних продуктів, таких як індол і крезол. Відомо, що дієти з високим вмістом білка сприяють росту групи *Bacteroides*. Надмірне споживання червоного м'яса пов'язане зі збільшенням виробництва триметиламіну і триметиламін-N-оксиду. Ці метаболіти, які є результатом діяльності мікробів у кишечнику, відповідають за утворення атеросклеротичних бляшок і, у такий спосіб, можуть сприяти розвитку серцево-судинних захворювань. Крім того, надмірне вживання червоного м'яса та відповідна зміна мікробіоти кишечника може призвести до слабкого випорожнення та вироблення канцерогенів, які можуть спровокувати розвиток колоректального раку.

Було доведено, що дієти з високим вмістом білка (майже 22 % від загального раціону), пов'язані з високою фізичною активністю, як у разі зі спортсменами, покращують мікробну різноманітність у кишечнику та імунітет слизової оболонки серед гравців у регбі. Також було виявлено, що спортсмени мають нижчий ризик ожиріння та

системного запалення внаслідок наявності представників Akkermansiaceae у їхньому кишечнику порівняно з неспортсменами, що свідчить про те, що супутня фізична активність також впливає на модуляцію кишкового мікробіому. Молочні продукти є ще одним важливим джерелом високого вмісту білка і, відомо, що споживання ферментованих молочних продуктів впливає на мікробіоту кишечника, покращуючи корисні бактерії, такі як *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*; крім того, лактоза, яка міститься в молоці, здатна діяти як пребіотик.

Завдяки середземноморській дієті, яка містить велику кількість продуктів рослинного походження, таких як цільні зерна, фрукти та овочі, а також нежирне м'ясо й рибу мікробіом кишечника модулюється на користь організму людини. Середземноморська дієта також багата на поліфеноли, які сприяють домінуванню *Prevotella*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* і значно перешкоджають росту *Clostridium*, і тому її рекомендують пацієнтам, які страждають на ожиріння та високий рівень холестерину в крові. Споживання так званої «палеолітичної дієти», яка містить природні продукти, такі як фрукти та коренеплоди й меншу кількість зерна, має вищий ступінь насичення та покращує мікробну різноманітність у кишечнику порівняно із сучасними дієтами.

9.5. Вплив вітамінів та інших біологічно активних сполук на кишкову мікрофлору. Вплив мінералів і мікроелементів на мікробіоту кишечника

Відомо, що жиророзчинні вітаміни, такі як А і Д, впливають на склад мікробіому кишечника. Помічено, що дефіцит ретиноєвої кислоти призводить до зменшення кількості як аеробних, так і анаеробних бактерій, особливо

Firmicutes, таких як ентерококи, *Clostridium difficile* та лактобактерії.

Цей ефект також наявний у Proteobacteria та сегментованих ниткоподібних бактерій у тонкій кишці. Крім того, відомо, що вітамін D впливає на склад кишкової мікробіоти та здоров'я кишечника. На моделі миші, яка не могла виробляти активний вітамін D, і на іншій моделі без рецепторів вітаміну D було виявлено, що сприйнятливість до коліту, спричиненого сульфатом декстрану, відповідала підвищеним рівням Proteobacteria та меншій кількості типів Firmicutes і Deferribactere.

Дослідження *in vitro* продемонструвало вплив вітаміну D на гомеостаз епітеліального бар'єра кишечника, у такий спосіб запобігаючи інвазії *E. coli*. Дослідники виявили, що добавки вітаміну D модулюють мікробіом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, зменшуючи відносну кількість гамапротеобактерій, зокрема види *Pseudomonas* і *Escherichia / Shigella*.

Установлено, що вітамін D впливає на мікробіоту кишечника немовлят. За умови вживання матерями добавок вітаміну D у немовлят відмічали зниження *Bifidobacterium* і підвищення *Bacteriodes fragilis*, що знижує ймовірність колонізації немовлят *Clostridium difficile*.

Вітамін К, який є надзвичайно важливим для згортання крові, також синтезується кишковою мікробіотою на додаток до водорозчинних вітамінів групи В, таких як біотин, кобаламін, фолієва кислота, нікотинова кислота, пантотенова кислота, піридоксин, рибофлавін і тіамін. Учені виявили кілька бактерій, яким потрібні менахінони як кофактори для росту, що свідчить про те, що вітамін К підтримує різноманітність бактерій у мікробіомі кишечника. Загалом взаємозв'язок вітаміну К і мікробіому кишечника відносно невеликий. Менахінони, що виробляються кишко-

вим мікробіомом, можуть використовуватися як господарем, так і як допоміжний чинник зростання певним мікробіомом.

Дослідження мікробіоти та поживних речовин доводять, що дефіцит магнію, цинку, міді та додавання заліза може негативно вплинути на баланс мікробіому кишечника. Магній асоціюється зі змінами настрою, пов'язаними з кишковими бактеріями. Дефіцит магнію призводив до зниження *Bifidobacterium* без впливу на *Lactobacillus* і *Bacteroides*.

Біфідобактерії – це група бактерій, які запобігають запаленню в організмі хазяїна. Депресія пов'язана із запаленням, і полегшення запалення може бути одним із механізмів, за допомогою якого кишкові бактерії можуть впливати на перепади настрою. Що стосується дефіциту цинку, то він пов'язаний зі зниженням різноманітності бактерій у кишечнику. Значний вплив дефіциту цинку наявний у типів *Proteobacteria* та родів, подібних до *Enterococcus*, *Enterobacter* і *Ruminococcus*, тоді як *Firmicutes* толерантні до дефіциту цинку. Ці порушення в балансі *Proteobacteria* й *Firmicutes* мають зворотний зв'язок із масою тіла хазяїна, що призводить до зниження безжирової та загальної маси тіла.

Селен також має значний вплив на формування мікробіоти кишечника. Селен впливає на мікробну різноманітність, особливо для класу *Bacteroidia* та родів *Parabacteroides*, де перші продемонстрували збільшення кількості, а другі зменшилися з додаванням Se. Проте додавання заліза в людей призвело до збільшення кількості представників *Enterobacteriaceae* та *Bacteroides* і зменшення кількості бактерій у групах *Lactobacilli* та *Bifidobacteria*, що вказує на збільшення мікробіому, який сприяє запаленню. Цей вплив на мікробіоту кишечника також був пов'язаний зі зниженням виробництва бутирату та пропіонату та збільшенням виробництва лактату та форміату. Бутират є енергетичним субстратом для епітеліальних клітин товстої кишки та

сприяє гомеостазу глюкози, тоді як пропіонат є субстратом для ліпогенезу та глюконеогенезу в печінці. Відомо також, що пропіонат знижує рівень ліпідів у сироватці крові і, отже, знижує ризик серцево-судинних захворювань.

9.6. Вплив неправильного харчування на кишкову флору та його наслідки для здоров'я. Відновлення балансу кишкової мікробіоти

Відомо, що діти з недоїданням мають порушену кишкову флору порівняно з їхніми більш здоровими однолітками. Цей дисбаланс, зазвичай, є постійним, і поповнення раціону повноцінним харчуванням не відновлює його, або відновлений баланс є короткочасним. Дослідження демонструють, що в дітей із недостатнім харчуванням наявні низькі концентрації трьох основних типів Bacteroidetes, Actinobacteria та Firmicutes, тоді як концентрація Proteobacteria значно вище порівняно зі здоровими дітьми. У дітей, які не доїдають, відмічено підвищення кількості таких патогенних бактерій, як Klebsiella, Enterobacteria та Neisseria.

Ці бактерії здатні спричиняти шлунково-кишкові захворювання, такі як діарея, і в такий спосіб спричинювати подальше недоїдання, зважаючи на порушення всмоктування основних поживних речовин унаслідок запалення кишечника. Цей взаємозв'язок між недоїданням і порушеннями кишкової мікробіоти є замкнутим колом, і кожна проблема, зазвичай, сприяє іншій, роблячи господаря вразливим до багатьох інших захворювань.

Також встановлено, що такі бактерії, як Shigella, Veillonella, Streptococcus, Escherichia та Enterobacter негативно корелюють із покращеним харчуванням. Це свідчить про важливість харчування для профілактики інфекцій у дітей.

Відомо, що дієта, якої дотримуються під час вагітності та лактації, додатково впливає на кишкову флору матері та потомства. У дослідженні на тваринах, де матерів годували їжею з високим вмістом жиру під час лактації та відлучення, у дитинчат спостерігали більше ожиріння та зміни кишкової мікробіоти порівняно з контрольними, чиїх матерів годували нормальною їжею. Дієта з високим вмістом жиру збільшила популяцію Firmicutes, а також призвела до зменшення кількості Bacteroides у сліпій кишці, у такий спосіб викликаючи порушення енергетичного гомеостазу, що призводить до ожиріння в дитинчат.

Сьогодні, крім дієти, численні зовнішні чинники, такі як стрес, забруднення, алкоголізм і невибіркове використання антибіотиків відповідають за дисбаланс кишкової мікробіоти, що призводить до дисбактеріозу. Дисбактеріоз – це стан, за якого порушується баланс між корисними й патогенними мікроорганізмами. Однак дуже мало досліджень на людях довели, як саме можна відновити баланс кишкової флори, хоча відомо, що повноцінне харчування покращує баланс кишкових бактерій. Однак у деяких випадках хронічного дисбактеріозу, коли шлунково-кишковий тракт уже зазнав пошкоджень і дисбаланс кишкової флори є постійним, пропонують альтернативні методи відновлення втраченої флори.

Деякі із загальноприйнятих методів містять тривале застосування пробіотиків або пребіотиків пацієнтам, які страждають на різні шлунково-кишкові розлади. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотики визначають як «живі мікроорганізми, які за умови введення в достатніх кількостях приносять користь здоров'ю хазяїна». Однак втрата колонізації після припинення приймання добавок є головним недоліком використання пробіотиків.

Останнім часом набули популярності дієтичні сполуки, що стимулюють зростання пробіотиків і які називаються пребіотиками.

Пребіотик – це селективно ферментований інгредієнт, який допускає специфічні зміни як у складі, так і в активності мікрофлори шлунково-кишкового тракту, що надає переваги здоров'ю господаря. Пребіотики можуть мати довгостроковий вплив на мікробіоту господаря, оскільки вони забезпечують субстрат для наявної корисної флори в кишечнику.

Останнім часом фекальні трансплантації розглядають як альтернативу для відновлення балансу кишкової флори за різних клінічних станів, таких як аутоімунні захворювання, запальні захворювання кишечника, розсіяний склероз і ожиріння. Указану процедуру хоч і розглядають для ребіозу кишечника, проте вона має певні недоліки і обмежувальні чинники. Серед них такі, як складність виконання процедур, віддалена ймовірність наявності бажаних бактерій у донора та їхньої ефективної колонізації в кишечнику. Додаток пребіотиків окремо або в поєднанні з пробіотиками може бути корисною для відновлення балансу кишкової флори. Багата клітковиною дієта з обмеженим вмістом калорій, яка містить кисломолочні продукти, такі як сир або йогурт, є ключем до здорового способу життя.

10. ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ ДО ЗАГАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ХАРЧУВАННЯМ

10.1. Генетична схильність. Підходи до демонстрації генетичної схильності до поширених захворювань

Генетична схильність – це підвищена ймовірність розвитку певної хвороби, яка закодована в геномі людини. Наявність генетичної схильності до захворювання не означає, що людина захворіє на це захворювання. Інакше кажучи, вона безпосередньо не викликає захворювання, але ризик може бути вищим, ніж у населення загалом. Певні генетичні варіації, які часто є вродженими від батьків, призводять до генетичної схильності. Ці зміни в генетиці можуть відповідати за розвиток хвороби, хоча вони безпосередньо не викликають хворобу. Декілька людей зі схильними генетичними варіаціями в одній родині ніколи не захворюють на хворобу одночасно з іншими. Отже, генетична схильність є єдиним компонентом етіології поширених захворювань, таких як ішемічна хвороба серця.

Ризик передавання загальних захворювань нащадкам важко передбачити внаслідок складної взаємодії між різними генами, а також між поведінковими, екологічними та генетичними чинниками. Мати генетичну схильність до захворювання означає бути вразливим до певних захворювань. Люди можуть бути спадково схильні до певних захворювань або поведінки, зважаючи на гени, які вони успадковують від родичів. У людей більша ймовірність розвитку таких захворювань, як погані зуби, відсутність волосся або діабет.

Більшість поширених захворювань і більшість кількісних ознак, які можна виміряти в людських популяціях, є складними генетичними ознаками. Тобто багато генетич-

них і негенетичних чинників взаємодіють, щоб визначити остаточний фенотип, незалежно від того, чи є цей фенотип схильністю до захворювання, чи кількісно визначеною ознакою, такою як зріст, вага, рівень холестерину в сироватці крові або артеріальний тиск. Ідентифікація генів, які лежать в основі популяційних варіацій цих фенотипів, була складною. Нещодавно з'явилися бази даних загальних генетичних варіантів, розпізнавання закономірностей генетичної варіації та методології швидкого генотипування й поєднання цих інструментів і ресурсів значно полегшує дослідження генетичних асоціацій, потенційно потужний метод картографування генів для складних ознак. Однак під час виконання та інтерпретації цих асоціативних досліджень потрібна обережність.

Невелика частка поширених випадків захворювання має одиничний ген. Основну частку генетичної основи загальних захворювань можна вважати результатом спадкової схильності до генетичної. Звичайні захворювання є результатом складної взаємодії впливу багатьох різних генів (полігенна спадковість) із чинниками та впливами зовнішнього середовища (багатофакторна спадковість).

Дослідження зв'язків або асоціацій є двома основними підходами до демонстрації генетичної сприйнятливості до поширених захворювань (рис. 10.1).

У дослідженнях зв'язків і асоціацій різноманіття суміжних маркерів подано на рисунку 10.1 (Cardon and Bell).

У певному гаплотиповому середовищі наявна функціональна мутація «m». Різноманітність суміжних маркерів, які можна використовувати для відстеження ділянки гена захворювання, буде великою, оскільки в дослідженнях зчеплення (також званих сімейними дослідженнями) для рекомбінації є хвилина часу. І результуюча ділянка гена захворювання буде невеликою, оскільки в асоціативних дослідженнях вона зосереджена на популяціях, які раніше зазнали випадкового спаровування протягом тривалого періоду часу.

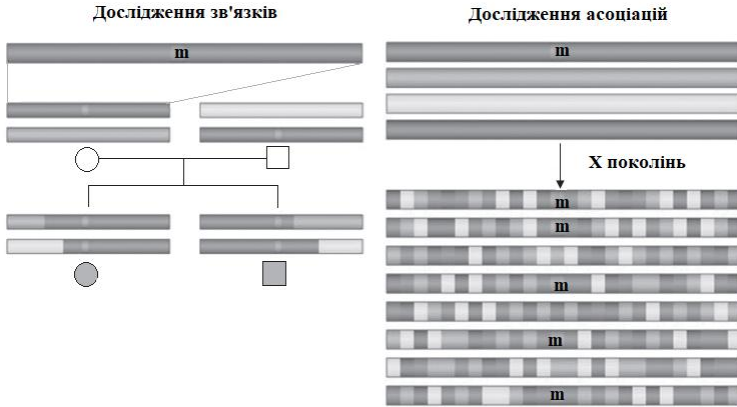


Рисунок 10.1 – Дослідження зв'язків і асоціацій

Зрештою ген захворювання або мутація відокремлюються від генів, зважаючи на своє оригінальне гаплотипне середовище, навіть якщо деякі з них можуть залишатися узгодженими; цей тип не випадкової асоціації алелей формує основу для порушення рівноваги зчеплення.

Зазвичай під час аналізу зв'язків у родинах із численними ураженими родичами, у яких було виміряно мандрівність, типізується загальногеномний набір із кількох сотень або тисяч маркерів, розділених окремо на мільйони основ.

Для локалізації генів захворювання використовують маркери, які відокремлюються від захворювання в родичів частіше, ніж можливо. Перевага цього підходу полягає в тому, що він передбачає об'єктивний комплексний пошук алелів схильності в геномі та успішно застосований для пошуку генів багатьох одностежних розладів. Навпаки, аналіз зв'язків не був настільки ефективним для полігенних хвороб і кількісних ознак, можливо, певною мірою внаслідок обмеженого контролю для виявлення впливу загальних алелів із незначним впливом на хворобу.

У дослідженнях асоціацій певний маркер корелює із захворюванням у популяції більше, ніж у родинях. Дослідження асоціацій мають набагато кращий контроль для виявлення ефектів поширених варіантів. За допомогою дослідження асоціацій було доведено, що алель VNTR інсуліну, частота якого становить лише близько 70 %, впливає на ризик розвитку діабету 1-го типу з імовірністю 10–22.

Проте дослідження асоціацій вимагають більше додаткових маркерів, ніж аналіз зв'язків. В аналізі зчеплення маркер, а також алель захворювання зазвичай мають успадковуватися спільно в межах одного або двох поколінь, охоплених родиною, і, як наслідок, маркери можуть бути більш ніж на кілька мільйонів основ від відповідного гена. У дослідженнях асоціації маркер, а також алель захворювання зазвичай повинні успадковуватися спільно на всьому шляху популяції. Унаслідок того, що сегменти нерівноважного зв'язку вимірюються десятками тисяч основ, для сканування геному на асоціацію знадобляться сотні тисяч маркерів. Крім того, асоціаційні дослідження, навіть якщо вони потенційно більш значущі, ніж зв'язок, усе одно потребують тисячі індивідуальних розмірів вибірки. Отже, асоціаційні дослідження сьогодні обмежені генами-кандидатами або ділянками внаслідок витрат на загальногеномний підхід.

10.2. Інтерфейс між навколишнім середовищем і генетичними процесами. Зміна експресії або структури генів звичайними харчовими речовинами

Прогрес у боротьбі з людськими захворюваннями та їхніми наслідками прискорюється завдяки доступності геномної інформації для людей щодо інших організмів. Процес локалізації та ідентифікації генів, пов'язаних із захворюванням, був трансформований за допомогою методів, а також знань, які випливають із геномних проєктів. До сьогодні було ідентифіковано та частково охарактеризовано приб-

лишно 1000 генів хвороб людини, серед яких відомо, що 97 % викликають моногенні захворювання. Однак більшість випадків ожиріння, раку, діабету, серцево-судинних захворювань та інших хронічних захворювань пов'язані зі складною взаємодією між чинниками навколишнього середовища та низкою генів.

Тому не дивно, що стратегії для характеристики, а також ідентифікації моногенних захворювань виявилися не ефективними в разі застосування до хронічних захворювань.

Незважаючи на понад 600 асоціаційних досліджень, молекулярна основа хронічних захворювань є нез'ясованою. Такі наслідки призвели до прогресу «гіпотези загального захворювання / поширеного варіанта», яка стверджує, що хронічні захворювання зазвичай спричинені наборами варіантів генів, які разом сприяють ініціації та розвитку хвороби. Чому молекулярно-епідеміологічним дослідженням було непросто локалізувати гени, пов'язані з хронічними захворюваннями, пояснюючи це складністю генетичних взаємодій на додаток до числа та інтервалів між маркерами картування? Крім того, повний однонуклеотидний поліморфізм (SNP), а також карти гаплотипів потребують додаткових ресурсів для ідентифікації генів, асоційованих із захворюваннями.

Такий геномоцентричний підхід зазвичай не враховує найважливішої змінної в експресії генетичної інформації, а саме нутрієнтів. Саме такий інтерфейс між живильним середовищем і клітинними / генетичними процесами називають «нутрігеномікою» або геномікою харчування. Харчова геноміка прагне здійснити генетичний аналіз того, як звичайне харчування впливає на баланс між здоров'ям і хворобою, змінюючи експресію генів або генетичну структуру індивіда.

Теоретичну основу цієї нової галузі геномних досліджень найкраще можна підсумувати за допомогою таких п'яти принципів:

1. Звичайні харчові хімічні речовини діють на геном людини, прямо чи опосередковано змінюючи експресію чи структуру генів.

2. У деяких людей за певних обставин дієта може діяти як серйозний чинник ризику багатьох захворювань.

3. Очікується, що кілька генів, що регулюються дієтою (та їхні нормальні, поширені варіанти), відіграють певну роль у виникненні, розвитку та тяжкості хронічних захворювань.

4. Генетична структура індивіда зумовлює, наскільки дієта впливає на баланс між здоровим і хворобливим станами.

5. Дієтичне втручання, отримане на основі розуміння індивідуальних харчових потреб, статусу харчування, а також генотипу, може бути використано для запобігання, пом'якшення або лікування поширених захворювань.

Епідеміологічні дослідження неодноразово демонстрували зв'язок між споживанням їжі та появою й тяжкістю хронічних захворювань. Однак той факт, що їжа містить біологічно активні хімічні речовини, які впливають на експресію генів, не впливає з результатів численних досліджень молекулярних і генетичних зв'язків або лабораторних експериментів на тваринах чи культурах клітин.

Звичайна їжа має досить високу складність, наприклад, до складу кукурудзяної олії входять жирні кислоти, тригліцериди, стерини, ефіри стеролів і токофероли. Різноманітність і концентрація жирних кислот, тригліцеридів, стеринів, стеринових ефірів і токоферолів, має багато різноманітних впливів на фізіологію з огляду на той факт, що ці сполуки мають спільні та індивідуальні метаболічні шляхи після потрапляння в клітину.

Нутрієнти можуть прямо чи опосередковано впливати на експресію генів. На клітинному рівні поживні речовини можуть зазнавати таких перетворень:

I. Діяти як ліганди для рецепторів, факторів транскрипції.

II. Метаболізуватися первинними або вторинними метаболічними шляхами, у такий спосіб змінюючи концентрації проміжних продуктів або субстратів.

III. Впливати на сигнальні шляхи позитивно чи негативно.

Нутрієнти можуть прямо чи опосередковано впливати на експресію генів, як подано на рисунку 10.2.

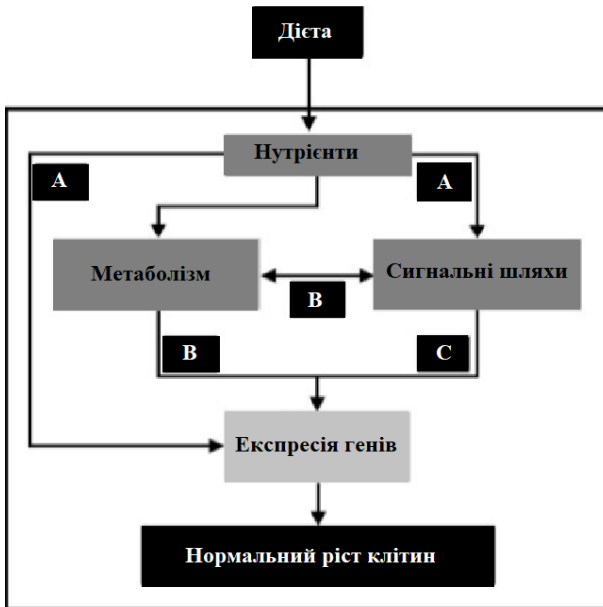


Рисунок 10.2 – Шляхи перетворень поживних речовин у клітині

Поживні речовини можуть діяти безпосередньо як ліганди для рецепторів факторів транскрипції (шлях A);

можуть метаболізуватися за допомогою первинних або вторинних метаболічних шляхів, у такий спосіб змінюючи концентрації проміжних продуктів або субстратів (шлях В), залучених до генної регуляції або клітинної сигналізації (шлях С).

Жирні кислоти, наприклад, метаболізуються шляхами β -окислення для виробництва клітинної енергії (шлях В). Зміна внутрішньоклітинного енергетичного балансу, можливо, опосередковано змінює експресію генів унаслідок зміни клітинного гомеостазу НАД. Повторне окислення НАД пов'язане з мітохондріальною транспортною активністю електронів, крім того, що він є кофактором для білків, які беруть участь у ремоделюванні хроматину. Унаслідок реакції, наприклад ацетилювання гістонів або метилювання ДНК, процеси ремоделювання хроматину мають короткострокові та довготермінові наслідки для регуляції генів, які змінюють доступ до еукаріотичних генів і, як наслідок, їхню регуляцію.

Для ядерних рецепторів низка харчових хімічних речовин діє як ліганд (шлях А). Багато генів беруть участь у метаболізмі жирних кислот, які регулюються за допомогою одного із трьох членів сімейства рецепторів, активованих проліфератором пероксисом (PPAR α , PPAR δ і PPAR γ). Жирні кислоти, пальмітинова (16:0), олеїнова (18:1 n9), лінолева (18:2 n6) та арахідонова (20:4 n6), а також ейкозаноїди, 15-дезоксид Δ 12,14простагландин J2 і 8-(S) гідроксейкозатетраєнова кислота є лігандами для сімейства PPAR. Зокрема ці ядерні рецептори діють як сенсори для жирних кислот. Сенсори ліпідів зазвичай гетеродимеризуються за допомогою рецептора ретиноїду X (RXR), ліганд якого походить від іншої харчової хімічної речовини під назвою ретинол (вітамін А). Низка нутрієнтів, наприклад геністеїн, гіперфорин і вітамін А, зв'язуються безпосередньо з ядерними рецепторами і змінюють експресію генів.

Фактори транскрипції опосередковано регулюються харчовими речовинами. Протеїни, які зв'язують регуляторні елементи стеролів (SREBP), активуються внаслідок розщеплення протеазами, що регулюється низькими рівнями оксистеролів, а також змінами інсуліну / глюкози та поліненасичених жирних кислот. Зв'язувальний білок (ChREBP), що реагує на вуглевод, активується у відповідь на підвищення рівня глюкози, і подія регулюється зворотним фосфорилуванням.

Крім того, для експресії генів метаболічне перетворення харчових хімічних речовин служить механізмом контролю. Рівень стероїдного гормону в кінцевому підсумку залежить від холестеролу й регулюється за допомогою діяльності комбінованих 10 кроків у шляху біосинтезу стероїдів. Крім того, різні проміжні продукти розгалужуються в інших метаболічних шляхах. Загалом на внутрішньоклітинні концентрації проміжних продуктів разом із кінцевими продуктами впливають шляхи деградації (шлях В). З цієї причини на концентрацію будь-якого такого ліганду значною мірою впливатимуть явні комбінації алелів для ферментативних етапів у цих різноманітних шляхах.

Специфічна пара алелів може бути гетерозиготною й відрізнитися за частотою від однієї субпопуляції до іншої, що є суттєвим правилом нутрігеноміки.

Як подано на рисунку 10.2 (шлях С), харчові хімікати також можуть безпосередньо впливати на шляхи передання сигналу. Зелений чай містить поліфенол 11-епігалокатехін-3-галлат. Фосфорилування тирозину рецептора Her-2/neu та рецептора епідермального фактора росту інгібується 11-епігалокатехін-3-галлатом, що послідовно знижує передання сигналу за допомогою шляху фосфатидилінозитол 3-кінази NF-κB. Активація шляху NF-κB пов'язана з кількома вірулентними формами раку молочної залози. 11-епігалокатехін-3-галлат і його похідні інгібують фосфорилування

рецептора тромбоцитарного фактора росту. Інозит гексафосфат, наявний у рисі, пригнічує тетрадеканоїлфорбол-13-ацетат або EGF-індуковану трансформацію клітин на всьому шляху внаслідок впливу на PI-3 кіназу. Геністеїн, ресвератрол, фенетилізотиоціанат і ретиноїди (вітамін А та його метаболіти) також впливають на шляхи передання сигналу.

Зважаючи на вищенаведене, розумно зробити висновок, що багато людських генів еволюціонували у відповідь на харчові хімічні речовини рослинного і тваринного походження, які ми споживаємо, оскільки людський геном настільки сприйнятливий до харчового середовища.

10.3. Харчові чинники ризику розвитку захворювань: мікронутрієнти та макроелементи, обмеження калорійності

Ідея про те, що небажана дієта або взаємодія геному може спричинити захворювання, не нова. Відкриття галактоземії Гоппартом у 1917 році було першим прикладом. Галактоземія є рідкісним рецесивним дефектом галактозо-1-фосфатуридилтрансферази. Дефіцит цього ферменту призводить до накопичення галактози в крові, викликаючи численні проблеми зі здоров'ям, наприклад, розумову відсталість. Інше рецесивне захворювання, фенілкетонурія, було відкрито Асбйорном Фоллінгом у 1934 році. Фенілкетонурія – це дефіцит ферменту фенілаланінгідроксилази, що призводить до накопичення фенілаланіну в крові. Високий рівень фенілаланіну може спричинити неврологічне пошкодження. Як галактоземію, так і фенілкетонурію можна виявити в немовлят одразу після народження, і обидві хвороби можна контролювати за допомогою дієти з низьким вмістом лактози та фенілаланіну відповідно. Галактоземія та фенілкетонурія є ознаками одного гена, тому їх легко ідентифікувати та лікувати за допомогою зміни дієти.

Асоціації холестерину з гіперхолестеринемією, гіперхолістеринемією з атеросклерозом зосередилися на зв'язку між кількістю калорій, рівнями й типами вітамінів, жирів і вуглеводів, з атеросклерозом, раком, діабетом, ожирінням та іншими хронічними захворюваннями. Хоча деякі асоціації були підтверджені подальшими генетичними або біохімічними дослідженнями на лабораторних тваринах або людях, інші залишаються суперечливими.

Раціон людини вимагає близько 40 мікронутрієнтів. Надмірне споживання певних мікронутрієнтів пов'язане з раком (каротиноїди, фолієва кислота), серцево-судинними захворюваннями (каротиноїди, вітаміни групи В та вітамін Е), кістковою масою (вітамін D) і дефектами нервової трубки (фолієва кислота). Дефіцит В₆, В₁₂ і фолієвої кислоти пов'язаний із підвищенням рівня гомоцистеїну в сироватці крові. Для ішемічної хвороби серця гіпергомоцистеїнемія є чинником ризику, а також маркером. Проте часто механізми такого впливу не є з'ясованими на молекулярному рівні. Багато з цих висновків ґрунтуються на когортних, рандомізованих дослідженнях і метааналізі, у яких не можна переконливо визначити походження захворювання.

Припускають, що вітаміни В₆, фолієва кислота, В₁₂, ніацин, С або Е, або дефіцит заліза чи цинку мають дію, подібну до радіації в пошкодженні ДНК, викликаючи окисні ураження, одноланцюгові та подвійні розриви або те й інше.

Дефіцит поживних речовин має значно більший негативний вплив, ніж радіація, і сприяє пошкодженню ДНК. Унаслідок значного включення урацилу в ДНК людини (4 мільйони урацилів / клітину) дефіцит фолієвої кислоти розриває хромосоми. У ДНК одноланцюгові розриви згодом утворюються під час репарації основи за допомогою двох сусідніх одноланцюгових розривів на протилежних ланцюгах ДНК, що призводить до фрагментації хромосо-

ми. Дефіцит поживних мікронутрієнтів може пояснити, чому 25 % населення США, яке споживає менше рекомендованих п'яти порцій овочів і фруктів на день, майже вдвічі частіше хворіє на більшість видів раку. Багато інших дегенеративних хвороб старіння також пов'язані з низьким споживанням фруктів і овочів.

Виникнення, розвиток і тяжкий перебіг хронічних захворювань можуть бути результатом незбалансованого споживання будь-якого із трьох найважливіших макронутрієнтів: вуглеводів, жиру або білка. Надмірне споживання насичених жирних кислот пов'язано з підвищеним рівнем холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зниження якого є основною метою під час терапії ішемічної хвороби серця. Крім серцево-судинних захворювань, НЖК, імовірно, сприяють діабету та ожирінню.

Результати досліджень на людях, які доводять зв'язок між кількістю й типом жиру та раком грудей і простати, суперечливі. Лабораторні дослідження на тваринах, у яких генотип і навколишнє середовище можна контролювати ретельніше, демонструють, що тип харчового жиру пов'язаний із виникненням і розвитком певних видів раку.

Для мінімізації ризику ожиріння та пов'язаних із ним супутніх захворювань, серцево-судинних захворювань і діабету в рекомендаціях щодо харчування наголошено на дієтах із низьким вмістом насичених жирних кислот і загальної кількості жирів.

Зростанням діабету та ожиріння зумовлено інноваційний фокус численних епідеміологічних досліджень – вуглеводи. Метаболізм простих і складних вуглеводів відбувається з різною швидкістю і з цієї причини впливає на концентрацію глюкози в крові. Глікемічний індекс є кількісним показником харчових продуктів на основі відповіді на рівень глюкози в крові після вживання їжі, який вира-

жається у відсотках відповіді на еквівалентну порцію вуглеводів глюкози або білого хліба.

Глікемічне навантаження є продуктом середнього харчового глікемічного індексу та загального споживання вуглеводів і є мірою загальної потреби в інсуліні. Наприклад, якщо глюкоза має глікемічний індекс 100, картопля має глікемічний індекс 87, а помідори – 9. Кілька полісахаридів або рафінованих простих цукрів, які швидко розщеплюються до глюкози, викликають підвищення рівня глюкози в крові, а також більший попит на інсулін. Високий рівень глікемічного індексу збільшує виробництво інсуліну й одночасно зменшує синтез інсулінових рецепторів. Унаслідок наукових досліджень установлений зв'язок між шлунково-кишковим трактом і діабетом 2-го типу або раком молочної залози та шлунково-кишковим трактом.

Оскільки жир і мікронутрієнти є важливими змінними компонентами м'яса, проаналізувати наслідки споживання білка для здоров'я нелегко. Хімічний склад м'яса, а також інших харчових продуктів може бути змінений за допомогою запікання, смаження та копчення. Це може призводити до утворення нітрозамінів разом з іншими канцерогенами. Різні кількості та типи харчових хімічних речовин, що синтезуються під час нагрівання, можуть утворюватися за допомогою іншого приготування їжі, у такий спосіб вносячи плутанину в епідеміологічні аналізи.

Незважаючи на ці труднощі, встановлено, що надмірне споживання м'яса пов'язане з підвищеним ризиком хронічних захворювань, зокрема колоректального раку та діабету 2-го типу. Певні гени, які кодують ферменти епоксидгідролазу, глутатіон-S-трансферазу та інші, що беруть участь у процесах детоксикації, можуть змінювати вплив м'яса на ризик захворювання.

Синтез сечовини може збільшуватися завдяки посиленому метаболізму білка внаслідок збільшення про-

никого за допомогою мембрани аміаку (NH_3), а також його іонізованої форми NH_4^+ . В експериментах на тваринах доведено, що мікробні ферменти вивільняють аміак у шлунково-кишковому тракті тварин, який здатний модифікувати слизову оболонку, переривати метаболічні шляхи, змінювати функцію мозку, гальмувати темпи росту тварин і спричинювати розвиток раку.

Унаслідок збільшення споживання енергії майже всі асоційовані дослідження демонструють підвищений ризик загальних захворювань. Зменшення споживання калорій є найефективнішим засобом для зменшення виникнення та тяжкості хронічних захворювань, уповільнення наслідків старіння та підвищення генетичної надійності, продемонстрованої лабораторними дослідженнями на тваринах.

Експерименти, проведені на *Saccharomyces cerevisiae*, довели, що обмеження споживання калорій може спричинити головний ефект за допомогою збільшення дихання внаслідок супутнього збільшення $\text{NAD}:\text{NADH}$. За допомогою змін у відновлювальних еквівалентах можна контролювати енергетичний баланс. NAD також є кофактором для Sir2, гістондеацетилази, яка бере участь у глушенні хроматину ядерцевої рДНК і теломерів.

У ссавців інші клітинні мішені, наприклад, роз'єднувальні білки, а також нейроендокринні пептиди центральної нервової системи є ймовірними мішенями регуляції за допомогою обмеження калорійності.

10.4. Дієтичне втручання на основі індивідуального харчування: рак, гіпертонія, здоров'я серцево-судинної системи

Дієтичне втручання, засноване на знанні потреб у харчуванні, харчового статусу та генотипу (тобто «індивідуалізоване харчування»), може використовуватися для

профілактики, пом'якшення або лікування хронічних захворювань. Застосування персоналізованого харчування очевидне для захворювань, що мають в етіології дефіцит певного нутрієнта, наприклад такі захворювання, як цинга, інші авітамінози, фенілкетонурия. Проте такий підхід не достатній для профілактики або лікування приблизно 50 генетичних захворювань у людей, спричинених дефектними варіантами ферментів.

Приблизно одна третина варіантів ферменту пов'язана з підвищенням K_m (показником спорідненості ферменту до його лігандного субстрату або коферменту) для коферменту, що призводить до нижчої швидкості реакції. Константа Міхаеліса – Ментена, K_m , визначається як концентрація ліганду, необхідна для заповнення половини ділянок зв'язування ліганду. Еймс зі співавторами запропонував «гіпотезу K_m » для опису впливу поліморфізму на ферментативну активність. Високі дози відповідного вітаміну можуть збільшити внутрішньоклітинні концентрації коензиму, що частково відновить ферментативну активність і потенційно покращить фенотип. Зміна концентрації субстрату може уникнути зниження зв'язування коферменту або зниження ферментативної активності, викликані певним cSNP.

Дефекти глюкозо-6-фосфатдегідрогенази A44G (ДНК: C131GP) з кофактором НАДФ є причиною фавізму та гемолітичної анемії. Збільшене споживання нікотинової кислоти або нікотинамід у їжі може збільшити концентрацію коферменту НАДФН і змінити рівновагу гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа \leftrightarrow Гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа + НАДФН.

НАД є кофактором ферменту альдегіддегідрогенази, яка пов'язана з непереносимістю алкоголю та із хворобою Альцгеймера й раком.

cSNP викликає E487K, який збільшує K_m у 150 разів, і цей варіант не можна лікувати за допомогою дієти,

оскільки концентрацію субстрату NAD не можна збільшити достатньо, щоб подолати підвищений K_m .

Профілактика або лікування хронічних захворювань в окремого пацієнта за допомогою спрямованого дієтичного втручання, по суті, є більш складними, оскільки численні гени, які взаємодіють один з одним і зі змінними навколишнього середовища, сприяють етіології захворювання. Але ідентифікація генів, що найбільше сприяють виникненню або прогресуванню хронічних захворювань, і розуміння їхньої регуляції дієтичними змінними, безперечно, є першим кроком у цьому процесі.

Прикладом нутрігеномічного впливу раціону на перебіг захворювання може бути терапія гіпертензії. SNP AA у положенні нуклеотиду 6-го гена ангіотензиногену пов'язаний із рівнем циркулюючого білка ангіотензиногену. Особи з генотипом AA, які дотримувалися дієти для профілактики гіпертензії, демонстрували зниження артеріального тиску, але та ж сама дієта з генотипом GG була менш ефективною для зниження артеріального тиску в пацієнтів.

Іншим прикладом може слугувати ефект типу раціону в разі порушень ліпідного обміну та серцево-судинних захворювань. Перехід G-до-A в промоторі гена Apo-A1 пов'язаний із збільшенням концентрації ліпопротеїну високої щільності, і, отже, Apo-A1 відіграє центральну роль у ліпідному обміні та ішемічній хворобі серця. Алель A (або варіант) асоціюється зі зниженням рівня ЛПВЩ у сироватці крові. Наприклад, жінки, які споживають більше ПНЖК порівняно з насиченими жирами й мононенасиченими жирами, підвищують рівень ЛПВЩ у сироватці крові. Цей ефект типу жиру є значущим у чоловіків, якщо в аналізі враховують споживання алкоголю та паління тютюну.

Основним геном у метаболізмі одноуглецевих груп і опосередковано у всіх реакціях метилювання є метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР). Декілька досліджень

виявили, що поліморфізм С667Т (Ala до Val), який знижує ферментативну активність, обернено пов'язаний із виникненням колоректального раку та гострого лімфоцитарного лейкозу. Існує підвищений ризик розвитку раку серед пацієнтів із генотипом MTHFR TT у пацієнтів із низьким споживанням фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂, вітаміну В₆ або метіоніну.

Вплив харчових хімічних речовин на ці поліморфізми підвищує ймовірність того, що дослідження асоціації генів-кандидатів або SNP можуть бути більш точними, якщо дієти та харчовий статус входять як змінні в аналіз, але харчові історії, як відомо, є неточними, а харчовий статус важко оцінити, тому чинники навколишнього середовища можуть змінити результати досліджень асоціації.

10.5. Скринінг населення на генетичну схильність до захворювань

Останнім часом було виявлено гени, відповідальні за численні моногенні (менделівські) розлади, але з'ясування генетичної основи багатофакторних розладів просувалося повільніше. Вважають, що менделівські хвороби виникають унаслідок взаємодії в організмі людини кількох генів, «полігенів», кожен із яких має незначний вплив, з модифікаційним впливом чинників середовища. Процес з'ясування внеску окремих генетичних локусів у багатофакторні розлади є на початковій стадії. За інсулінозалежного цукрового діабету на генетичну схильність впливає один локус у головному комплексі гістосумісності на хромосомі 6р21, який становить 42 % сімейного кластеризування і щонайменше чотири другорядні локуси.

Аналіз генетичних чинників, які сприяють поширеним багатофакторним розладам, зумовлює зміни парадигми в охороні здоров'я, дозволяючи ідентифікувати людей

із підвищеним ризиком цих захворювань. Це має позитивні наслідки для здоров'я, оскільки ті, хто перебуває у групі високого ризику, мають змогу та мотивовані належно змінити свій спосіб життя. Негайне зберігання ДНК усіх новонароджених, літніх і хворих людей, щоб їхню ДНК можна було типізувати за допомогою понад 250 маркерів із усього геному є одним із способів подолання поширених спадкових хвороб. Глобальний скринінг поліморфізмів дозволяє досліджувати весь геном за один крок.

11. ХАРЧУВАННЯ ТА ЗДОРОВЕ СТАРІННЯ

11.1. Проблеми здорового старіння та харчування. Захворювання в людей похилого віку

Старіння можна визначити як природний феномен дорослішання, що проявляється фізіологічними та психологічними змінами з часом. Процес старіння в людини є спонтанним і помірно змінюється з часом. Однак він є невилковим унаслідок безперервної та невідновної втрати фізіологічного стану, що призводить до втрати фізичної активності, а також підвищує ризик смерті. Старіння не обов'язково викликає певні захворювання, але, безумовно, підвищує сприйнятливість літнього населення до багатьох хронічних захворювань і, безперечно, є чинником ризику. Багато наслідків старіння можна подолати, дотримуючись здорового способу життя (рис. 11.1).



Рисунок 11.1 – Чинники, що зумовлюють здорове старіння

У 1950 році лише 8 % населення світу було старшим за 60 років, тоді як, за оцінками, до 2050 року ця частка перевищить 21 %. Зазначена статистика вказує на більшу тривалість життя завдяки поліпшенню медичної допомоги, піклуванню, а також кращому сприйняттю та усвідомленню звичок здорового способу життя. Численні дослідження та клінічні результати довели, що тісний зв'язок між звичками здорового способу життя та старінням, безсумнівно, існує.

Неправильне харчування значною мірою впливає на захворюваність, смертність і якість життя, оскільки воно може викликати низку хронічних захворювань. Дотримання повноцінного харчування, щоб вести здоровий спосіб життя та мати здорове старіння, має велике значення не лише для окремої людини, але й для всього суспільства загалом. На жаль, той факт, що здорове харчування сприяє здоровому старінню та запобігає неінфекційним захворюванням, ігнорує та неадекватно усвідомлює населення. Тому необхідне краще розуміння харчових звичок окремих людей і популяцій, а також знання впливу модифікації дієти на них для поширення здорового способу життя для нормального старіння.

Збалансоване споживання поживних речовин значною мірою звело до мінімуму неправильне харчування та виникнення неінфекційних захворювань, у такий спосіб зменшивши витрати на охорону здоров'я в усьому світі. Неправильного харчування можна уникнути, покращивши дієти разом із впровадженням постійної харчової освіти за допомогою простих і економічно ефективних заходів, таких як надання спеціальних харчових добавок окремим групам населення та додавання мікронутрієнтів у їжу для загального населення.

Здорового старіння та достатності поживних речовин може бути досягнуто за допомогою розгляду соціаль-

но-економічних питань, а також харчування та дієти як невід'ємної частини рішення. На стан здоров'я, фізіологічні зміни та функціональні порушення, пов'язані зі старінням, значною мірою впливають вибір харчування та фізична активність. Здорове харчування здійснюється як індивідуально, так і колективно. До індивідуальних чинників належать вік, стать, освіта, фізіологічні проблеми та проблеми зі здоров'ям, психологічні властивості, спосіб життя, знання, ставлення, переконання та поведінка, зокрема дохід, соціальний статус і культура. Колективний внесок містить у собі доступні етикетки харчових продуктів, відповідну атмосферу під час купівлі їжі, популяризацію ідеї «здорового харчування», належну соціальну підтримку та надання ефективних послуг доставки їжі в громадах для сприяння здоровому харчуванню та дієтичним звичкам.

Здорове харчування є дуже важливим для оптимального здоров'я й завжди пов'язане зі здоровою дієтою, збагаченою всіма необхідними поживними компонентами, зокрема білками, вуглеводами, жирами, водою, вітамінами та мінералами. Здорова дієта – це дієта, яка допомагає підтримувати або покращувати загальний стан здоров'я, а також призначена для доповнення фізіологічних потреб організму основними поживними речовинами, такими як рідина, достатня кількість незамінних амінокислот із білка, незамінних жирних кислот, вітамінів, мінералів і достатня кількість калорій. Без збалансованого харчування може виникнути недоотримання певних нутрієнтів, що призведе до різних симптомів, зокрема втоми, запаморочення та втрати ваги. Якщо такі розлади ігнорують, це може спричинити фізичну чи розумову інвалідність на будь-якому етапі життя.

Однак у старшому віці порушення здорового харчування може призвести до кількох серйозних проблем зі здоров'ям, які в кінцевому підсумку може спричинити бі-

льший рівень фізичних і розумових вад або навіть смерть. Отже, люди похилого віку вразливі до недоїдання, що супроводжується низкою практичних проблем щодо підтримання адекватного харчування цієї групи населення. Фізіологічні потреби в літньому віці дуже відрізняються наслідок зниження рівня основного метаболізму та нежирової маси тіла зі старінням.

Майже в усіх країнах світу кількість і частка людей похилого віку віком 60 років і старше зростає. З 605 мільйонів людей похилого віку у світі майже 400 мільйонів проживають у країнах із низьким рівнем доходу. До 2025 року, за оцінками, кількість людей похилого віку перевищить 1,2 мільярда, з яких 840 мільйонів будуть проживати у країнах третього світу.

Глобальні дослідження доводять, що жінки живуть довше, ніж чоловіки, тому більшу частину літнього населення майже у всіх країнах становлять жінки. Як в Азії, так і в Африці до 2025 року частка та кількість літніх жінок може зрости із 107 до 373 мільйонів і з 13 до 46 мільйонів відповідно. Одним із основних ризиків для здоров'я, який вимагає особливої уваги щодо харчування, є остеопороз у літніх жінок. Наслідки остеопорозу та пов'язаних із ним переломів є дорогою справою з високою захворюваністю та смертністю. До 2050 року щорічна кількість переломів стегна може зрости до приблизно 6,3 мільйона в усьому світі. Близько 80 % переломів стегна серед літнього населення отримують жінки, і схильність жінок до остеопоротичних переломів – приблизно від 30 % до 40 %, що становить лише 13 % для чоловіків протягом їхнього життя.

Профілактикою остеопорозу може бути гормональна терапія в період менопаузи, збалансоване харчування, фізична активність. Запобігти переломам можна завдяки збільшенню кісткової маси, зменшенню втрати кісткової маси та відновленню мінералів кісткової тканини. Спожи-

вання достатньої кількості кальцію разом із фізичною активністю в підлітковому та молодому віці може сприяти процесу профілактики остеопорозу.

Також у літньому віці наявні фізіологічні та клінічні зміни внаслідок накопичення вільних радикалів. Підвищення рівня перекису ліпідів, зміни активності ферментів і більша осмотична вразливість є деякими з вікових змін, спричинених реакціями вільнорадикального окислення. Дослідження з аналізу рівня продукту перекисного окислення ліпідів малонового діальдегіду та антиоксидантів каталази та глутатіону продемонстрували посилення перекисного окислення ліпідів і зниження антиоксидантів у людей похилого віку. У людей похилого віку в разі ускладнення цукрового діабету та гіпертонії спостерігали значне підвищення продуктів перекисного окислення та зниження рівня антиоксидантів. Додавання антиоксидантів до дієти в людей похилого віку допомагає уникнути подальшого окислювального пошкодження.

Старіння може спричинити погіршення багатьох фізіологічних функцій, яке прогресує, на що суттєво впливає харчування. Рівень енергії і споживання білка також поступово знижуються з віком. Рекомендовані дієтичні норми кальцію, заліза, цинку, міді, тіаміну, рибофлавіну, фолієвої кислоти та вітамінів B₁₂ і D разом із рекомендованим споживанням води також знижено для літнього населення (> 55 років).

Щоб забезпечити належне функціонування тканин у літньому віці, модифікацію харчових звичок потрібно впроваджувати в молодшому віці, оскільки за умови зниженої фізичної активності та інвалідності старших людей необхідно змінити харчові звички, набуті в молодості. Потрібно зосередитися на дослідженні та розробленні потреб у харчуванні людей похилого віку за допомогою оцінювання впливу харчування на хронічні захворювання, застосуван-

ня покращеного методу для аналізу статусу харчування. Літнє населення має пройти скринінг на предмет харчового ризику та взаємодії поживних речовин із поживними речовинами та поживних речовин із лікарськими засобами.

Необхідно впроваджувати освітні стратегії для забезпечення кращого харчування та усунення шахрайства зі здоров'ям.

11.2. Основні поживні речовини, які допомагають боротися з віковими захворюваннями та інвалідністю

Кальцій і вітамін D

Відомо, що кальцій і вітамін D відіграють важливу роль у метаболізмі кісткової тканини та запобіганні остеопорозу. Останнім часом увагу дослідників була переключено на його ролі поза межами кісткової тканини. Згідно з дослідженнями дієти, багаті кальцієм, довели свою ефективність для зниження ризику раку товстої кишки та рецидиву поліпів товстої кишки. У державах – членах Європейського Союзу остеопороз є основною проблемою охорони здоров'я, яка знижує кісткову масу та спричиняє високу частоту крихких переломів, особливо стегна та хребців. У 15 країнах ЄС кількість переломів стегна в 1995 році становила 382 000 із витратами на лікування 9 мільярдів євро. Важливо вживати заходів громадського здоров'я для профілактики остеопорозу.

Кісткову масу скелета регулюють як ендогенні (генетичні, гормональні), так і екзогенні (харчування, фізична активність) чинники. Здоров'я кісток підтримують за допомогою добре збалансованої дієти або харчування. Кальцій і вітамін D є найважливішими основними поживними речовинами для росту та розвитку кісток. Дефіцит кальцію і значний дефіцит вітамінів викликають остеопороз, зменшення кісткової маси та остеомаліцію (зниження мінералізації кісток). У літніх людей нестача вітаміну D дуже по-

ширена. Брак вітаміну D у фізіологічній системі виникає внаслідок зниженого ниркового гідроксилування вітаміну D, недостатньої дієти і відсутності сонячного світла та зниження вироблення вітаміну D у шкірі.

Вивчення харчових звичок людей похилого віку довело, що споживання кальцію з їжею було дуже низьким приблизно в однієї третини суб'єктів, коливаючись між 300 мг/день і 600 мг/день у жінок і 350–700 мг/день у чоловіків. Серед людей похилого віку в Європі випадки дефіциту вітаміну D є поширеними. Незважаючи на суперечки щодо споживання кальцію різними віковими групами та за фізіологічними станами, експертний комітет Європейського співтовариства у звіті про остеопороз призначив добову норму кальцію на всіх етапах життя. Для людей похилого віку старше за 65 років вона становить 700–800 мг/добу. Найбагатшими джерелами кальцію в раціоні є молочні продукти, такі як молоко, йогурти та сир, риби типу сардин із кістками, овочі і фрукти.

Дефіциту вітаміну D можна запобігти та подолати за допомогою достатнього сонячного світла. Інший спосіб зменшити дефіцит вітаміну D – це приймання добавок. Для людей віком 65 років і старше в Європі добова доза становить 400–800 МО (10–20 мкг) на день, що не викликає побічних ефектів і є безпечним. Людям, схильним до остеопорозу, рекомендовано добуву дозу 700–800 мг кальцію та 400–800 МО вітаміну D.

Антиоксиданти

Старіння та хронічні захворювання пов'язані з добре відомою «теорією вільних радикалів», згідно з якою вільні радикали (окислювачі), що утворюються в організмі, викликають пошкодження клітин унаслідок підвищеного ризику захворювань та інвалідності. Утворення вільних радикалів можна пригнічувати за допомогою дієт, багатих

на антиоксиданти, зокрема біологічно активні поліфенольні сполуки, що містяться у фруктах і овочах, а також вітаміни Е і С, які допомагають покращити здоров'я. Ця теорія є загально визнаною й надійною з позитивними результатами для здоров'я, а також передбачає захисну роль антиоксидантів у розвитку раку, хвороб серця та нейродегенеративних захворювань.

Існує добре збалансована рівновага між оксидантами, антиоксидантами та біомолекулами в нормальних людей. Порушення функціональних можливостей клітин можна пояснити, переважно, надмірним утворенням вільних радикалів, які перевантажують природний клітинний антиоксидантний захисний механізм. Швидкість і патогенез захворювання можна знизити за допомогою виявлення стимуляторів вільнорадикальних реакцій і засобів їхнього запобігання. Так, наприклад, у разі використання антиокслювальних добавок (вітаміни Е і С, каротиноїди) у раціоні літніх чоловіків і жінок спостерігали уповільнене зниження когнітивних функцій.

Зі старінням пошкодження вільними радикалами збільшується, викликаючи фізіологічні та клінічні зміни. До ускладнень зі старінням, спричинені реакціями вільних радикалів, належать підвищення рівня пероксидів ліпідів, зміни ферментативної активності та підвищення осмотичної крихкості. Дослідження на літніх людях для вивчення рівня продукту перекисного окислення ліпідів малонового альдегіду та антиоксидантів каталази та глутатіону довели підвищення перекисного окислення ліпідів і виснаження антиоксидантів. У людей похилого віку, які страждають на цукровий діабет і гіпертонію, концентрація МА вище.

Клінічні дослідження за участю 986 італійців віком ≥ 65 років із метою вивчення впливу концентрації антиоксидантів у плазмі крові із щоденним споживанням антиоксидантів на фізичну активність і силу скелетних м'язів у цих

літніх людей довели позитивний зв'язок. Підвищення концентрації антиоксидантів у плазмі крові підвищує м'язову силу та фізичну активність. Споживання їжі, багатої на антиоксиданти, такі як вітамін С збільшує силу скелетних м'язів.

Рослинні поліфеноли й катехіни

Останнім часом багато харчових добавок репрезентовані деякими ідентифікованими та ізольованими антиоксидантними компонентами рослинного походження. Додаткові переваги цих природних антиоксидантних компонентів також виявлено зусиллями дослідників. Установлено, що куркуміноїдні поліфеноли, наявні в кореневищі (підземному стеблі) рослини куркума (*Curcuma longa*), мають сильні антиоксидантні, протизапальні та протипухлинні властивості, які також відповідають за її жовтий колір. Ці дослідження спонукали до вивчення ролі куркуміну в боротьбі зі зниженням когнітивних функцій, пов'язаних із хворобою Альцгеймера. Протягом останнього десятиліття було опубліковано безліч статей завдяки разючому зростанню досліджень, що відповідають корисності цих компонентів.

Поліфеноли, що містяться в зеленому чаї, також мають потенційні антиоксидантні, протизапальні та протираккові властивості. Епігалокатехін-3-галат (EGCG) є найбільш відомим поліфенолом, який міститься в цьому напої. Як представник сімейства катехінів, він має не тільки антиоксидантні властивості, але й інші біохімічні ефекти в клітинах. Найбільш позитивні для здоров'я ефекти епігалокатехін-3-галату пов'язані з його сильною протипухлинною діяльністю, особливо в разі раку, чутливого до гормонів.

Одним із відомих джерел поліфенолів є екстракт виноградних кісточок. Його основна молекулярна композиція подібна до катехінів зеленого чаю, з тією різницею, що поліфеноли екстракту мають більшу молекулярну масу.

Дослідження поліфенолів виноградних кісточок для лікування запалення та раку на клінічному рівні не так поширені, як для куркумінів і катехінів зеленого чаю. Проте численні дослідження на тваринах і дослідження *in vitro* довели позитивні результати, які демонструють, що екстракт виноградних кісточок є чинником, що знижує окислювальний стрес, покращуючи кровообіг, має загальний протизапальний і протипухлинний ефект.

Каротиноїди

Каротиноїди – це ліпофільні ізопреноїдні сполуки, синтезовані фотосинтезувальними організмами та деякими нефотосинтетичними прокаріотами та грибами. Вони широко розповсюджені в природі, і на сьогодні їх описано близько тисячі. Оскільки людина не може синтезувати каротиноїди, їх необхідно отримувати з їжею. Варто зазначити, що в різноманітній дієті, яка містить фрукти та овочі, приблизно 50 каротиноїдів доступні для засвоєння, але лише 6, які містяться в крові людини, були детально вивчені (β -каротин, α -каротин, β -криптоксантин, лютеїн, зеаксантин і лікопін) з метою перевірки їхнього впливу на здоров'я / захворювання людини. Деякі каротиноїди, які мають незаперечне харчове значення, використовують як попередники вітаміну А (β -каротин, α -каротин, β -криптоксантин та інші каротиноїди, які рідко трапляються в нашому раціоні). Каротиноїди також виконують інші біологічні дії, які можуть сприяти боротьбі з деякими хронічними захворюваннями (наприклад, лютеїн в очах і мозку).

Лютеїн і зеаксантин належать до групи каротиноїдів, яких багато в зелених листових овочах. Вони мають численні корисні для здоров'я властивості та наявні в макулі ока, яка підтримує центральний зір. У літньому віці дегенерація жовтої плями є загальним ускладненням, яке також належить до чотирьох провідних захворювань очей,

поширених у цій групі. Додавання лютеїну та зеаксантину пацієнтам із ранніми ознаками макулярної дегенерації виявилось корисним. Недавній метааналіз довів, що споживання дієти, багатой на лютеїн і зеаксантин, знижує ризик розвитку пізньої стадії макулярної дегенерації.

Ще один каротиноїд, який надає помідорам, кавунам і деяким іншим фруктам і овочам від червоного до рожевого кольору, – лікопін. Це потужний антиоксидант, і епідеміологічні дослідження на тваринах і культурах клітин підтверджують його роль у профілактиці раку.

Лікопін має широку біологічну активність. Кілька досліджень *in vitro* та *in vivo* демонструють механізм дії лікопіну та його потенційну корисність за таких патологічних станів, як серцево-судинні захворювання, зокрема атеросклероз, виразковий коліт і розлади нервової системи, зокрема нейродегенеративні захворювання, діабет і захворювання печінки, зокрема неалкогольну жирову хворобу печінки. Позитивна дія лікопіну є результатом його плеiotропної дії. Додатки лікопіну мають великий потенціал у лікуванні захворювань, за яких наявний окислювальний стрес і хронічне запалення.

Омега-3 жирні кислоти

Деякі з багатих джерел омега-3 (n-3) жирних кислот містять риб'ячий жир і насіння льону. Омега-3 жирні кислоти мають протизапальну дію, знижують рівень тригліцеридів у крові, а також виявляють захисний ефект у пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда (серцевий напад) або серцеву недостатність. Було виявлено, що тривале вживання чистої ейкозапентаєнової кислоти пацієнтами з гіперхолестеринемією на 19 % знижує ризик ішемічної хвороби серця та значне зниження частоти повторних інсультів. Результати досліджень підтверджують, що високий рівень циркулюючих довголанцюгових омега-3 жир-

них кислот може знизити ризик застійної серцевої недостатності. У недавньому дослідженні було повідомлено про роль споживання омега-3 у припиненні розвитку раку, яке стверджувало, що воно знижує ризик раку молочної залози в жінок з ожирінням.

Було встановлено, що омега-3 жирні кислоти мають здатність знижувати частоту вікової дегенерації жовтої плями в жінок, які приймали добавки ейкозопентаєнової та докозагексаєнової кислоти.

Вважають, що риб'ячий жир разом з іншими джерелами омега-3 жирних кислот захищає від вікового ослаблення розумової діяльності та деменції. Захисну роль споживання риби для когнітивних функцій також підтверджують обсерваційні епідеміологічні дослідження та дослідження серед населення, що старіє.

Довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти омега-3 (ПНЖК) мають потенціал регулювати запалення, гіперліпідемію, агрегацію тромбоцитів і гіпертензію. Можливий механізм, за допомогою якого ПНЖК мають позитивний ефект, може містити підтримання функції та складу клітинної мембрани, виробництво ейкозаноїдів та експресію генів.

Глюкозамін, хондроїтин, кверцетин, колаген

Артрит – це захворювання суглобів, що супроводжується запаленням. Остеоартрит, або артрит «зношення», є найпоширенішим типом артриту, який характеризується ранковою скутістю та болем у стегнах і колінах. Хрящі огинають край кісток у суглобах, які можуть руйнуватися під час руху та потребують відновлення. Вони складаються з колагену типу II. Двома основними складовими хряща є глюкозамін і хондроїтин. Зменшення болю в разі артриту та кістковий хрящ можна захистити пероральним прийманням обох компонентів. Незважаючи на те, що

ефективність обох сполук у лікуванні остеоартриту є незрозумілою, нещодавнє клінічне дослідження довело покращання симптомів у разі застосування комбінації глюкозаміну гідрохлориду, хондроїтину сульфату і глікозидів кверцетину.

Результати іншого дослідження 250 пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба під час лікування гідролізатом колагену продемонстрували значне відновлення комфорту колінного суглоба. Під час клінічного дослідження, проведеного в Бельгії, спостереження за суб'єктами, які отримували глюкозаміну сульфат за остеоартриту колінного суглоба протягом 12 місяців, довело, що група, яка отримувала глюкозамін, мала на 57 % менше ризик повної операції із заміни суглоба, на відміну від групи плацебо.

Харчові волокна

Існує два типи харчових волокон, які називаються розчинними або нерозчинними. Оскільки обидві клітковини відрізняються одна від одної хімічно, їхня метаболічна активність також змінюється відповідно. Розчинні харчові волокна характеризуються своєю розчинністю у воді, завдяки чому вони мають желювальний ефект у кишечнику, який, зі свого боку, уповільнює перетравлення вуглеводів, що може бути підтверджено вирівняною кривою рівня глюкози в крові після вживання їжі. Такі продукти, як горох і соєві боби багаті розчинною клітковиною. Завдяки цьому метаболічному ефекту розчинні волокна корисні для контролю рівня глюкози в крові в разі діабету. Нерозчинні харчові волокна допомагають запобігти запорам унаслідок їхньої нерозчинності у воді та відносної неперетравлюваності, у такий спосіб збільшуючи вміст сухої речовини в калі.

Клітковина – це дієтичні компоненти, які не всмоктуються у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту здорової людини і проявляють корисний ефект у товстій

кишці. Споживання клітковини у складі раціону стимулює метаболізм ліпідів і глюкози, діє як пребіотик, допомагає в лікуванні захворювань кишечника й може запобігти раку товстої кишки. Для літніх пацієнтів споживання харчових волокон особливо важливо. Усі національні дієтичні рекомендації та харчова піраміда для літніх людей підкреслюють важливість збільшення споживання фруктів і овочів, які є багатими джерелами харчових волокон.

Доведено, що достатнє споживання волокон відіграє важливу роль у запобіганні ожирінню. Харчові волокна можуть блокувати всмоктування жиру та зменшувати споживання енергії, регулюючи споживання їжі, травлення, всмоктування та метаболізм, посилює виведення холестерину та жовчної кислоти з кишково-печінкової циркуляції, у такий спосіб знижуючи рівень холестерину в крові.

Дослідження довели, що харчові волокна відіграють важливу роль у профілактиці та лікуванні діабету. Механізм зниження рівня глюкози в крові за допомогою клітковини такий: мережева структура харчових волокон може утворювати фізичний бар'єр і затримувати дифузію глюкози. Коли структура клітковини стає пухкою та пористою, а більше поверхневих функціональних груп стають відкритими, взаємодія між нею і глюкозою посилюється, а глюкозопоглиняльна властивість покращується.

Харчові волокна ферментуються кишковою мікробіотою для виробництва коротколанцюгових жирних кислот, у такий спосіб стимулюючи секрецію гормону насичення (GLP-1 і PYY). Ці гормони допомагають збільшити секрецію інсуліну та контролювати рівень глюкози в крові. Оцтова та масляна кислоти можуть покращити гомеостаз глюкози за допомогою індукції кишкового виробництва GLP-1 та PYY, у такий спосіб стимулюючи секрецію інсуліну.

Виникнення раку тісно пов'язане зі звичками в харчуванні, і дієта з високим вмістом харчових волокон може

ефективно запобігти виникненню різних видів раку. Механізм дії харчових волокон для запобігання раку полягає в такому: харчові волокна мають високі вологоутримувальні властивості, які можуть збільшити об'єм стільця, прискорити час дефекації та зменшити концентрацію канцерогенів у кишечнику. Високе споживання харчових волокон може знизити ризик колоректального раку завдяки збільшенню об'єму калу та зменшенню часу проходження, у такий спосіб зменшуючи концентрацію канцерогенів у колоректальному епітелії. Також харчові волокна знижують концентрацію циркулюючих гормонів і збільшують їхнє виведення. Механізм профілактики раку яєчників і раку молочної залози полягає переважно в пригніченні секреції і зниженні біодоступності гормонів.

Дослідження довели, що клітковина у фруктах і овочах запобігає раку молочної залози в жінок за допомогою інгібування естрогенових ферментів і зниження секреції естрогену. Приймання харчових волокон може знизити рівень стероїдних гормонів і допомогти регулювати фактор росту інсуліну, у такий спосіб знижуючи ризик раку яєчників. З кожним збільшенням дози харчових волокон на 5 г/добу ризик раку яєчників знижується на 3 %.

Ферментація харчових волокон призводить до утворення коротколанцюгових жирних кислот, таких як бутират, які можуть інгібувати гістондеацетилазу та пов'язані з нею сигнальні шляхи в культивованих ракових клітинах і сприяти апоптозу ракових клітин. Дослідження довели, що харчові волокна мають протизапальну дію за допомогою продукування коротколанцюгових жирних кислот кишковими бактеріями з антипроліфераційними та проапоптозними властивостями, що призводить до зниження ризику раку.

Пребіотики і пробіотики

Відомо, що товстий кишечник є місцем проживання великої кількості різноманітних бактерій, які допомагають підтримувати здоровий спосіб життя. Дисбактеріоз або дисбаланс кишкових бактерій може виникнути під час лікування антибіотиками, що спричиняє багато захворювань. Отже, правильний бактеріальний баланс можна відновити в організмі, додаючи корисні бактерії (пробіотики), такі як *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Пребіотики являють собою харчові вуглеводи, які не претравлюються й наявні в харчових продуктах або добавках, які можуть стимулювати ріст певних кишкових бактерій у товстому кишечнику. Нещодавній метааналіз проведених досліджень виявив однозначну сприятливу дію пробіотиків у запобіганні діареї, спричиненої антибіотиками.

Сироватковий білок

Однією з важливих білкових складових молока є сироватковий протеїн, який, як відомо, позитивно впливає на здоров'я. У недавньому дослідженні літніх чоловіків було виявлено, що вживання більшої кількості сироваткового білка (35 г проти 10 г) спричинило збільшення засвоєння амінокислот, а також збільшення синтезу м'язового білка. Крім того, сироватковий білок має більший позитивний вплив на швидкість синтезу м'язів, ніж вживання казеїну. Дослідження чітко доводять сприятливий вплив сироваткового протеїну на нарощування м'язової маси в людей похилого віку, оскільки втрата нежирової маси тіла (саркопенія) є поширеною серед літнього населення, що призводить до слабкості та інвалідності.

Коензим Q10

Коензим Q10 відіграє головну роль в аеробному диханні клітини в мітохондріях, утворюючи АТФ, який бу-

дуть використовувати клітини як енергію. Це також потужний антиоксидант, який може запобігти окисному стресу. Установлено, що маркер запалення ІЛ-6 знижується в пацієнтів з ішемічною хворобою серця в разі доповнення коензимом Q10, що свідчить про його протизапальну дію. Також відомо, що він сприяє ендотеліальній функції в пацієнтів із захворюваннями серця, як довели деякі дослідження. Нещодавнє дослідження за участю китайських жінок підтвердило роль коензиму Q10 у профілактиці раку, оскільки було виявлено, що зі зниженням рівня коензиму Q10 у плазмі підвищується ризик раку молочної залози.

Коензим Q10 також ефективний у лікуванні пневмонії, яка призводить до ускладнень і смерті у літніх пацієнтів.

З віком у чоловіків спостерігають зміни в плазмовій концентрації антиоксидантів, таких як коензим Q10 разом із зменшенням маси тіла без жиру. Одним із основних компонентів безжирової маси тіла є м'язова тканина, і з віком швидкість метаболізму знижується; отже, сироватковий CoQ10 діє як непрямий індекс метаболічної активності в людей похилого віку.

Значне зниження смертності від серцево-судинних захворювань було зареєстровано в групі здорових людей похилого віку в 10-річному дослідженні, яким вводили селен і коензим Q10 протягом 4 років. Ця захисна функція була не тільки не обмежена 4-річним періодом втручання, але й тривала протягом періоду подальшого спостереження.

12. ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТІВ НА ЕКСПРЕСІЮ ГЕНІВ

12.1. Окислювальний стрес, експресія генів і тривалість життя

Теорія окислювального стресу старіння передбачає, що маніпуляції, які змінюють окислювальний стрес / пошкодження, змінять старіння. Золотим стандартом для визначення того, чи змінюється процес старіння, є тривалість життя, тобто чи зміна окисного стресу / пошкодження змінює тривалість життя. Миші з генетичними маніпуляціями в системі антиоксидантного захисту, розроблені для безпосереднього вирішення цього прогнозу, за кількома винятками, не виявили жодних змін у тривалості життя.

Однак, коли цих рекомбінантних мишей тестують із використанням моделей, у яких розвиваються різні типи вікової патології, вони демонструють зміни в прогресуванні та/або тяжкості патології, як передбачено теорією окисного стресу; підвищений окислювальний стрес прискорює патологію, а знижений окислювальний стрес уповільнює патологію.

Ці суперечливі спостереження можуть означати, що а) окислювальний стрес відіграє дуже обмежену роль у старінні, якщо вона взагалі є, але важливу роль у тривалості здоров'я; та/або б) роль, яку відіграє окислювальний стрес у старінні, залежить від середовища. У середовищі з мінімальним стресом, як і очікувалося за оптимального утримання, окисне пошкодження відіграє невелику роль у старінні. Проте в умовах хронічного стресу, зокрема патологічних фенотипів, які знижують оптимальне здоров'я, окислювальний стрес / пошкодження відіграє важливу роль у старінні. За цих умов посилений антиоксидантний захист надає «антистарільну» дію, що призводить до змін у тривалості життя, пов'язаних із віком патологіях і фізіологіч-

них функціях, як передбачено теорією старіння окисного стресу.

Багато було відкрито про роль окислювального стресу в процесі старіння ссавців за допомогою вивчення того, як швидкість старіння одного виду, наприклад миші, може бути змінена зменшенням енергетичної цінності раціону або генетичною мутацією. Однак сам процес старіння, здається, надзвичайно подібний у різних видів ссавців, навіть незважаючи на те, що швидкість старіння значно відрізняється від короткоживучих видів, таких як миші, які можуть жити лише до 4 років, до людей, які можуть жити більше ніж 100 років.

Отже, порівняння між видами, які мають різну швидкість старіння, можна використовувати для з'ясування того, чи корелює окислювальний стрес із довголіттям у всіх видів тварин і, отже, може бути визначальним чинником тривалості життя виду. У численних попередніх дослідженнях порівняння між видами, які демонструють різницю в тривалості життя у два – десять разів, свідчать про те, що види-довгожителі, зазвичай, демонструють знижене окислювальне пошкодження, зменшене виробництво АФК у мітохондріях, збільшення антиоксидантного захисту та підвищену стійкість до окислювального стресу як *in vivo*, так і *in vitro*.

Проте існує деяка неоднозначність у зв'язку між тривалістю життя та окисним стресом / пошкодженням; деякі дослідження виявили відсутність кореляції окислення з тривалістю життя або навіть збільшення окисного пошкодження / стресу, пов'язаного з довгою тривалістю життя, з різних причин. Отже, питання про те, чи є знижений окислювальний стрес загальним корелятом для всіх довгоживучих видів, усе ще є предметом дебатів і вимагає подальшого дослідження.

Потенційне пояснення цих суперечливих висновків полягає в тому, що роль окислювального стресу в старінні залежить від навколишнього середовища. У середовищі з мінімальним стресом, наприклад, у мишей-довгожителів, які перебувають в умовах оптимального утримання, окислювальне пошкодження відіграє незначну роль, тобто старіння виникає внаслідок інших чинників або механізмів. Однак, коли організм піддається хронічному стресу протягом свого життя внаслідок неоптимальних умов утримання або патологічних фенотипів, які можуть погіршити оптимальне здоров'я, окислювальний стрес / пошкодження відіграє важливу роль у старінні. За цих умов посилена система антиоксидантного захисту надає «антистарільну» дію, що призводить до змін у тривалості життя, вікових патологіях і фізіологічних функціях, як передбачено теорією старіння окисного стресу.

12.2. Регуляторна активність токоферолів і токотрієнолів у клітинах

Вітамін Е є потужним жиророзчинним антиоксидантом, який запобігає поширенню вільних радикалів у біологічних мембранах. Вітамін трапляється в природі принаймні у восьми різних ізоформах: α -, β -, γ - і δ -токофероли та α -, β -, γ - і δ -токотрієноли.

Токофероли та токотрієноли є частиною взаємопов'язаного набору антиоксидантних циклів, які називають антиоксидантною мережею. Крім антиоксидантних властивостей, було виявлено клітинну регуляторну активність вітаміну Е. Досягнення молекулярної та клітинної біології сприяли відкриттю чутливих до нього генів і основних шляхів передавання сигналу.

Основна функція вітаміну Е полягає в його ролі антиоксиданту, що підтримує структурну цілісність практично всіх клітин організму. Його антиоксидантна функція

опосередкована завдяки зменшенню вільних радикалів, у такий спосіб захищаючи організм від шкідливого впливу високоактивних форм кисню (АФК) і активних форм азоту (АФА), які асоціюють із патофізіологією старіння та низкою хронічних захворювань, таких як атеросклероз, рак і ревматоїдний артрит.

Поліненасичені жирні кислоти біологічних мембран особливо чутливі до атаки вільних радикалів унаслідок їхнього високого ступеня ненасиченості. Процес ініціюється вільним радикалом, таким як $\cdot\text{OH}$, який забирає водень із ПНЖК, унаслідок чого утворюється радикал ПНЖК \cdot . Після молекулярного перегрупування з утворенням спряженого дієну молекула чутлива до атаки молекулярного кисню (O_2), що призводить до утворення пероксильного радикалу (ПНЖКОО \cdot). Пероксильні радикали здатні відтягувати атом водню із сусідніх ПНЖК, у такий спосіб поширюючи ланцюгову реакцію. Таке автоокислення триває, серйозно впливаючи на функціональність тканини, якщо вільні радикали не знешкоджуються. Завдяки своїй великій кількості, розчинності в ліпідах та ефективності щодо гасіння радикалів токоферолі й токотрієнолі є найважливішими антиоксидантами у клітинних мембранах.

Антиоксидантна властивість вітаміну Е проявляється за допомогою фенольної гідроксильної групи, яка легко віддає свій водень пероксильному радикалу, що призводить до утворення стабільних форм ліпідів. Віддаючи атом водню, токоферол стає відносно нереакційноздатним вільним радикалом, оскільки неспарений електрон делокалізується в ароматичне кільце. Ефективність цього захисту залежить від двох чинників: по-перше, рухливості молекули в мембранах, яка визначається аліфатичним хвостом, і, по-друге, кількості метильних груп у хроманольному кільці, причому кожна метильна група надає додаткової антиоксидантної здатності. Крім того, важливим чинником є

близькість метильної групи до гідроксильної групи. Отже, α -гомологи, які мають найбільшу кількість метильних видів і в яких вони фланкують гідроксильну групу, є більш ефективними, ніж інші гомологи.

На рисунку 12.1 подано загальну схему адсорбції й метаболізму аліментарного вітаміну Е. У тонкій кишці ефіри токоферолу, гідролізовані до вільних видів токоферолів, включаються в змішані міцели завдяки дії жовчних солей і панкреатичного соку.

Міцели потрапляють в ентероцит за допомогою пасивної дифузії, а токоферолі упаковуються в хіломікрони разом із фрагментами фосфоліпідів, холестерину, тригліцеридів і аполіпропротеїнів. Після надходження в кровообіг за допомогою лімфатичної системи хіломікрони послідовно гідролізуються завдяки дії ліпопротеїніпази, прикріпленої до ендотелію капілярів у тканинах-мішенях, таких як м'язи та жирова тканина; частина токоферолу вивільняється й поглинається ендотеліальними клітинами.

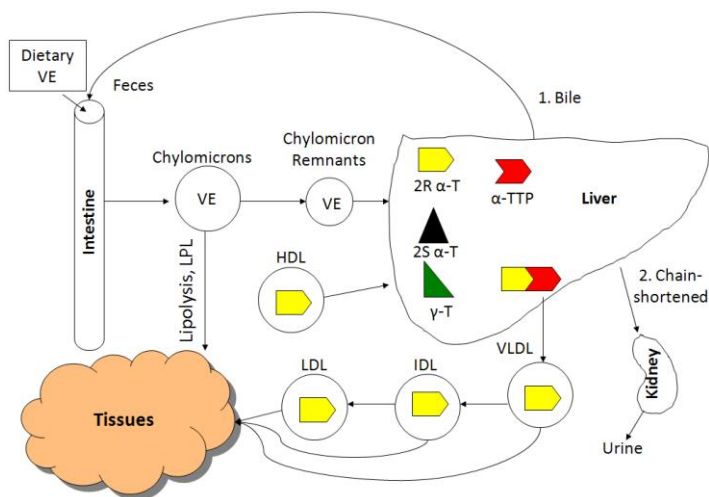


Рисунок 12.1 – Усмоктування, метаболізм і екскреція вітаміну Е

Отримані залишки хіломікрону поглинаються печінкою за допомогою опосередкованих рецептором ендцитозних процесів. У клітинах печінки токоферол із залишків хіломікронів зв'язується з цитозольним протеїном переносу α -токоферолу (α -ТТР), який опосередковує його перенесення до місця синтезу ЛПДНЩ.

Приблизно 50–70 % загальної кількості секретованих ЛПДНЩ гідролізується до ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) із пов'язаним переходом токоферолів у фракцію ЛПНЩ. У кровообігу токоферол швидко обмінюється між частинками ліпопротеїнів, хоча 0,90 % міститься у фракціях ЛПНЩ і ЛПВЩ. Білок перенесення фосфоліпідів у плазмі 75 кДа сприяє обміну токоферолу між ЛПВЩ і ЛПНЩ.

Токофероли метаболізуються за допомогою індукованого цитохромом P450 (CYP) омега-окислення з подальшим послідовним бета-окисленням, унаслідок чого як кінцевий продукт утворюються карбоксиметилгідроксистероїди, які були виявлені як у плазмі, так і в сечі. CYP4F2 є основною ізоформою P450, яка бере участь в окисненні α і γ -токоферолу, але також залучена родина CYP3A. Нещодавні спостереження доводять, що вітамін Е може активувати ядерний рецептор прегнану X (PXR), це призводить до експресії CYP, що свідчить про те, що вітамін Е може регулювати власний метаболізм.

Першим спостереженням за сигнальною роллю вітаміну Е у клітинах було відкриття про те, що проліферація гладком'язових клітин і активність протеїнкінази C пригнічуються α -токоферолом. Інгібування проліферації гладком'язових клітин було специфічним для α -токоферолу. Подальші дослідження довели, що протеїн кіназа C пригнічується в низці інших типів клітин, зокрема моноцитах, нейтрофілах, фібробластах і мезангіальних клітинах. Найважливішим є те, що це інгібування протеїн кінази C

α -токоферолом відбувається за концентрацій, близьких до тих, що виміряні в плазмі людини. Інгібування пов'язане з активацією протеїнової фосфатази 2A, яка, зі свого боку, дефосфорилує протеїн кіназу C- α і в такий спосіб пригнічує її активність.

Було доведено захисний ефект вітаміну E під час утворення NO та атеросклерозу в певних дозах. Також ізоформи (α -, β - або δ -токофероли) помітно знижували АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів і збільшували вивільнення NO залежно від дози. Ізоформи не впливали на експресію cNO-синтази, але збільшували фосфорилування цього ферменту. Крім того, на людях було продемонстровано, що пероральний прийом α -токоферолу (400–1200 МО/день) призводив до підвищення концентрації токоферолу в тромбоцитах, що корелювало з помітним пригніченням агрегації тромбоцитів. Це потенційний механізм, за допомогою якого токоферол може запобігти розвитку ішемічної хвороби серця.

Кілька механізмів, за допомогою яких вітамін E може запобігти ішемічній хворобі серця, узагальнено на рисунку 12.2.



Рисунк 12.2 – Молекулярні механізми антиатерогенної активності VE

Найбільш ефективно пригнічують розвиток пухлини в клітинах Раджі α -токоферол і α -токотрієнол. Токотрієноли пригнічують проліферацію клітинних ліній раку молочної залози людини. Було виявлено, що інгібування не залежить від статусу естрогенового рецептора клітинних ліній. Ізопреноїди, серед яких токотрієноли, також пригнічували ріст меланоми в мишей *in vitro* та *in vivo*. Відомо, що ізопреноїди, зокрема токотрієноли, індукують припинення клітинного циклу у фазі G-1 і апоптоз у людських і мишачих пухлинних клітинах. Оскільки ці ефекти можна спостерігати з різними ізопреноїдами, які не є антиоксидантами, можливо, що антиканцерогенні ефекти токотрієнолів не обов'язково пов'язані з їхніми антиоксидантними властивостями.

Підвищений рівень глутамату причетний до широкого спектра неврологічних захворювань, зокрема епілепсії, церебральної ішемії, хвороби Хантінгтона та хвороби Паркінсона. Високі рівні глутамату блокують поглинання цистину за допомогою транспортеру амінокислот Xc2, що призводить до значного виснаження клітинного глутатіону. Знижена концентрація глутатіону порушує клітинний антиоксидантний захист, що супроводжується підвищеною вразливістю клітини до АФК. Токотрієноли протидіють загибелі клітин, спричиненої глутаматом, у значно нижчих концентраціях, ніж токофероли. Крім того, токотрієноли ефективно інгібували активацію p60 c-Src кінази, яка відіграє головну роль у загибелі клітин, спричиненій глутаматом.

12.3. Молекулярні механізми, що лежать в основі оздоровчої активності лікопіну

Лікопін – ациклічний ізомер бета-каротину, що складається з відкритого поліізопреноїдного ланцюга із 40 атомами вуглецю, який містить 11 спряжених і 2 некон'югова-

них подвійних зв'язки. Це пігмент, який надає червоного кольору помідорам, шипшині, гуаві, абрикосам, кавуну та рожевому грейпфруту. Лікопін синтезується рослинами й деякими мікроорганізмами. Він служить допоміжним пігментом, що збирає світло, і захищає ці організми від токсичного впливу кисню та світла.

Люди отримують лікопін зі свого раціону, і це переважний каротиноїд у плазмі людини з періодом напіврозпаду 2–3 дні. Рівень лікопину в крові чоловіків і жінок істотно не відрізняється, але на його рівень впливає вік і кілька біологічних чинників, а також спосіб життя. Однак, на відміну від інших каротиноїдів, рівень лікопину в сироватці зазвичай не знижується внаслідок паління або вживання алкоголю. Завдяки своїй ліпофільній природі лікопін концентрується у фракціях ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності й наявний у вигляді 50/50 цис- / трансізомерної суміші. Лікопін міститься у вищих концентраціях у надниркових залозах, печінці, яєчках і простаті.

На додаток до його антиоксидантних властивостей багато епідеміологічних досліджень виявили зв'язок між регулярним споживанням продуктів, багатих лікопіном, і зниженням ризику низки поширених видів раку.

Найбільший захисний ефект лікопину спостерігали в разі раку простати, легенів і шлунка. Той факт, що дані, що стосуються лікопину та ризику агресивного раку передміхурової залози, є особливо переконливими, зробив цей каротиноїд одним із найперспективніших хіміопрофілактичних засобів, які можна знайти в західних дістах. Споживання томатів і продуктів, які їх містять, пов'язано зі зниженням ризику раку передміхурової залози на 30–40 %, і за цей ефект відповідає лікопін, а не інші каротиноїди.

Нещодавно з'явилися більш прямі докази, які свідчать про захисну дію лікопину не лише від раку передміхурової залози, а й раку молочної залози та дисплазії шийки

мати. Крім того, дослідники виявили статистично значущий зв'язок між високим вмістом лікопіну в їжі та зниженням на 48 % ризику серцевих захворювань. Було досліджено зв'язок лікопіну з багатьма іншими захворюваннями, такими як катаракта, астма, малярія, рак травного тракту, імунна модуляція, хвороба Альцгеймера та преекламсія.

Механізми, задіяні в захисній дії лікопіну, є погано вивченими, але вважають, що потужна антиоксидантна активність лікопіну може забезпечувати захист від хронічних захворювань, таких як рак, атеросклероз і пов'язаної з ними ішемічної хвороби серця. Також було запропоновано низку інших неантиоксидантних механізмів.

Реакційна здатність лікопіну в біологічних системах залежить від багатьох чинників, таких як його молекулярна та фізична структура, концентрація, походження, розташування або місце дії в клітинах, здатність взаємодіяти з іншими антиоксидантами. Лікопін є потужним антиоксидантом, протидіє окисленню білків, ліпідів і ДНК. Крім того, лікопін може впливати на інші вільні радикали, такі як перекис водню, діоксид азоту та гідроксильні радикали. Активність лікопіну проти вільних радикалів синергетично підвищується завдяки наявності інших фітохімічних речовин томата, таких як β -каротин, фітоен і фітофлуен. Лікопін може покращити систему антиоксидантного захисту клітин за допомогою регенерації неферментативних антиоксидантів, а саме радикалів вітамінів Е і С.

Система транскрипції елемента електрофільної відповіді (ErRE) або система транскрипції елемента антиоксидантної відповіді (ARE) відповідає цис-регуляторним послідовностям у промоторній ділянці детоксикаційних ферментів. Лікопін може активувати цю систему транскрипції ARE, впливаючи на метаболізм ксенобіотиків. По-перше, лікопін порушує цитозольні взаємодії між основним Nrf2, що активує ARE, і його інгібітором (Keap1). Звільнив-

шись від Keap1, Nrf2 переміщується в ядро, індукуючи експресію ферментів фази II. Відповідно, підвищується рівень мРНК і білка. Наприклад, нещодавні дослідження доводять, що, крім інгібування фази I метаболізму та метаболічної активації афлатоксину В1, індукція ферментів фази II детоксикації сприяє захисній дії лікопіну проти токсичності афлатоксину.

Комунікація щілинного з'єднання клітин досягається за допомогою каналів, що складаються зі специфічних білків, таких як конексин 43 (Cx 43). Ці канали забезпечують обмін сигнальними молекулами та поживними речовинами між сусідніми клітинами. Вони також беруть участь у поляризації епітелію та відіграють важливу роль у формуванні більш стабільних біологічних мембран, зокрема різних типів епітелію та шкіри. Лікопін може індукувати комунікацію щілинного з'єднання внаслідок диференціального й дозозалежного режимів, інгібуючи прогресування канцерогену ініційованих фібробластів до трансформованих оборотним способом. Різні автори повідомляють про позитивний зв'язок між експресією конексину 43 і споживанням лікопіну.

Лікопін не індукує фрагментацію ДНК у пухлинних клітинах, але значно індукує апоптоз, навіть якщо ці результати залежать від клітинної лінії, часу лікування та використовуваної дози.

Загалом лікопін має багато механізмів профілактики хіміотерапії. По-перше, він має «активність поглинання активних форм кисню», знижуючи сприйнятливність до окислювального стресу та запобігаючи перекисному окисленню ліпідів і пошкодженню ДНК. По-друге, він індукує фазу II детоксикаційних ферментів на транскрипційному рівні, захищаючи клітини від АФК і електрофільних молекул. По-третє, посилює комунікацію щілинного з'єднання, яка пригнічується в процесі канцерогенезу. Крім того, він

модулює прогресування клітинного циклу та індукує апоптоз ракових клітин, а також пригнічує сигнальний шлях інсуліноподібного рецептора фактора росту 1 (IGF-1R) і відповідний сигнальний каскад Ras.

Усе більше доказів свідчить про те, що багата лікопіном дієта може запобігти або знизити ризик серцево-судинних захворювань і низки видів раку. Деякі автори припускають, що щоденне споживання 5–7 мг лікопіну може бути достатнім для отримання переваг цієї поживної речовини. За наявності раку або серцево-судинних захворювань може бути рекомендовано споживання більшої концентрації лікопіну (35–75 мг/день).

Запобігаючи деяким видам раку, таким як передміхурова залоза, сечовий міхур, шийка матки, лейкемія, рак ротової порожнини, стравоходу, підшлункової залози, прямої кишки, товстої кишки (або шлунково-кишкового тракту), легенів і молочної залози лікопін також уповільнює ріст пухлин і пригнічує пухлиноутворення. Крім того, деякі автори вважають, що корисний вплив лікопіну може бути специфічним для певних органів. У хворих на рак передміхурової залози дієта, багата лікопіном, знижує окислювальний стрес і, як наслідок, зменшує пошкодження ліпопротеїнів плазми, білків сироватки та ДНК лімфоцитів. Отже, лікопін пригнічує розвиток раку і знижує агресивність пухлин простати.

Доведено, що лікопін може пригнічувати ріст клітин раку легенів і запобігати утворенню пухлин.

Лікопін позитивно впливає на організм людини в разі запалення та окисно-відновний дисбаланс завдяки своїй здатності активувати експресію генів антиоксидантів і регулювати сигнальні шляхи, відповідальні за індукцію медіаторів запалення. Отже, лікопін активує експресію антиоксидантних генів, відповідальних за ядерну транслокацію Nrf2. Лікопін також пригнічує вивільнення фактора некрозу пу-

хлин (TNF)- α і стимулює вироблення інтерлейкіну (IL)-10. Лікопін має кілька протизапальних ефектів: а) модуляція експресії циклооксигенази та ліпоксигенази; б) регуляція індуцибельної синтази оксиду азоту; в) інтерференція NF- κ B, а також із білком-активатором-1 (AP-1) і з переданням сигналів MAPK. Оскільки патогенез резистентності до інсуліну та діабету 2-го типу передбачає підвищення рівня інтерлейкіну (IL)-1 β , TNF- α та С-реактивного білка, ці розлади тісно пов'язані із запаленням. Дослідження на мишах, яких годували за дієтою з високим вмістом жиру, довело, що лікопін зменшує запалення, запобігаючи підвищенню рівня IL-1 β , TNF- α та С-реактивного білка. Отже, лікопін запобігає резистентності до інсуліну, запаленню та накопиченню ліпідів.

Лікопін знижує рівень холестерину, сприяючи покращанню серцево-судинних захворювань завдяки зменшенню атеросклеротичних бляшок. Високі рівні лікопіну в сироватці також можуть бути пов'язані з меншим ризиком вікової макулярної дегенерації внаслідок більшої здатності лікопіну гасити синглетний кисень, наявний в оці, а також із впливом на атерогенні процеси, які опосередковано впливають на макулу. Лікопін може активувати адаптивну імунну відповідь, підтримуючи адекватний захист від мікроорганізмів. Отже, він захищає від бактеріальної інфекції та радіації.

Окислювальний стрес може вплинути на життєздатність, рухливість і пошкодження сперматозоїдів, які є основними причинами безпліддя, переважно внаслідок ідіопатичного чоловічого фактора. Лікопін може зменшити перекисне окислення ліпідів і пошкодження ДНК сперматозоїдів, а також підвищити імунітет завдяки збільшенню антиоксидантів, таких як каталаза та глутатіонпероксидаза. Отже, лікопін може покращити кількість і життєздатність сперматозоїдів.

Дослідження, проведене на щурах, які отримували колхіцин, довело, що лікопін може усунути нейроповедінковий дефіцит і підвищити когнітивні здібності завдяки прискоренню антиоксидантних захисних механізмів мозку та зниженню регуляції шляхів викиду оксиду азоту.

12.4. Окисно-відновна активність клітин і біохімічні функції аскорбінової кислоти

Аскорбінова кислота є шестивуглецевим лактоном, структурно спорідненим із глюкозою. Дійсно, глюкоза є початковою точкою для синтезу аскорбінової кислоти в тих тварин, які здатні до синтезу. Примати є одними з небагатьох видів ссавців, які не можуть синтезувати аскорбінову кислоту, і тому повинні отримувати аскорбінову кислоту з раціону. Тому вона також відома як вітамін С. Термін «аскорбінова кислота» походить від експериментів щодо причин цинги (захворювання, пов'язане з дефіцитом вітаміну С), де «скорбутовий фактор» використовували для опису речовини, яку пізніше було виявлено як вітамін С, знайденої в цитрусових, що запобігає виникненню цинги.

У ссавців аскорбат необхідний як донор електронів для восьми ферментів, які мають або монооксигеназну, або діоксигеназну активність. Монооксигеназами є дофамін- β -гідроксилаза, яка перетворює дофамін на норадреналін, і пептидил-гліцин α -монооксигеназа, яка перетворює пептид із С-кінцевим гліцином на С-кінцевий амідований пептид. Діоксигеназами є проліл-4-гідроксилаза, проліл-3-гідроксилаза та лізилгідроксилаза, які перетворюють залишки проліну або лізину в гідроксильований залишок під час біосинтезу колагену; триметиллізингідроксилаза і γ -бутиробетаїнгідроксилаза, які перетворюють триметиллізин у гідрокситиметилізин і триметиламінобутират у карнітин відповідно; і гідроксифенілпіруватдіоксигеназа, яка пере-

творює гідроксифенілпіруват на гомогентизинову кислоту під час катаболізму тирозину.

Аскорбат має добре охарактеризовану антиоксидантну роль у поглинанні активних форм кисню та активних форм азоту та переробленні окисленого α -токоферолу. Системи *in vitro* довели, що аскорбат поглинає супероксид, гідроксил, гідрофільний пероксид, тійл і нітроксид, а також хлорноватисту кислоту та перекис водню. Інші функції аскорбату полягають у метаболізмі заліза, він підтримує залізо у відновленому стані, аскорбат сприяє засвоєнню заліза, а також може мобілізувати залізо з відкладень феритину.

Дозрівання певних мезенхімальних тканин, зокрема кісток і хрящів, містить як синтез, так і секрецію колагену, який утворює позаклітинний матрикс. Однією з клітинних функцій аскорбату є гідроксилювання залишків проліну та лізину в проколагені. Без гідроксилювання, яке потребує аскорбату, фібрили колагену не можуть зв'язуватися та формувати структуру потрійної спіралі, і, у такий спосіб, утворення позаклітинного матриксу порушується. На додаток до цих посттрансляційних ефектів точно встановлено, що аскорбат також може змінювати вироблення колагену за допомогою претрансляційних подій.

Індуковане аскорбатом збільшення експресії гена колагену було продемонстровано в різноманітних клітинних лініях, зокрема первинних клітинах сухожил'я птахів, фібробластах шкіри людини та свині, клітинах гладких м'язів людини та свині, хондроцитів великої рогатої худоби та навіть дермі людини.

Деградація колагену є ознакою старіння. Як старіння, так і ультрафіолетове опромінення можуть індукувати рівні матриксних металопротеїназ, які руйнують колаген і еластин. На додаток до регуляції транскрипції генів колагену типу I і III було доведено, що аскорбат знижує регу-

ляцію металопротеїназ-2 у культивованих клітинах, отриманих з амніону людини, і знижує активність та експресію металопротеїназ-1 і 2 в кератиноцитах людини, опромієних ультрафіолетом. І, навпаки, було доведено, що аскорбат індукує експресію металопротеїназ-1 у клітинах періодонтальної зв'язки людини.

Аскорбінова кислота має низку властивостей, які сприяють її імуномодулювальній дії. Як антиоксидант завдяки своїй здатності віддавати електрони молекулам вона пригнічує окислення білків, ліпідів, вуглеводів і нуклеїнових кислот унаслідок паління, дії хімічних агентів, ендокринних ксенобіотиків, ліків і токсинів. Аскорбат також є кофактором для моно- та діоксигеназ, які стабілізують колагенові волокна, що, зі свого боку, забезпечують оптимальне мікросередовище для імунних клітин. Крім того, аскорбат є кофактором для двох гідроксилаз, що беруть участь у біосинтезі карнітину, які активують мітохондріальне окислення жирних кислот, що призводить до синтезу АТФ.

Аскорбат зберігається в лейкоцитах, де накопичується у 50–100 разів вищих концентраціях, ніж у плазмі. Максимальна концентрація вітаміну С у лейкоцитах досягається під час споживання їжі – ~100 мг/день; нейтрофіли накопичують до 1–2 мМ вітаміну С. Такі концентрації мають захисну дію на імунні клітини. У здорових добровольців додавання дієтичних або грамових доз аскорбату посилювало хемотаксичну здатність нейтрофілів. У пацієнтів із низьким споживанням вітаміну С (< 50 мкМ) застосування високих доз аскорбату (250 мг/день) посилювало хемотаксис нейтрофілів, тоді як дуже високі дози (1 г/день) у поєднанні з вітаміном Е значно посилювали функцію нейтрофілів і хемотаксис. Отже, пероральний аскорбат покращує функцію імунних клітин, особливо в осіб із недостатнім споживанням вітаміну С.

Антиоксидантні властивості вітаміну С вивчали в разі інфекційних захворювань. Його здатність впливати на міграцію нейтрофілів і апоптоз, а також стимулювати фагоцитоз і виробництво АФК також підтверджує його роль як імуномодулювального агента. Кілька досліджень продемонстрували, що аскорбат здатний стимулювати розвиток і дозрівання Т-клітин і природних клітин-кілерів.

Аскорбінова кислота виконує захисну роль за гострих і хронічних вірусних інфекційних захворювань, які характеризуються надлишковим виробництвом вільних радикалів і пошкодженням ДНК за допомогою АФК.

Аскорбінова кислота є важливим мікронутрієнтом, необхідним для низки клітинних функцій. Важливість збереження внутрішньоклітинного рівня аскорбату можна продемонструвати різноманітністю потенційних механізмів, доступних для перероблення аскорбату з його одно- та двоелектронних продуктів окислення. Перероблення аскорбату виснажує НАД(Ф)Н і глутатіон-SH, тому аскорбат може впливати на метаболічні шляхи.

Стає все більш очевидним, що аскорбат також може модулювати сигнальні шляхи та впливати на експресію генів. Такі ефекти містять збільшення експресії колагену за допомогою стабілізації його мРНК, вплив на дозрівання та диференціацію клітин, модуляцію транскрипційних факторів NF- κ B і AP-1 і модулювання утворення NO.

12.5. Антиканцерогенні властивості ізофлавонів сої

Ізофлавоони – це непоживні рослинні сполуки, які належать до класу фітоестрогенів, мають структуру, подібну до естрогенів ссавців. До них належать геністеїн, даїдзєїн, гліцитєїн і формонетин. Ізофлавоони захищають рослини від зовнішнього середовища. Рекомендоване добове споживання ізофлавонів ще не встановлено, але

Управління з контролю за продуктами й ліками США рекомендує споживання їх 50 мг на день, що є безпечним.

Було доведено, що геністеїн, один із домінуючих ізофлавонів сої, пригнічує ріст ракових клітин за допомогою модуляції генів, пов'язаних із гомеостатичним контролем клітинного циклу та апоптозу. Було також виявлено, що геністеїн пригнічує активацію ядерного транскрипційного фактора, NF- κ B і Akt-сигнального шляху, обидва з яких, як відомо, підтримують баланс між виживанням і запрограмованою загибеллю клітин (апоптозом). Відомо, що він має антиоксидантні та естрогенні властивості, які спрямовані на естроген- та андроген-опосередковані сигнальні шляхи в процесах канцерогенезу.

Також виявлено, що геністеїн є потужним інгібітором ангиогенезу та метастазування. Одним із найважливіших етапів перетворень геністеїну є його вивільнення з попередника – геністину. Протягом тривалого часу вважали, що за його виділення та подальший метаболізм відповідає виключно мікрофлора кишечника людини. Однак останні дослідження демонструють, що перетворення геністину в геністеїн починається в ротовій порожнині, а потім триває в тонкому кишечнику, що свідчить про те, що геністеїн може вивільнятися по всій довжині травного тракту.

Продукти із соєвих бобів регулярно споживають в азіатських країнах, таких як Китай, Японія, Корея та Індонезія. У цих країнах традиційно низька захворюваність на рак молочної залози, простати та товстої кишки. Традиційні азіатські дієти мають низький вміст жирів і червоного м'яса та часто багаті рибою, тобто харчові продукти, які пов'язують зі зниженням ризику раку. Дослідження також довели, що продукти із соєвих бобів можуть бути захисними та антиканцерогенними, і це було задовго до того, як було визнано корисний вплив ізофлавонів.

Ізофлавіони відновлюють структуру клітинної мембрани та збільшують щільність дендритів, які мають вирішальне значення для передання сигналів, одночасно сприяючи виробленню факторів росту нервів. Вони також регулюють синтез ацетилхоліну, вивільняють і підтримують його рівень, а також відновлюють рівень вивільнення дофаміну, щоб полегшити діяльність нейромедіаторів і підвищити функцію мембран нервових клітин. Отже, ізофлавіони значно посилюють холінергічну функцію в гіпокампі, пригнічують рівень окислювального стресу та збільшують експресію позаклітинної сигнал-регульованої кінази, нейротрофічного фактора мозку й білка, що зв'язує елемент відповіді цАМФ, у такий спосіб виявляючи нейропротекторний ефект проти індукованого скополаміном порушення пам'яті.

Багато досліджень довели, що жінки в менопаузі, які споживали 60 мг ізофлавіонів на день, продемонстрували поліпшення когнітивних функцій і загального настрою, що зумовлено антиоксидантною активністю та естроген-подібними функціями ізофлавіонів. Зокрема геністеїн має високий антиоксидантний ефект і може проходити крізь цереброваскулярний бар'єр, забезпечуючи захист від різних окислювальних стресів, які впливають на мозок.

Повідомляли, що антиоксидантна активність ізофлавіонів пригнічує фосфорилування тау-білків, пов'язаних із хворобою Альцгеймера. Отже, можна очікувати позитивного впливу на запобігання деменції. Вважають також, що геністеїн сприяє переданню серотоніну в мозок, а його антидепресивний ефект, як вважають, допомагає подолати депресію в жінок у менопаузі.

Ізофлавіони сої пригнічують ріст ракових клітин, інгібуючи експресію тирозинкінази, яка відіграє позитивну роль у рості, фізіології та поділі ракових клітин, одночасно індукуючи апоптоз і контролюючи клітинний цикл (рис. 12.3).

Крім того, ізофлавоони сої виявляють протипухлинну активність за допомогою інгібування васкулогенезу, який сприяє росту та метастазам ракових клітин, а також міграції та активації в ядрі фактора транскрипції NF-κB.

Протиракова активність також зумовлена регуляцією синтезу стероїдних гормонів і метаболічних ферментних систем. Наприклад, відомо, що геністеїн знижує експресію Gli1 і CD44, одночасно інгібуючи сигнальний шлях, пов'язаний із Gli1, відіграючи унікальну регуляторну роль у характеристиках ракових стовбурових клітин. Геністеїн також підвищує рівень пептидного фосфату IGEGpTpYGVVYK, який впливає на циклізалежну кіназу (CDK1, CDK2 і CDK 3), пов'язану з клітинним циклом, і регулює експресію білка, яка є важливою для реплікації ДНК. Геністеїн має протиракову дію, індукуючи припинення клітинного циклу та апоптоз, оскільки він регулює реакцію на пошкодження клітин ДНК і регуляцію клітинного циклу.

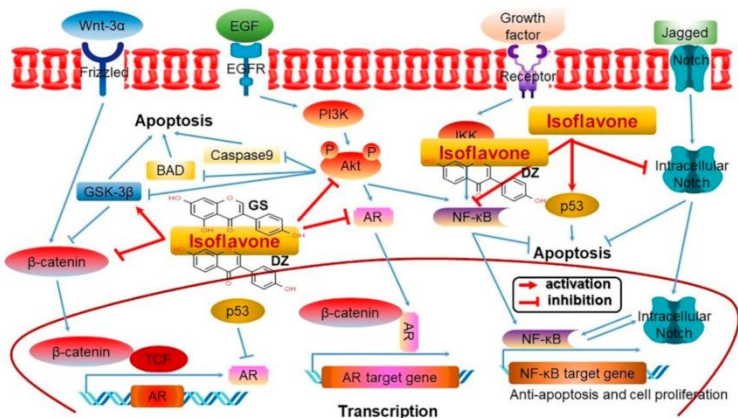


Рисунок 12.3 – Клітинний сигнальний механізм, пов'язаний з активацією апоптозу ракових клітин, індукованого ізофлавоном

Серед різних ізофлавонів саме геністеїн має різні протипухлинні ефекти. Доведено, що геністеїн пригнічує проліферацію клітин раку легенів за допомогою протипухлинного механізму, який активує сигнальний шлях каспази 3/9, щоб індукувати апоптоз клітин раку легенів, одночасно активуючи експресію miR-27, активатора сигнального шляху Wnt, і, зменшуючи експресію білка MET, рецептор фактора росту клітин раку легенів. Отже, геністеїн пригнічує проліферацію клітин раку легенів, регулюючи сигнальні шляхи miR-27 і MET.

Інше дослідження довело, що геністеїн пригнічує експресію генів FoxM1, які регулюють апоптоз ракових клітин, завдяки чому запобігає метастазуванню раку легенів. Крім того, геністеїн посилював не лише свою власну протипухлинну активність, але й іншу протипухлинну речовину – цисплатин.

Повідомляли, що вживання соєвих продуктів або споживання ізофлавонів із їжею демонструє захисну дію проти раку передміхурової залози, яєчників, шлунка та загального колоректального раку, а також зв'язок із зниженням ризику раку товстої кишки та прямої кишки. Ефекти були особливо помітними у жінок у постменопаузі. Геністеїн пригнічує рак передміхурової залози, регулюючи різні клітинні сигнальні системи та мікроРНК. Було доведено, що геністеїн ефективно знижує експресію мРНК маркера раку передміхурової залози KLK4, демонструючи водночас тенденцію до зниження андрогенів і пов'язаних із клітинним циклом показників і збільшуючи експресію інгібітора клітинного циклу p27kip1.

Повідомляли також, що геністеїн сприяє протипухлинній дії на рак передміхурової залози за допомогою зменшення метилювання та підвищення рівня експресії генів ADCY4, що кодує аденілатциклазу 4, і NEU1, що кодує лізосомну сіалідазу, які разом керують клітинним циклом,

васкулогенезом, клітинною імунною відповіддю та внутрішньоклітинним переданням сигналів.

Дайдзеїн було описано різними дослідженнями як речовину з протипухлинною дією. Крім того, дайдзеїн метаболізується мікрофлорою кишечника в речовину під назвою S-equol, яка існує як активна форма. Ізофлавоноїди сої та метаболіт еквол сприяють пригніченню та профілактиці росту ракових клітин, індукуючи падіння імуносупресивних клітин. Зі збільшенням кількості досліджень, які повідомляють про ефективність бобових продуктів і ізофлавоноїдів сої у профілактиці раку, великий інтерес було зосереджено не тільки на високому рівні ефективності ізофлавоноїдів сої, але також на їхній безпеці та синергічному ефекті як добавки для здоров'я. Доведено, що комбіноване лікування дайдзеїном і геністеїном ефективно пригнічує проліферацію клітин раку передміхурової залози із синергічним ефектом на індукцію апоптозу.

Ракові стовбурові клітини відіграють важливу роль у виникненні, прогресуванні та рецидивах раку нирки, а сигнальний шлях Sonic hedgehog (Shh) (основний регулятор диференціації та проліферації клітин) підтримує ракові стовбурові клітини. Нещодавнє дослідження довело, що геністеїн пригнічує проліферацію та індукує апоптоз стовбурових клітин раку нирки. Дослідження *in vitro*, яке вивчало роль сигнального шляху Shh у протипухлинному інгібувальному ефекті геністеїну, довело, що геністеїн спрямовано на ракові стовбурові клітини злоякісних пухлин і значно зменшує кількість і розмір стовбурових клітин раку нирки залежно від дози. Крім того, геністеїн впливав на клітинну проліферацію та апоптоз і залежно від дози знижував рівні експресії білків, пов'язаних із шляхом Shh.

Нещодавно встановлено, що фітоестрогени, такі як ізофлавоноїди, також активують зв'язаний із G-білком рецептор GPR30, пов'язаний із кількома фізіопатологічними

розладами, особливо за естрогензалежних захворювань, таких як рак молочної залози. Крім пригнічення проліферації клітин та індукції апоптозу, геністеїн також є сильним антиоксидантом, який зменшує окислювальний стрес, відновлює пошкодження ДНК і пригнічує ангиогенез і метастази пухлин. Отже, ізофлавіони індують нормальний апоптоз, регулюють проліферацію клітин, пригнічують ангиогенез і метастази раку та контролюють аномальні мутації в клітинах завдяки своїй антиоксидантній активності.

Крім раку, пов'язаного з гормонами, наприклад, раку молочної залози та передміхурової залози, ізофлавіони пригнічують рак товстої кишки, яєчників і легенів. Ізофлавіони також знижують стійкість до протипухлинних препаратів. Ці результати можуть пояснити протиракову активність ізофлавіонів.

Дослідження довели, що, ізофлавіони знижують смертність і частоту рецидивів, а також метастази в пацієнтів із раком молочної залози. З іншого боку, споживання ізофлавіонів не впливає негативно на маркери ризику раку молочної залози, зокрема мамографічну щільність і проліферацію клітин у клінічних випробуваннях. Проспективні епідеміологічні дослідження в США та Китаї доводять, що споживання сої після встановлення діагнозу значно зменшує рецидиви онкологічних захворювань і покращує виживаність.

Зважаючи на досліджені ефекти ізофлавіонів на здоров'я людини, особливо їхні протипухлинні властивості, існує потреба в дослідженні цього класу сполук для переходу до харчової геноміки, тобто застосування високопродуктивних геномних інструментів у дослідженнях харчування.

12.6. Взаємодія флавоноїдів і їхніх метаболітів із клітинними сигнальними каскадами. Властивості клітинної сигналізації

Вважають, що флавоноїди діють як корисні агенти за багатьох хворобливих станів, зокрема раку, серцево-судинних захворювань та нейродегенеративних розладів. Біологічний ефект цих поліфенолів зрештою залежить від клітинних ефектів їхніх циркулюючих метаболітів, таких як глюкуроніди та О-метильовані форми, а також від того, якою мірою вони взаємодіють із клітинами та/або асоціюються з ними за допомогою взаємодії на мембрані чи їхнього поглинання в цитозоль.

Після поглинання флавоноїди та їхні метаболіти можуть впливати на клітини кількома способами:

- (i) за допомогою регулювання внутрішньоклітинного окисно-відновного статусу;
- (ii) за допомогою впливу на функцію ферментів;
- (iii) за допомогою взаємодії з мітохондріями;
- (iv) за допомогою специфічної взаємодії всередині внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, життєво важливих для функціонування клітини.

Епідеміологічні та дієтичні дослідження як на людях, так і на тваринах довели, що фенольні сполуки, отримані з їжі, зокрема флавоноїди, можуть відігравати корисну роль у профілактиці нейродегенерації, когнітивного та моторного зниження, пов'язаного з віком, а також ішемії / реперфузії головного мозку. Також існує багато доказів на підтримання потенційних корисних і нейромодулювальних ефектів багатих флавоноїдами екстрактів гінкго білоба на ЦНС. Клінічні випробування екстракту гінкго білоба, який багатий на флавоноїди кемпферол і кверцетин, засвідчили сприятливий вплив на функцію мозку, особливо у зв'язку з віковою деменцією та хворобою Альцгеймера. Крім того, нейропротекторну дію одного із флавоноїдів зеленого чаю,

епігалокатехінгалату, було продемонстровано на моделях смерті нейронів, спричинених окислювальним стресом. Цікаво, що захисні ефекти, наявні в системах, були пов'язані з модуляцією сигналізації за допомогою протеїнкіназу С та/або модуляцією генів виживання клітини / клітинного циклу.

Багато досліджень пов'язують флавоноїди як із корисними, так і з цитотоксичними ефектами. Такі ефекти можуть бути опосередковані кількома способами: регуляцією внутрішньоклітинного окисно-відновного статусу, прямим впливом на функцію ферментів, унаслідок взаємодії з мітохондріями та специфічними взаємодіями всередині внутрішньоклітинного сигнального каскаду.

Одним із таких шляхів, котрий становить інтерес, є шлях протеїнкінази, що активується мітогеном (MAP-кіназа), який є життєво важливим для визначення клітинного виживання, регенерації, розвитку та смерті. Водночас важливо враховувати та інтегрувати знання про потенційні біоактивні форми флавоноїдів *in vivo*. Тепер зрозуміло, що дієтичні форми флавоноїдів не є тими, що містяться в кровообігу. Досить велика модифікація цих поліфенолів відбувається під час поглинання, що призводить до значних змін у їхніх хімічних і біологічних властивостей.

Ці циркулюючі метаболіти вважають важливими для забезпечення клітинних функцій, до них належать епікатехін, 30-О-метилепікатехін, епікатехін-5-О- β -D-глюкуронід, епікатехін-7-сульфат, (2)-5-(30,40-гідроксифеніл)- γ -валеролактон, гіпурова кислота, 8-глутатіоніл кверцетин.

Сьогодні точно встановлено, що шлунково-кишковий тракт відіграє значну роль у метаболізмі та кон'югації цих поліфенолів перед надходженням у системний кровотік і печінку. Під дією β -глюкозидази та УДФ-глюкуронозилтрансферази відбувається видалення цукрових груп із

подальшою значною глюкуронізацією майже всіх досліджених флавоноїдів.

Клітинні ефекти метаболітів флавоноїдів залежать від того, як вони асоціюються з клітинами: або за допомогою взаємодії на мембрані, або поглинання в цитозоль. Інформація про поглинання флавоноїдів і їхніх метаболітів із циркуляції різними типами клітин і про те, чи вони модифікуються далі клітинними взаємодіями, стає все більш важливою, оскільки увага зосереджується на новій концепції флавоноїдів як потенційних модуляторів внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, життєво важливих для клітинної функції.

Поглинання флавоноїдів і їхніх метаболітів *in vivo* залежить від типу клітини. Зазвичай флавоноїди можуть зазнавати трьох форм внутрішньоклітинного метаболізму: кон'югація з тіолами, зокрема глутатіоном, окислювальний метаболізм і метаболізм, пов'язаний із P450. Наприклад, до внутрішньоклітинного метаболізму кверцетину в дермальних фібробластах людини належить утворення внутрішньоклітинних продуктів окислення, утворення 20-глутатіоніл кверцетину й деметилування O-метильованих форм кверцетину. Навпаки, епікатехін і його O-метильовані метаболіти проникають у фібробласти меншою мірою й не піддаються вимірному клітинному впливу метаболізму. Вироблені клітинами метаболіти, такі як 20-глутатіоніл кверцетин можуть бути здатними опосередковувати клітинні ефекти.

Флавоноїди інтенсивно метаболізуються *in vivo*, що призводить до значної зміни їхніх окисно-відновних потенціалів. Циркулюючі метаболіти флавоноїдів, такі як глюкуроніди або O-метильовані форми і внутрішньоклітинні метаболіти, наприклад адукти флавоноїдів і глутатіону, мають знижену здатність віддавати іони водню та є менш ефективними поглиначами активних форм кисню та азоту

порівняно з їхніми агліконовими формами. Концентрації флавоноїдів і їхніх метаболітів, накопичених *in vivo*, наприклад, у плазмі або в таких органах, як мозок нижчі, ніж зареєстровані для добре відомих низькомолекулярних антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота та α -токоферол. Недавні експерименти довели, що флавоноїди здатні захищати нейрони від окислювального стресу ефективніше, ніж аскорбат, навіть якщо останній використовувався в десятиразово вищих концентраціях.

Вивчені інші біологічні дії флавоноїдів, які припускають додаткові клітинні механізми дії. Наприклад, це їхня здатність зв'язуватися з АТФ-зв'язувальними сайтами білків, таких як мітохондріальна АТФ-аза, АТФ-аза кальцієвої плазматичної мембрани, протеїнкіназа А, протеїнкіназа С і топоізомераза. Вони також можуть взаємодіяти з мітохондріями, безпосередньо впливати на активність ферментів, втручатися в шляхи проміжного метаболізму та знижувати експресію молекул адгезії. Прикладом такої дії є інгібування протеїнкіназ ресвератролом і декількома флавоноїдами, зокрема цитрусовими флаванонами гесперетином і нарінгенином. Це інгібування опосередковується зв'язуванням поліфенолів із сайтом зв'язування АТФ, імовірно, спричиняючи тривимірні структурні зміни кінази та, як наслідок, її неактивність.

Останні дані свідчать про те, що клітинні ефекти флавоноїдів можуть бути опосередковані їхньою взаємодією зі специфічними білками, які є центральними для внутрішньоклітинних сигнальних каскадів. Зокрема низка досліджень довела, що вони можуть вибірково взаємодіяти в межах сигнального шляху MAP-кінази.

Модуляція сигнального шляху MAP-кінази є важливою як членів родини MAPK, такі як кінази, пов'язаної з позаклітинним сигналом і c-jun аміно-кінцевої кінази, які беруть участь у переданні сигналів для виживання, регене-

рації, розвитку нейронів і смерті. Окислювальний стрес має різноманітний вплив на сигнальні шляхи в клітинах, зокрема на каскад MAP-кінази. Зміни окислювально-відновного статусу клітини можуть призвести до активації проапоптичних сигнальних білків, які можуть ініціювати механізм апоптозу в клітинах. Крім того, окислювальний стрес може впливати на мітохондрії, впливаючи на мітохондріальну перехідну пору (mPT) та/або вивільнення цитохрому *c*. Існують переконливі докази, що пов'язують активацію c-jun аміно-кінцевої кінази із втратою нейронів у відповідь на широкий спектр проапоптичних стимулів як у розвитку, так і в дегенеративних сигналах смерті.

Існує низка потенційних місць у сигнальних шляхах, де можуть взаємодіяти флавоноїди або їхні метаболіти (рис. 12.4). Опосередковане флавоноїдами інгібування апоптозу, спричиненого окислювальним стресом, може відбуватися за допомогою запобігання активації c-jun аміно-кінцевої кінази, наприклад, впливаючи на один із багатьох активувальних білків MAPKKK, які передають сигнали до цього ферменту.

Докази свідчать про те, що флавоноїди та/або їхні метаболіти *in vivo* можуть захищати клітини від окислювального стресу, впливаючи на внутрішньоклітинний редокс-статус, модулюючи функцію мітохондрій або взаємодіючи із сигнальними шляхами. Специфічні дії в сигнальних шляхах тепер вважають частково відповідальними за сприятливий та/або цитотоксичний вплив флавоноїдів на клітини.

Крім того, флавоноїди можуть діяти, підтримуючи гомеостаз кальцію, що важливо для активації MAP-кінази. Вони також можуть безпосередньо взаємодіяти з мітохондріями, наприклад, за допомогою модуляції mPT, який контролює вивільнення цитохрому *c* під час апоптозу, або за допомогою модуляції інших асоційованих із мітохондріями проапоптотичних факторів, таких як DIABLO/smac. Поте-

нційні взаємодії з mPT особливо цікаві, оскільки перехідна пора має ділянку зв'язування бензодіазапіну, де флавоноїди можуть зв'язуватися та впливати на відкриття пор і вивільнення цитохрому *c* під час апоптозу.

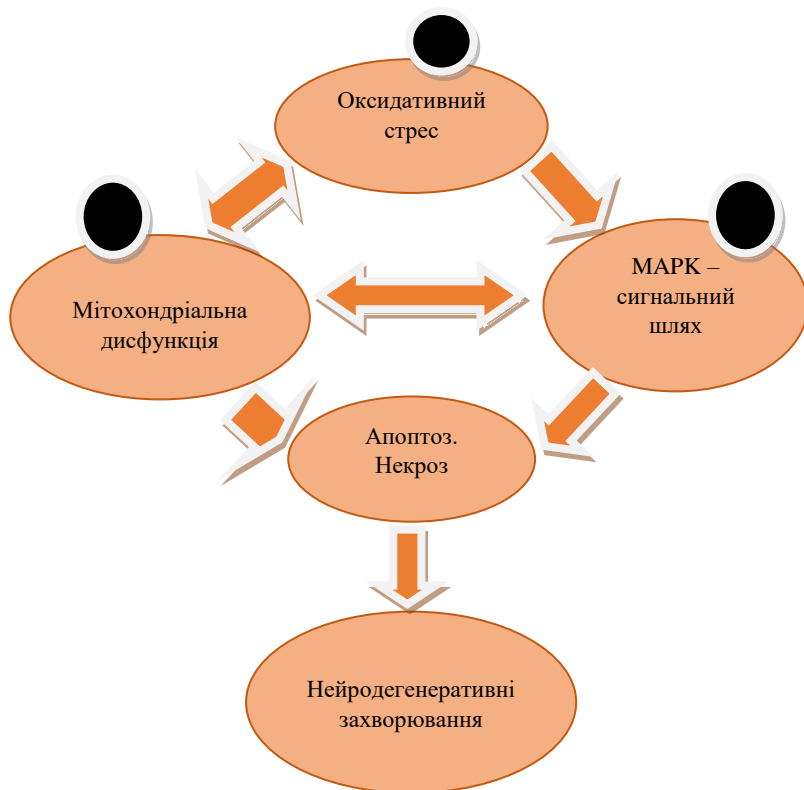


Рисунок 12.4 – Зв'язок між окислювальним стресом, переданням сигналів, функцією мітохондрій і загибеллю / виживанням клітин

Цікаво, що фармакологічні інгібітори внутрішньоклітинних сигнальних каскадів мають структуру, подібну до флавоноїдів, таких як кверцетин. Наприклад, аналоги кверцетину, такі як LY294002, було розроблено як потужні

інгібітори PI3-кінази, а інгібітор MEK, PD98059, тісно пов'язаний з основною структурою флавоноїдів. Було також доведено, що кверцетин та інші флавоноїди інгібують PI3-кіназу з інгібуванням, спрямованим на сайт зв'язування АТФ-кінази. Аналог кверцетину LY294002 повністю та специфічно скасовує активність PI3-кінази, але не PI4-кінази чи інших протеїн- і ліпідкіназ. Оскільки PI3-кіназа, очевидно, бере участь у центральній трансдукції сигналу фактора росту, інгібування цієї кінази може бути корисним у лікуванні проліферативних захворювань, а також у з'ясуванні біологічної ролі кінази в клітинній проліферації та реакції фактора росту.

13. МОДЕЛЮВАННЯ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА ДОПОМОГОЮ НУТРИГЕНОМІКИ

13.1. Вступ. Чинники ризику серцево-судинних захворювань

Серцево-судинні захворювання й сьогодні є основною причиною захворюваності та смертності в розвинутих країнах, і тому розуміння їхнього гомеостазу та патогенезу є важливим чинником під час розгляду цілей терапії та профілактики. У зв'язку з цим добре відомо, що серцево-судинні захворювання є парадигмою багатofакторних розладів, пов'язаних із генетичними та модифікованими чинниками ризику (рис. 13.1).

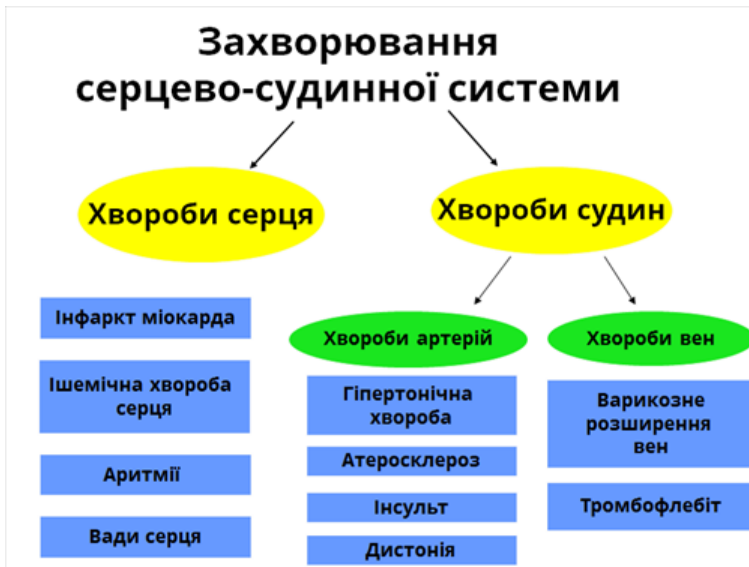


Рисунок 13.1 – Захворювання серцево-судинної системи

Сьогодні ніхто не ставить під сумнів вплив модифікованих чинників ризику, таких як паління, фізична активність і дієта. Однак у клінічній практиці нерідко трапляються пацієнти з передчасними серцево-судинними захворюваннями без жодного з цих традиційних чинників ризику. Імовірно, ці ситуації викликані впливом генетичних факторів, які можуть призвести до схильності до атеросклерозу.

Добре відомо, що генетичні варіації призводять до фенотипових варіацій, які спричинюють зміни клітинної відповіді, що прискорює розвиток серцево-судинних захворювань або створює схильність до них. Проте згідно з нашими поточними знаннями про серцево-судинні захворювання роль генетичних чинників потребує уточнення та посилення, щоб вони набули статусу, на який заслуговують, серед чинників серцево-судинного ризику.

Серед чинників навколишнього середовища дієта та вміст у ній харчових жирів є найважливішими чинниками, які можуть впливати на серцево-судинні захворювання. Зміна дієти є наріжним каменем у профілактиці метаболічних розладів. З іншого боку, відомо, що неможливо передбачити індивідуальні варіації, а вплив змін дієти на концентрацію маркерів у плазмі суттєво відрізняється в окремих осіб. Отже, встановлено концепцію, згідно з якою ця варіабельність відповіді є внутрішньою характеристикою індивідуума, а не результатом різного дотримання дієти згідно з експериментальними протоколами.

Саме нутрігенетика є інструментом, який пояснює індивідуальні відмінності в харчовій реакції, що можуть бути пов'язані з наявністю індивідуальних генетичних маркерів, таких як поліморфізм одного нуклеотиду або взаємодія між цими генетичними маркерами та харчовими компонентами. Отримані знання можуть допомогти в профілактиці та лікуванні метаболічних захворювань

у популяції високого ризику за допомогою персоналізованого харчування.

Отже, на розвиток серцево-судинних захворювань впливають не лише екологічні та генетичні чинники, а й взаємодія між генами та середовищем, що може визначати фенотип проміжного ризику для серцево-судинних захворювань і, водночас, ці взаємодії дають ключ до пояснення широкої мінливості фенотипів серцево-судинних захворювань або проміжного ризику серед індивідів.

З огляду на те, що діету можна вважати одним із найвпливовіших чинників у підтриманні гомеостазу та наріжним каменем як у профілактиці, так і в лікуванні серцево-судинних захворювань, сьогодні встановлено роль взаємодії між генами та поживними речовинами й того, як ці взаємодії можуть змінювати проміжний рівень чинника ризику серцево-судинних захворювань, такого як ліпідний обмін.

13.2. Нутрігеноміка та ліпідний обмін. Генетичні чинники або взаємодія генів і харчових речовин і їхній вплив на ліпідний обмін

Ліпідний обмін є одним із найважливіших визначальних чинників у розвитку хронічних захворювань у всьому світі, таких як ожиріння, серцево-судинні захворювання або метаболічний синдром. Відомо, що хоча універсальні рекомендації щодо контролю ліпідного обміну можуть бути прийнятними для загальної популяції, існує велика варіабельність у цій сфері серед індивідів, пов'язана з поєднанням екологічних і генетичних чинників, а також взаємодією між генами та навколишнім середовищем і, зокрема, діетою.

Було доведено, що наявність специфічних генетичних варіантів або SNP у головних ферментах ліпідного

гомеостазу може впливати на кінцеві концентрації в основних компонентах ліпідного метаболізму, таких як ЛПНЩ, ЛПВЩ або тригліцериди, і як їхні фенотипові прояви може бути змінено споживанням їжі.

У зв'язку з цим було чітко встановлено, що концентрації ЛПНЩ безпосередньо пов'язані з розвитком серцево-судинних захворювань і подальшої смерті від цієї причини. Тому ЛПНЩ є наріжним каменем у лікуванні дисліпідемії та профілактиці серцево-судинних захворювань.

Але відомо, що існує значна неоднорідність рівнів холестерину ЛПНЩ серед груп, імовірно, унаслідок комбінації генетичних чинників і взаємодії генів і дієти. Гарним прикладом цього є аполіпопротеїн Е (apoE), роль якого в метаболізмі ліпідів і транспортуванні холестеролу точно встановлено.

ApoE презентовано трьома основними ізоформами (APOE2, APOE3 та APOE4), які відрізняються своєю спорідненістю до APOE та рецепторами ліпопротеїнів низької щільності і, отже, своєю здатністю впливати на ліпідний обмін. Установлений дуже послідовний зв'язок між генотипами APOE та холестеролом ЛПНЩ у ризику коронарної хвороби. Порівняно з особами з найпоширенішим генотипом E3/E3 носії E2 мають на 20 % нижчий ризик ішемічної хвороби серця, а носії E4 мали вищий ризик. Суб'єкти з генотипом E2/E2 мають приблизно на 31 % нижчі середні концентрації холестерину ЛПНЩ, ніж ті з генотипом E4/E4, що могло пояснити різницю в коронарному ризику. Отже, носії алеля APOE4 мають вищу загальну концентрацію та концентрацію холестеролу ЛПНЩ у плазмі крові та вищий ризик інфаркту міокарда.

Однак у клінічній практиці було помічено, що не всі пацієнти з алелем E4 мають серцево-судинні захворювання, і цей факт свідчить про те, що повинні бути залучені інші генетичні чинники чи чинники середовища, або що

взаємодію між ними визначає остаточний фенотип. У цьому контексті було доведено, що промотор гена APOE-219G/T SNP підвищує рівень холестерину ЛПНЩ та сприйнятливість до окислення у відповідь на дієту, багату насиченими жирними кислотами.

Припускають, що генотипи APOE можуть модулювати вплив насиченого жиру на метаболізм ліпідів у популяції із середнім звичним загальним споживанням жиру менше ніж 30 %. Цю взаємодію між генотипами APOE та споживанням жиру було відтворено пізніше в іншій популяції, у якій було виявлено відмінності не лише в метаболізмі ліпідів, але й у ризику інфаркту міокарда.

Отже, ґрунтуючись на результатах різних досліджень, маємо чіткі докази, які підтверджують уявлення про те, що локус APOE може взаємодіяти з харчовими насиченими жирами, змінюючи концентрацію ліпідів у плазмі, а також змінюючи ризик ССЗ, який є більш вірогідним у носіїв E4.

Під час вивчення незалежних чинників ризику серцево-судинних захворювань у метаболізмі ліпідів було чітко встановлено зворотний зв'язок між холестерином ЛПВЩ і наявністю серцево-судинних захворювань.

Молекули ЛПВЩ служать для транспортування надлишку холестерину в печінку і, у такий спосіб, запобігають серцево-судинним захворюванням завдяки їхній участі у зворотному транспорті холестерину. Отже, наявність генетичних варіацій у головних компонентів зворотного транспорту холестеролу, а також створення важливих взаємодій між геном і дієтою також значною мірою сприяє фенотипічним варіаціям у людей. Гарним прикладом є вплив гена печінкової ліпази на концентрацію холестерину ЛПВЩ. Цей ген кодує головний фермент, який бере участь у зворотному транспорті холестеролу, а варіабельність гена печінкової ліпази взаємодіє зі споживанням жиру в раціоні та визначає кінцеві концентрації холестеролу ЛПВЩ. Отже,

було доведено, що наявність SNP-514C/T у гені печінкової ліпази взаємодіє з дієтичним жиром і визначає рівні холестеролу ЛПВЩ, у яких алель T асоціюється зі значно більшою концентрацією ЛПВЩ і великими розмірами лише в суб'єктів, які споживають < 30 % енергії завдяки жиру. Ця взаємодія генів і поживних речовин підтверджує попередні висновки в інших популяціях.

Також встановлено, що триацилгліцероли як натще, так і після вживання їжі є незалежним чинником ризику ССЗ. Однак добре відомо, що концентрація тригліцеридів може змінюватися в окремих людей внаслідок різної реакції на дієту, наявності генетичних варіацій у головних ферментах або взаємодії між цими генетичними маркерами та дієтою.

Цей факт було доведено для ліпопротеїнліпази, головного ферменту в метаболізмі багатих на триацилгліцерин ліпопротеїнів. Дві генетичні варіації в гені ліпопротеїнліпази (rs328 і rs1059611) були пов'язані зі змінами концентрації ліпідів у плазмі, переважно триацилгліцеролів, і взаємодіють із n-6 ПНЖК плазми для модуляції метаболізму ліпідів. Генетичні варіації гена ліпопротеїнліпази впливають на концентрацію тригліцеридів у плазмі, а на цей зв'язок може впливати вміст і співвідношення жирних кислот у плазмі.

Отже, наявність генетичних варіацій в основних ферментах метаболізму ліпідів змінює кінцеві концентрації ліпідів у плазмі. Крім того, взаємодія між цими генетичними варіантами та харчовими поживними речовинами змінює кінцеві фенотипи та може пояснити міжіндивідуальні відмінності, що можна спостерігати внаслідок дієти. Усі ці висновки мають велике значення, зважаючи, що було чітко встановлено, що кінцеві концентрації ЛПНЩ, ЛПВЩ і ТГ є незалежними чинниками ризику серцево-судинних захворювань.

13.3. Використання інструментів нутрігеноміки для корекції гіпертонії

Гіпертензія є основним серцево-судинним чинником ризику, безпосередньо пов'язаним із розвитком серцево-судинних захворювань. З погляду на метаболізм ліпідів необхідно зрозуміти складні механізми, відповідальні за контроль артеріального тиску, щоб знайти основні чинники, залучені до цього контролю. Було чітко встановлено, що чинники навколишнього середовища беруть участь у контролі артеріального тиску, з яких дієта є головним чинником у контролі та лікуванні гіпертензії. Дійсно, зміни в дієті є першим кроком і найважливішими змінами способу життя, рекомендованими під час лікування. Крім того, останнім десятиріччям стало відомо більше про вплив генетичних чинників на контроль АТ. Було виявлено важливий локус, який може впливати на контроль артеріального тиску й може схилити нас до розвитку або сприйнятливості до гіпертензії. Це має велике значення, оскільки дає нові знання про контроль артеріального тиску й може допомогти розробити нові стратегії для лікування цього захворювання. Важливо зазначити, що на контроль артеріального тиску впливають не лише генетичні варіанти, але й взаємодія між цими генетичними маркерами та чинниками навколишнього середовища, переважно взаємодія генів і дієти, що впливає на кінцевий клінічний фенотип цього захворювання.

Було доведено, що деякі специфічні генетичні варіації, які, як відомо, впливають на метаболічні розлади, можуть впливати на контроль артеріального тиску й на те, як їхній кінцевий фенотип може бути змінено споживанням їжі. Одним із прикладів є ген TCF7L2, підгрупа чинників транскрипції, специфічних для Т-клітин, як основних генетичних предикторів розвитку цукрового діабету 2-го типу, але з іншими наслідками, виявленими в метаболічних розладах, таких як підвищений артеріальний тиск. Установлено,

що наявність визначених генетичних варіантів у гені TCF7L2 (SNPs rs7903146 і rs17685538) може впливати на артеріальний тиск. Гомозиготи для основного алеля rs7903146 продемонстрували вищий діастолічний артеріальний тиск, ніж гетерозиготи та гомозиготи мінорного алеля, і продемонстрували схожу тенденцію для систолічного артеріального тиску. Крім того, гомозиготи для основного алеля rs17685538 продемонстрували нижчий діастолічний артеріальний тиск, ніж гетерозиготи.

Цей останній SNP, rs17685538, мав низьку частоту для гомозигот із мінорними алелями, і це могло означати, що підвищений кров'яний тиск, наявний у носіїв мінорних алелів, може бути відповідальним за еволюційний недолік, який зростає в гомозигот.

Крім того, це дослідження довело цікаву взаємодію між цим SNP і дієтичними НЖК, у яких вищий діастолічний артеріальний тиск, виявлений у носіїв мінорного алеля rs17685538, був обмежений тими, хто мав вищі концентрації НЖК у плазмі крові.

Було вивчено інший специфічний локус для гіпертензії. Тут генетичні варіації гена β 2-адренергічного рецептора (β 2-AR) були пов'язані з чутливістю до солі та низькою активністю реніну в плазмі. Крім того, для цього локусу було продемонстровано специфічну взаємодію між генами та дієтою, наприклад, що можна спостерігати між дієтичними підходами до припинення гіпертонії і статусом генотипу в β 2-AR G46A SNP. Це дослідження довело значну взаємодію між генами та дієтою для змін систолічного артеріального і зв'язок між алелем A β AR G46A та більшим зниженням артеріального тиску та відповіддю активності реніну в плазмі на дієту. Поліморфізм β 2-AR G46A пов'язаний із підвищеною реакцією артеріального тиску на дієту припинення гіпертензії і зміненою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що свідчить про те,

що існує взаємодія цього генотипу з вивільнення реніну. Ці висновки є дуже важливими, зважаючи, що β 2-AR можна розглядати як генетичний модифікатор відповіді на дієту.

У кінцевому підсумку знання інформації про важливість дієти для контролю артеріального тиску, разом із нещодавніми відкриттями нового генетичного локусу, який впливає на АТ, і наше розуміння взаємодії між цими локусами та дієтою може допомогти розширити наші знання про патогенез гіпертензії і, у такий спосіб, розробити нові терапевтичні стратегії.

13.4. Перспективні напрями застосування нутрігеноміки для профілактики серцево-судинних захворювань

Основна мета моделювання ризику серцево-судинних захворювань полягає в тому, щоб уникнути наявності ішемічної хвороби серця, інсульту або захворювань периферичних судин, а також зберегти гарне здоров'я та збільшити очікувану тривалість життя. Щоб досягти цього, по-перше, важливо розпізнати головні елементи, які впливають на розвиток серцево-судинних захворювань, і, по-друге, намагатися їх контролювати. Добре відомо, що серцево-судинні захворювання є парадигмою багатофакторних розладів, пов'язаних із генетичними та модифікованими чинниками ризику, а також взаємодією між обома чинниками. У зв'язку з генетичними чинниками сьогодні ми виявляємо все більше локусів із потенційним впливом на серцево-судинні захворювання або фенотипи середнього ризику, але ці нові цілі потребують уточнення в майбутньому.

Однак щодо модифікованих чинників ризику, кожен визнає важливість таких чинників, як паління, фізична активність або дієта як визначальних чинників ризику ССЗ, а також проміжних чинників ризику, таких як гіпертензія, ліпідний профіль крові, метаболізм глюкози або ожиріння.

Також відомо, що хоча загальні рекомендації щодо цих чинників можуть допомогти групі людей, неможливо передбачити індивідуальну реакцію або міжіндивідуальні відмінності щодо однієї моделі дієти для запобігання або лікування ССЗ. У зв'язку з цим великого значення набуває нутрігеноміка, яка вивчає конкретні генетичні варіації та взаємодію між генетичними модифікаціями та навколишнім середовищем (зокрема споживанням їжі), що впливають на загальні чинники ризику, а також на кінцевий фенотип проявів серцево-судинних захворювань.

Важливо застосовувати цей новий підхід, у якому певні генетичні поліморфізми впливають на чинники ризику серцево-судинних захворювань і як їхні фенотипові прояви можуть бути змінені споживанням їжі. Узяття до уваги цих нових знань може допомогти зрозуміти міжіндивідуальну мінливість, що наявна в проміжних чинниках ризику, таких як ліпідний обмін або підвищений кров'яний тиск і в розвитку серцево-судинних захворювань. Однак найважливішим моментом є те, що завдяки цим новим знанням можна буде надати людям рекомендації щодо дієти, спеціально адаптованої до їхньої генетичної карти.

14. МОДЕЛЮВАННЯ РИЗИКУ ОЖИРІННЯ ТА ДІАБЕТУ ЗА ДОПОМОГОЮ НУТРИГЕНОМІКИ

14.1. Генетична схильність до ожиріння, діабету, метаболічного синдрому. Генетичні детермінанти діабету

Ожиріння – це хронічний стан, за якого надмірна кількість жиру накопичується в організмі внаслідок хронічного дисбалансу між споживанням і витратами енергії.

Патогенез ожиріння є складним, що містить взаємодію між генетикою та епігенетикою, екологічними та поведінковими чинниками. На зміни ожиріння та метаболічних реакцій на низькокалорійні дієти та різні поживні речовини можуть впливати генетичні варіанти, пов'язані з ожирінням, метаболічним статусом і перевагою поживних речовин. Оскільки генетична послідовність людини не була суттєво змінена за останні сотні років, вважають, що швидке зростання поширеності ожиріння має бути пов'язане з глибокими змінами в нашому способі життя, зокрема нездоровими схемами харчування, надмірним харчуванням та відсутністю фізичної активності. Оскільки чинники ризику навколишнього середовища значною мірою піддаються зміні, розвитку ожиріння можна було б запобігти.

Моногенне ожиріння є рідкісним і тяжким раннім початком ожиріння, пов'язаного з ендокринними порушеннями. Моногенне ожиріння переважно спричинене мутаціями в генах, які кодують білки, що відіграють головну роль у регулюванні та інтеграції сигналів, які контролюють споживання їжі в гіпоталамусі, зокрема лептин, рецептор лептину, рецептор меланокортину-4, прогормон конвертазу 1, проопіомеланокортин і мозковопохідний нейротрофічний чинник та інші. Багато з цих форм моногенного ожиріння опосередковуються різким зниженням або нездатністю експресії кодованого білка.

Звичайне ожиріння є складним захворюванням багатогенного походження, яке здебільшого виглядає як полігенний стан, на який також впливає безліч екологічних і поведінкових чинників ризику ожиріння. Аналіз зв'язків і асоціацій генів-кандидатів, а особливо дослідження асоціацій у всьому геномі, дозволили ідентифікувати відповідну кількість нових локусів і генетичних варіантів, пов'язаних із змінами полігенного ожиріння / індексу маси тіла (ІМТ) у різних популяціях за допомогою регулювання різноманітних біологічних процесів, зокрема контролю ЦНС споживання їжі, передання сигналів інсуліну, диференціювання адипоцитів, термогенезу, запалення та метаболізму жирової тканини, печінки та м'язів і навіть складу мікробіоти кишечника. На відміну від генів, пов'язаних із моногенним ожирінням, які значною мірою впливають на фенотип, більшість генів, пов'язаних із полігенним ожирінням, мають помірні або незначні ефекти фенотипу самі собою.

За оцінками, 60–90 % діабету безпосередньо пов'язані з ожирінням або збільшенням ваги. Немає сумніву, що генетичний компонент також може впливати на ризик резистентності до інсуліну та діабету 2-го типу, чутливості до яких може посилюватися неправильним харчуванням. І, навпаки, якщо ми краще розуміємо потенційну взаємодію між генами та поживними речовинами, тоді можна буде маніпулювати дієтою так, щоб мінімізувати метаболічний ризик ожиріння, послабити резистентність до інсуліну та цукровий діабет 2-го типу.

На рисунку 14.1 подано, що шлях між ожирінням і резистентністю до інсуліну, до метаболічного синдрому і діабету 2-го типу являє собою прогресуючий фенотип. Деякі люди можуть мати більшу генетичну чутливість або схильність до ожиріння та діабету. Але поєднання метаболічного стресу (зокрема надмірне споживання енергії, низька фізична активність, насичені жирні кислоти тощо)

і посилення запального стану прискорює прогресування до резистентності до інсуліну та діабету.



Рисунок 14.1 – Розвиток і прогресування діабету, зв’язок між ожирінням, MetS і діабетом (Н. М. Roche, Proc Nut Soc, 64, 23, 2005)

Зі збільшенням ожиріння жирова тканина втрачає оптимальну функціональність. Точні молекулярні механізми, які призводять до втрати оптимальної функції жирової тканини в разі ожиріння, що сприяє розвитку діабету, до кінця не з’ясовані. Суттєві докази вказують на те, що запалення жирової тканини є головним етіологічним чинником у розвитку резистентності до інсуліну та цукрового діабету. Залучення імунних клітин до жирової тканини починається з інфільтрації Т-клітинами з подальшим залученням прозапальних макрофагів. Цитокіни жирового походження, зокрема фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтер-

лейкін-6 (IL-6) та інтерлейкін-1 β (IL-1 β), є добре охарактеризованими інсуліновими десенсibiliзуювальними агентами. Відсутність головних рецепторів запалення (TNF- α , I κ B-кіназа, рецептор (TLR4), IL-1) захищає від резистентності до інсуліну, спричиненої ожирінням. Інші важливі процеси пов'язані з комбінацією ліпотоксичності, пов'язаної з ектопічним відкладенням жиру, стресу ендоплазматичного ретикулуму, окисного стресу та зміненого виробництва активних форм кисню й мітохондріальної дисфункції.

Хоча нинішня глобальна пандемія цукрового діабету виникла внаслідок індустріалізації та модернізації, що призвели до малорухливого способу життя та висококалорійної дієти, також очевидно, що цій тенденції сприяє генетична схильність людини до надмірного збільшення ваги. Ожиріння та діабет є поширеними, складними багатофакторними захворюваннями з високою спадковістю. Сімейна кластеризація, пов'язана з ожирінням, виникає не лише внаслідок загальних екологічних чинників. Дослідження близнюків, усиновлених дітей і сімей доводять, що до 80 % відхилень в індексі маси тіла можна пояснити генетичними чинниками.

Установлено, що генетичні чинники становлять приблизно 50 % ризику цукрового діабету 2-го типу. Сімейні дослідження довели, що близькі родичі осіб із ЦД 2-го типу мають приблизно втричі більшу ймовірність розвитку захворювання, ніж особи без позитивного сімейного анамнезу захворювання. Отже, очевидно, що ожиріння, метаболічний синдром і діабет мають сильний генетичний компонент. Однак генетику цих станів важко вивчити внаслідок їхньої фенотипової варіабельності.

До важливих генетичних детермінант ожиріння належать фактор транскрипції 7-like 2 (TCF7L2), ген, асоційований з ожирінням і масою тіла, ген Calpain 10 (CAPN10), який кодує цистеїнову протеазу, та інші.

Два нових SNP у регульованому гені TCF7L2, що регулює передання сигналів Wnt, були пов'язані з підвищеним ризиком цукрового діабету 2-го типу, імовірніше за все, унаслідок дефектної функції β -клітин і порушення секреції інсуліну. SNP TCF7L2 rs7903146 є одним із найважливіших варіантів гена чутливості до ЦД 2, відомих на сьогодні.

Поліморфізми TCF7L2 також були пов'язані з такими компонентами метаболічного синдрому, як дисліпідемія та обхват талії. TCF7L2 rs7903146 пов'язують із підвищеним ризиком метаболічного синдрому, що виникає внаслідок порушеної чутливості до інсуліну, більшої інсулінорезистентності та збільшення абдомінального ожиріння й гіпертензії.

Після ідентифікації TCF7L2 було встановлено раніше невідомі генетичні варіанти в гені, пов'язаному з жировою масою та ожирінням на хромосомі 16, асоційовані з ризиком ЦД2 унаслідок впливу на ІМТ. Було підтверджено підвищений ризик ожиріння, пов'язаний із цим поліморфізмом, починаючи з дитинства і закінчуючи старістю. FTO rs9939609 SNP тепер визнано одним із найважливіших варіантів гена, що детермінує схильність до ожиріння.

Сканування геному в кількох різних етнічних групах виявило низку хромосомних ділянок, що містять гени цукрового діабету 2-го типу та схильності до ожиріння. Calpain 10 (CAPN10), який кодує цистеїнову протеазу calpain 10, був першим геном сприйнятливості до T2DM, ідентифікованим за допомогою повного геномного сканування з подальшим позиційним клонуванням. Генетичні та функціональні дані вказують на те, що CAPN10 відіграє важливу роль у резистентності до інсуліну та проміжних фенотипах. Варіанти CAPN10 були пов'язані з кількома фенотипами метаболічного синдрому, зокрема гіпертригліцеридемію, ІМТ та гіпертензію.

Генетичні варіанти промоторної ділянки прозапальних цитокінів TNF- α (rs1800629) та IL-6 (rs1800795 і rs1800797) також були пов'язані з підвищеним ризиком діабету та метаболічного синдрому. Гомозиготи основного алеля G TNF- α rs1800629 та носії другорядного алеля A rs915654 мають на 20–40 % вищий ризик метаболічного синдрому. На цей адитивний ефект додатково впливає наявність алеля G rs1800797 IL-6. Носії генотипу ризику, які також гомозиготні за алелем IL-6 rs1800797 G, мають найбільший ризик розвитку метаболічного синдрому, гіперглікемії та абдомінального ожиріння.

Адипонектин (ADIPOQ) – це адипокін, який у великій кількості експресується в жировій тканині та підвищує чутливість організму до інсуліну, тому він є гарним кандидатом на ген ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу. Рівні циркулюючого адипонектину знижуються в пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу. Було виявлено зв'язок між низкою поліморфізмів ADIPOQ і його рецепторів ADIPOR1 і ADIPOR2 із рівнями адипонектину, інсулінорезистентністю та фенотипами метаболічного синдрому.

Компонент комплексу 3 (C3) є іншим потенційним геном-кандидатом щодо запалення та діабету. Підвищені концентрації C3, білка, який відіграє центральну роль у вродженій імунній системі, пов'язані з резистентністю до інсуліну, ожирінням, метаболічним синдромом і діабетом. Було виявлено дозозалежний зв'язок між концентраціями C3 і кількістю компонентів метаболічного синдрому, що вказує на те, що підвищений прозапальний статус пов'язаний із підвищеним ризиком цього захворювання. Крім того, вивчення зв'язків між поліморфізмом C3 і ризиком метаболічного синдрому довело, що загальні генетичні варіанти в локусі C3 були пов'язані з ризиком метаболічного синдрому,

зокрема дисліпідемією, абдомінальним ожирінням і чутливість до інсуліну.

Дисліпідемія є однією з дуже ранніх ознак ожиріння або метаболічного синдрому й часто передуює метаболічним порушенням гомеостазу інсуліну та глюкози. Низку ліпід-чутливих факторів транскрипції, зокрема рецептор- γ , що активується проліфератором пероксисом (PPAR γ), було залучено до розвитку цих станів. PPAR γ є гарним геном-кандидатом для ожиріння, метаболічного синдрому й цукрового діабету 2-го типу внаслідок його численних ролей у диференціації адипоцитів, метаболізмі жирних кислот, чутливості до інсуліну та гомеостазу глюкози. Поліморфізм PPAR γ Pro12Ala був ідентифікований як найбільш широко відтворена генетична варіація ризику цукрового діабету 2-го типу.

Алель Pro12Ala був пов'язаний із зниженням ІМТ, покращанням чутливості до інсуліну та, у такий спосіб, зниженням ризику діабету на 75 %. Метааналіз підтвердив значне підвищення ризику діабету для генотипу Pro12Pro. В осіб з ожирінням ризик діабету майже подвоюється серед носіїв алеля Pro12. Цікаво, що фенотип ожиріння посилює шкідливий вплив алеля PPAR γ Pro12 на чутливість до інсуліну. Більш важливим є те, що цей варіант дуже поширений у більшості популяцій. Приблизно 98 % європейців є носіями принаймні однієї копії алеля Pro, тому розумно припустити, що цей SNP сприяє значному ризику цукрового діабету 2-го типу.

Отже, метааналіз, який дозволяє генотипувати сотні тисяч поліморфізмів у дуже великих популяціях, значно покращує наше розуміння генетичної основи цукрового діабету 2-го типу, метаболічного синдрому та ожиріння. Відкриття асоційованих варіантів у невідомих генах і зовнішніх кодувальних ділянках надає потенційно важливі ключі до патогенезу цих загальних станів.

14.2. Дієтичне середовище: потенційна роль різних поживних речовин, харчових жирних кислот, харчових вуглеводів, харчових білків, інших харчових компонентів

Основна стратегія зменшення резистентності до інсуліну в осіб із ожирінням полягає у сприянні зниженню ваги за допомогою поєднання дієти та фізичної активності і фармакологічних засобів.

Роль конкретних нутрієнтів у розвитку та/або лікуванні резистентності до інсуліну є суперечливою, проте є докази того, що врахування в дієтах рівня окремих жирних кислот, глікемічного індексу певних продуктів і рівня білка можуть бути достатньо ефективними.

Харчові жири можуть бути особливо шкідливими не лише внаслідок їхньої вищої калорійності, але й тому, що ліпіди можуть безпосередньо перешкоджати сигналізації інсуліну. Епідеміологічні дослідження демонструють шкідливий вплив загального жиру на резистентність до інсуліну та розвиток цукрового діабету 2-го типу. Особливо це стосується НЖК, які значно сприяють резистентності до інсуліну.

Однак оптимальна кількість і тип дієтичного жиру для профілактики та/або лікування резистентності до інсуліну є незрозумілим. Деякі дослідження довели, що дієти, багаті мононенасиченими жирними кислотами, покращують чутливість до інсуліну у здорових людей. Установлено, що дієти, у яких переважають мононенасичені жирні кислоти, призводять до меншого відновлення жиру в організмі з покращанням рівня інсуліну та глюкози. З іншого боку, дієта з високим вмістом насичених жирних кислот знижує чутливість до інсуліну в суб'єктів із надмірною вагою, а ретроспективний аналіз довів, що ізоенергетична заміна ненасичених жирних кислот на мононенасичені покращує

чутливість до інсуліну, але лише в суб'єктів, чиє звичне споживання жиру до втручання було нижчим за середнє.

Варіативність якості харчових вуглеводів також необхідно розглядати в контексті ожиріння та резистентності до інсуліну. На сьогодні відомо, що продукти з високим глікемічним індексом тісно пов'язані зі збільшенням ризику цукрового діабету 2-го типу. Наприклад, заміна білого рису на цільнозернові продукти, такі як коричневий рис може знизити ризик цукрового діабету 2-го типу. Крім того, заміна насичених жирних кислот у раціоні на мононенасичені або на вуглеводи з низьким глікемічним індексом може покращити чутливість до інсуліну в суб'єктів із метаболічним синдромом. Результати досліджень доводять, що дієти з низьким глікемічним індексом у поєднанні з низьким вмістом насичених жирних кислот покращують чутливість до інсуліну.

Що стосується оптимального споживання білка, доведено, що набір ваги значно менший після дієти з високим вмістом білка та з низьким глікемічним індексом. Важливо також те, що дієта з низьким ГІ знижує концентрацію С-реактивного білка в плазмі, що вказує на запалення низького ступеня, яке є фундаментальним для інсулінорезистентності в дорослих із надмірною вагою / ожирінням.

Переважаюча кількість доказів вказує на локалізоване запалення жирової тканини та дисфункцію під час розвитку резистентності до інсуліну, що є передумовою розвитку інсулінонезалежного діабету. У цьому контексті можливо послабити вплив запалення жирової тканини з метою покращання чутливості до інсуліну, незважаючи на ожиріння.

Протизапальні фармакологічні засоби, зокрема аспірин (саліцилат натрію) або сальсалат, покращують глікемічний контроль, зокрема HbA_{1c}, рівень глюкози у крові та концентрацію адипонектину в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Кілька поживних і непоживних харчових компонентів мають протизапальні та антиоксидантні властивості, зокрема поліфеноли, ресвератрол, катехіни, вітамін Е, довголанцюгові ω -3 поліненасичені жирні кислоти і кон'юговану лінолеву кислоту. Ці протизапальні компоненти їжі можуть пом'якшити запалення та підвищити чутливість до інсуліну. Комбінація протизапальних поживних речовин, зокрема ресвератролу, екстракту зеленого чаю, α -токоферолу, вітаміну С і ω -3 ПНЖК, покращують концентрацію адипонектину у здорових чоловіків із надмірною вагою та ожирінням.

14.3. Перспективи успіху дієтичного втручання в майбутньому. Індивідуальне харчування на основі взаємодії генів і дієти за умов ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу

Хоча все вищезазначене дає певне розуміння того, що маніпуляції з нутрієнтами можуть покращити метаболічний фенотип, незважаючи на надмірну вагу та ожиріння, потрібно визнати, що варіативна відповідь є важливим чинником. Цей чинник виходить за межі відповідності, коли зазвичай до 30 % пацієнтів не реагують на втручання. Головним завданням для нутрігеноміки є визначення показників потенційної ефективності дієтичних втручань. Причин варіативної відповіді багато, зокрема генетичне походження, дієтичне середовище до втручання або метаболічні фенотипи, які відображають як генетичні, так і дієтичні компоненти, що впливають на відповідь організму.

Наприклад, група вчених використовувала комбінацію біохімічних маркерів, індексів запалення, Н-ЯМР метаболомічного аналізу та кластеризації середніх для ідентифікації чутливих фенотипів. Поєднання багатьох маркерів, зокрема низький рівень 25(OH)D у сироватці крові та високий рівень прозапальних цитокінів, характеризувало тих

суб'єктів, які відповіли на втручання з вітаміном D щодо покращання чутливості до інсуліну та статусу С-реактивного білка. Цей підхід метаболічного фенотипування в поєднанні з більш широким розумінням генетичних компонентів може допомогти визначити конкретний генотип / фенотип, який дає позитивну відповідь на дієтичне втручання для підгруп, що мають отримати більш персоналізований підхід у більшій популяції.

Стає все більш очевидним, що фенотип індивіда являє собою складну взаємодію між генетичними чинниками та чинниками середовища протягом усього життя. Харчування є головним чинником навколишнього середовища в патогенезі та прогресуванні поширених полігенних захворювань, пов'язаних із дієтою. Жири, які споживає людина, є важливим чинником навколишнього середовища, і сучасні докази на підтримання нутрігенетичної концепції щодо ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу переважно ґрунтуються на даних, що стосуються дієтичного жиру. Концепція взаємодії генів і дієти враховує дієтичну модуляцію впливу генотипу на певний фенотип (наприклад, ожиріння, резистентність до інсуліну та дисліпідемію) та/або модуляцію впливу харчового чинника на конкретний фенотип за генетичним варіантом. Загальноновизнано, що вплив зміни дієти на концентрацію біомаркерів у плазмі суттєво відрізняється в різних людей. Таку міжіндивідуальну мінливість у відповідь на модифікацію дієти значною мірою визначено генетичними чинниками. Персоналізований підхід до харчування ґрунтується на ідентифікації поживних речовин або реакційних генотипів, за допомогою якого споживання поживних речовин модифікується або оптимізується на основі генетичного профілю індивідуума для зниження ризику захворювання або підвищення ефективності дієтичних рекомендацій.

Пошук генетичних чинників і взаємодій між генами та поживними речовинами, пов'язаних із ризиком діабету, є складним завданням. Харчування, імовірно, є найважливішим чинником навколишнього середовища, який модулює гени та різноманітність фенотипів, пов'язаних з ожирінням, метаболічним синдромом і цукровим діабетом 2-го типу. Однак молекулярні механізми, що лежать в основі багатьох генетичних асоціацій і взаємодії між генами та поживними речовинами, є неясними.

Ситуація ще більше ускладнюється генетичною гетерогенністю, впливом комплексу чинників навколишнього середовища та широкими міжіндивідуальними фенотиповими варіаціями. Нутрігеноміка має потенціал змінити профілактику та лікування захворювань, пов'язаних із дієтою. Тобто для вдосконалення сучасного рівня необхідно розробити більш цілісні методи, які містять повну дієту або схеми харчування окремої людини, а не вибір окремих харчових компонентів.

Комбіноване застосування харчової та генетичної епідеміології, протеоміки, метаболоміки, транскриптоміки, ліпідоміки, епігенетики та профілювання кишкової мікробіоти матиме вирішальне значення в цьому та призведе до більш інтегрованого розуміння складної взаємодії між генетичними чинниками та чинниками навколишнього середовища, пов'язаними з цукровим діабетом. Для ефективного втручання необхідне персоналізоване оцінювання ризику, персоналізовані поради щодо харчування та адаптовані до геному дієти.

15. РОЛЬ АЛІМЕНТАРНИХ ЧИННИКІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

15.1. Глобальне поширення хронічних захворювань. Проблеми харчування в країнах, що розвиваються

Харчування є життєво важливим чинником для зміцнення та підтримання здоров'я протягом усього життя людини. Роль харчових чинників як детермінант хронічних неінфекційних захворювань добре встановлена, тому вони посідають чільне місце в профілактичних заходах (рис. 15.1).



Рисунок 15.1 – Найбільш розповсюджені хронічні неінфекційні захворювання

Хронічні захворювання, зокрема рак, серцево-судинні захворювання, діабет, ожиріння, гіпертонія та інсульт пов'язані з неправильним харчуванням і являють собою найбільший тягар для громадського здоров'я як із погляду прямих витрат для суспільства та уряду, так і з погляду тривалості життя.

Проблема хронічних захворювань далеко не обмежується розвинутими регіонами світу. Усупереч поширеній

думці, країни, що розвиваються, також страждають від дедалі більшого рівня проблем громадського здоров'я, пов'язаних із хронічними захворюваннями. Тоді як такі захворювання, як вірус імунодефіциту людини / синдром набутого імунодефіциту (ВІЛ / СНІД), малярія, туберкульоз та інфекційні захворювання все ще переважають в Африці, 79 % усіх смертей у всьому світі спричинено хронічними захворюваннями, які вже поширені в країнах, що розвиваються.

Зміни в географії захворювань відбуваються з прискореною швидкістю. Крім того, хронічні хвороби поширюються швидше в країнах, що розвиваються, ніж це було в промислово розвинутих регіонах Землі пів століття тому. Така стрімка швидкість змін разом із усе більшим навантаженням хвороб створює серйозну загрозу громадському здоров'ю, яка вимагає миттєвих та ефективних дій.

Хронічні хвороби – це переважно хвороби, яких можна уникнути. Незважаючи на те, що необхідні додаткові дослідження щодо деяких аспектів механізмів, які пов'язують дієту зі здоров'ям, доступні сьогодні наукові дані забезпечують достатньо сильну та обґрунтовану базу для вживання заходів зараз. Крім відповідного медичного лікування для постраждалих, підхід охорони громадського здоров'я до первинної профілактики є найбільш значущим і стійким напрямом дій для боротьби зі спалахом хронічних захворювань у всьому світі. Загальний підхід до усвідомлення чинників ризику для профілактики хронічних захворювань є головним напрямом інтегрованої політики охорони здоров'я.

Більшість бідних людей у світі стикаються з надзвичайною проблемою голоду та недоїдання. Майже 30 % цивілізації сьогодні страждає від однієї або декількох із багатьох форм недоїдання. До негативних наслідків недоїдання переважно належать такі: смерть, інвалідність, затримання розумового та фізичного розвитку та, як наслі-

док, уповільнене соціально-економічне зростання в масштабах країни. У країнах, що розвиваються, 60 % з 10,9 мільйонів смертей щороку серед дітей віком до 5 років пов'язані з недоїданням.

У всьому світі дефіцит йоду є найбільшою єдиною причиною розумової відсталості, якої можна уникнути. Більше ніж 2000 мільйонів людей мають залізодефіцитну анемію. Дефіцит вітаміну А є єдиною причиною дитячої сліпоти, якій можна запобігти, і підвищеного ризику передчасної дитячої смерті від інфекційних захворювань, причому 250 мільйонів дітей віком до 5 років страждають від субклінічного дефіциту. Зважаючи на великий ризик розвитку хронічних захворювань, пов'язаних із харчуванням, пізніше в житті ця проблема має серйозні наслідки для громадського здоров'я.

Зважаючи на швидкість, з якою традиційні дієти та спосіб життя змінюються в багатьох країнах, які розвиваються, не дивно, що відсутність продовольчої безпеки та недоїдання зберігаються в тих державах, де хронічні захворювання стають масштабною епідемією. Спалах ожиріння із супутніми захворюваннями – серцево-судинними, гіпертонією, діабетом та інсультом – є проблемою не тільки в промислово розвинутих країнах. За останні 20 років у таких країнах, як Індія, Мексика, Нігерія та Туніс відмічають різке зростання випадків надмірної ваги в дітей.

15.2. Оцінювання критеріїв ролі дефіциту харчування у виникненні захворювання

Дефіцит харчування може бути відповідальним чинником за розвиток або розпізнаного захворювання раніше невстановленої етіології, або неясних ознак і симптомів у людини. Іноді стверджують, що вітамінна недостатність відіграє певну роль у розвитку ниркового літіазу та м'язової дистрофії. Під час розгляду пацієнта з аномаль-

ною формою кератозу шкіри або набряком, який не реагує одразу на звичайну терапію, або з незвичайним типом підшкірного крововиливу постає питання, якою мірою вітамін А, вітамін В, рибофлавін і вітамін С впливають на розвиток цих розладів у людини.

Установлені такі критерії для оцінювання ролі дефіциту харчування у спричиненні захворювання:

1) можливість виявити існування дефіциту поживної речовини;

2) дефіцит поживної речовини повинен призвести до розвитку захворювання;

3) хвороба повинна бути вилікувана за допомогою усунення нестачі поживних речовин.

Анамнез харчування є необхідним першим кроком у діагностиці. Виділяють такі умови, які можуть призвести до недостатнього харчування:

1. **Низький рівень доходу.** Загалом продукти, які є чудовим джерелом вітамінів, коштують дорожче. Дешева їжа містить переважно калорії.

2. **Війна.** Заходи воєнного часу, такі як введення національного хліба та вітамінізація маргарину разом із нормуванням, контролем вартості продуктів, постачанням дешевого або безкоштовного молока і фруктових соків зменшують різницю в раціоні різних класів. Однак є багато людей, які все ще не можуть дозволити собі купити свою частку м'яса чи бекону або заплатити багато за овочі. Крім того, оскільки війна призводить до обмеження імпорту, до зменшення робочої сили для виробництва їжі та до знищення посівів та іншої продовольчої сировини, це може бути потужною причиною розвитку хвороб дефіциту поживних речовин.

3. **Сезон.** Низький рівень вітаміну С виявляється в продуктах навесні й на початку літа. Отже, тоді наслідки його дефіциту найбільш очікувані.

4. **Географія.** Різниця у виробництві їжі та дієтичних звичках призводить до типових прикладів географічно поширених дефіцитних захворювань, наприклад, авітамінозу, пов'язаного зі споживанням шліфованого рису, та пелагри, пов'язаної зі споживанням кукурудзи.

5. **Спеціальні дієти.** Відомо про авітаміноз у прихильників дієти, що містила екстремальну кількість надзвичайно очищених вуглеводів. Також можливо, що захворюваність на пелагру в психіатричних лікарнях певною мірою можна пояснити спотвореними харчовими звичками пацієнтів.

6. **Установи.** Відомо про епідемії дефіцитних захворювань у в'язницях і притулках, де порції їжі може бути недостатньо для забезпечення навіть необхідних калорій. Недостатньо збалансоване харчування є наслідком виключно харчування в установах, хоча економічні причини не обмежують раціон. По-перше, їжа та її приготування для великої кількості людей є в руках лише кількох людей, які мають нести відповідальність за неякісне харчування внаслідок необізнаності або відсутності відповідальності. По-друге, приготування їжі у великих масштабах створює нові проблеми, пов'язані із збереженням її харчової цінності.

7. **Порушення всмоктування.** Крім того, гіпо- та авітамінози можуть бути пов'язані з деякими захворюваннями шлунково-кишкового тракту, які знижують всмоктування, наприклад, вітамінів групи В. За механічної жовтяниці всмоктування жиру знижується, що призводить до зниження всмоктування вітамінів А і К.

8. **Підвищені фізіологічні потреби.** Авітаміноз і остеомалаяція можуть бути наслідками дефіциту, викликаного підвищеними фізіологічними потребами, наприклад, вагітних і жінок, які годують груддю. За умови важкої фізичної праці споживання макро- і мікронутрієнтів буде більшим, що пов'язано із збільшенням фізичних зусиль.

15.3. Харчовий механізм запалення. Взаємодія харчування та інфекції

Гостре запалення має захисний характер, однак хронічне запалення, яке не минає, є руйнівним і важливим для багатьох хронічних захворювань. Окислювальний стрес відіграє головну роль у розвитку хронічного запалення, що призводить до патогенезу різноманітних хронічних запальних захворювань, таких як діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання та метаболічний синдром (рис. 15.2).



Рисунок 15.2 – Центральне місце окислювального стресу в патогенезі багатьох системних захворювань

У здоровому організмі існує чудовий баланс між оксидантами та антиоксидантами, які містяться у всіх тканинах організму. На рисунку 15.3 подано тонкий баланс, який існує на клітинному рівні організму. Дієти, багаті рафінованим цукром, вуглеводами та насиченими жирами, збільшують окислювальний стрес і порушують баланс, сприяючи розвитку різноманітних захворювань у чутливих пацієнтів. Тоді як дієти, багаті антиоксидантами та мікрое-

лементами, допомагають знешкоджувати різні види окислювачів і відновити баланс здоров'я.

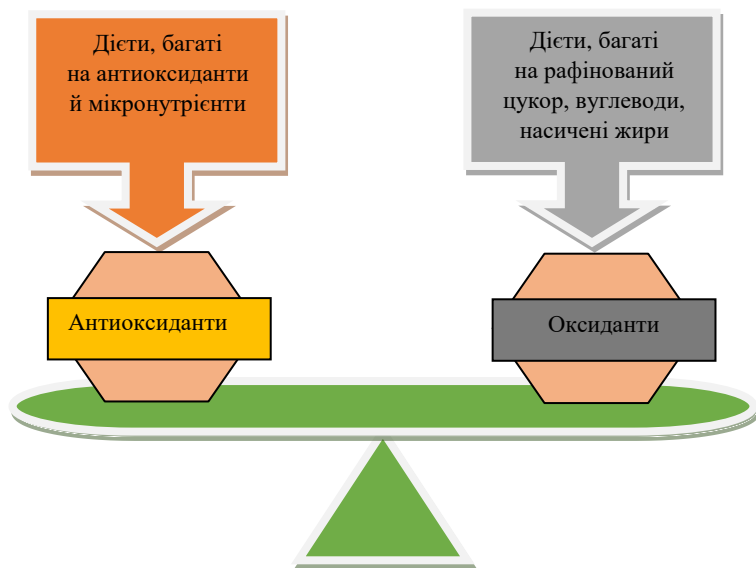


Рисунок 15.3 – Баланс між оксидантами та антиоксидантами у здорової людини

Унаслідок надлишкового виробництва окислювачів та/або зменшення клітинних антиоксидантів в разі порушення балансу надлишок окислювача, що утворився, викликає окислювальний стрес і пошкодження тканин. Дисбаланс між оксидантами та антиоксидантами на користь окислювачів призводить до порушення окисно-відновної сигналізації та контролю та/або молекулярного пошкодження, яке визначають як окислювальний стрес. Пошкоджуючи молекули, такі як білки, ліпіди та ДНК, окислювальний стрес може спричинити пряме пошкодження клітин або стимулювати окислювально-відновні транскрипційні чинники всередині клітини, спрямовуючи їх до змін експресії генів і вироблення цитокінів.

Повний механізм утворення цитокінів прозапальної молекули такий. Бактерії розпізнаються рецепторами клітинної поверхні, що призводить до активації прозапальних факторів транскрипції (наприклад, ядерного фактора κB) у цитоплазмі клітини. Активований фактор транскрипції мігрує в ядро, зв'язується з ДНК і викликає зміни в експресії генів, що призводить до вироблення прозапальних цитокінів у мітохондріях. Ці цитокіни транспортуються з клітини та викликають запальну реакцію й підвищення локальних рівнів окисного стресу. У вразливих пацієнтів механізми усунення запалення в організмі не працюють належно. Відбувається перехід від гострих запальних уражень до хронічних.

Клітинний метаболізм може призвести до підвищених рівнів окислювального стресу, здебільшого внаслідок витоку електронів із мітохондрій або реакції хазяїна на різноманітні стресові стимули, наприклад *Porphyromonas gingivalis*, одна з багатьох сильно виражених бактерій, що асоціюється з пародонтитом. Рецептори, наявні на клітинній поверхні клітин-господарів, дозволяють клітинам розрізняти головні бактеріальні компоненти (наприклад, ліпополісахариди), що призводить до стимуляції ядерного фактора κB , фактора транскрипції прозапального гена, який також є сприйнятливим до окисно-відновного стану клітини. Унаслідок цього генеруються прозапальні реакції. У чутливих пацієнтів запальна реакція надзвичайно посилена та призводить до пошкодження тканини.

Підвищений окислювальний стрес нейтралізується за допомогою комплексної системи антиоксидантів, яка містить вітаміни. Проте було підтверджено, що найбільш життєво важливим видом антиоксиданту є глутатіон. Глутатіон презентовано як в окисненій формі дисульфіду глутатіону (GSSG), так і у відновленій формі (GSH). Співвідношення відновленої форми до окисненої зазвичай має зсув у бік GSH, який зберігає відновлений стан у клітині.

GSH має низку головних відмінностей, які зумовлюють його роль в антиоксидантному захисті. Глутатіон – потужний поглинач вільних радикалів і відіграє головну роль у багатьох інших захисних антиоксидантних системах. GSH також виконує ще одну важливу функцію у клітинному метаболізмі, а саме в синтезі та відновленні ДНК.

Недоїдання є основною причиною імунодефіциту в усьому світі, водночас хворіють майже всі: немовлята, діти, підлітки та люди похилого віку. Існує тісний зв'язок між недоїданням, інфекцією та дитячою смертністю. За умови недостатнього харчування діти втрачають вагу, слабшають і стають сприйнятливими до інфекцій, насамперед унаслідок порушення цілісності епітелію та запалення (рис. 15.4).

П'ять інфекційних захворювань, зокрема СНІД, діарея, малярія, кір і пневмонія, є причиною більше ніж половини всіх смертей дітей віком до 5 років за даними ЮНІСЕФ. За цього типу взаємодії між інфекцією та недоїданням важливо пам'ятати, що ослаблена імунна функція не є постійним дефектом, і численні показники харчового статусу не є послідовними під час інфекції.

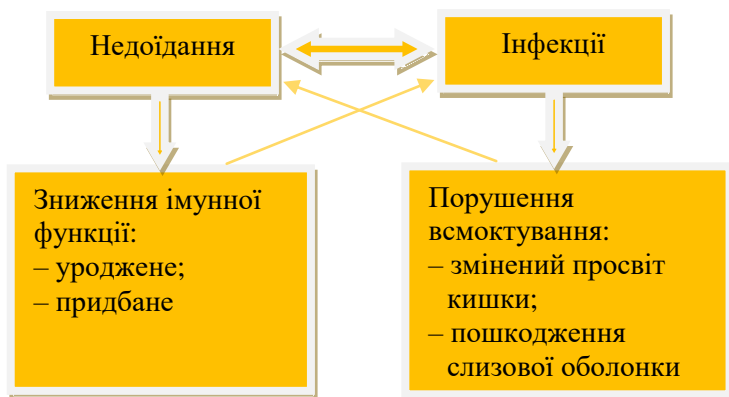


Рисунок 15.4 – Зв'язок між недоїданням та інфекціями

Людина, яка страждає від недоїдання, стає більш сприйнятливою до інфекції, а інфекція також посилює недоїдання, що спричиняє циклічний процес. Недостатнє харчування призводить до втрати ваги, зниження імунітету, пошкодження слизової оболонки, інвазії хвороботворних мікроорганізмів, порушення росту та розвитку дітей. Дієта хворої людини додатково зумовлена діареєю, витрачанням додаткових поживних речовин для імунної відповіді, втратою апетиту, порушенням усмоктування та втратою азоту із сечею, що разом призводить до втрати поживних речовин і додаткового пошкодження захисних механізмів. Це, як наслідок, призводить до зменшення споживання їжі. Крім того, лихоманка підвищує потребу в енергії та мікроелементах. Рівень смертності від малярії та грипу також залежить від ступеня недоїдання. Тривале неадекватне або запізніле лікування ще більше подовжує розвиток і тяжкість захворювання. Кілька фундаментальних причин недоїдання виникають на національному та міжнародному рівнях і пов'язані з доступністю та контролем їжі.

15.4. Дієта та харчові чинники ризику захворювань: макроелементи (вуглеводи, жири, білки) і мікроелементи (мінерали, вітаміни, антиоксиданти)

Поживна речовина є життєво важливою, якщо її необхідно отримати із зовнішнього джерела, оскільки організм не може її синтезувати або вона виробляється в недостатній кількості. Ефекти поживних речовин залежать від дози; недостатнє надходження називають нестачею. Дефіцит може виникнути внаслідок численних причин, зокрема недостатнього споживання поживних речовин, що називається дієтичним дефіцитом, або умов, які перешкоджають використанню поживної речовини в організмі. До низки станів, які можуть перешкоджати споживанню поживних речовин, входять проблеми із засвоєнням поживних речо-

вин, речовини, які викликають більшу, ніж зазвичай, потребу в поживних речовинах, умови, які можуть спричинити руйнування поживних речовин, і умови, які можуть спричинити більшу екскрецію поживних речовин. Токсичність поживних речовин виникає, коли надлишок поживних речовин завдає шкоди організму.

Більшість досліджень зосереджено на доступних вуглеводах, переважно цукру. Установлено, що підвищене споживання цукру викликає резистентність до інсуліну, що призводить до хронічного запалення. Відомо, що резистентність до інсуліну та діабет 2-го типу виникає в пацієнтів, які харчуються за дієтою з високим вмістом жиру, що пов'язано з високим споживанням глікотоксинів.

Також в учасників, які харчувалися за дієтою з високим вмістом вуглеводів, було виявлено високий рівень кровотечі під час зондування порівняно з тими, хто дотримувався дієти з низьким вмістом цукру.

Аналогічні дані було отримано в дослідженні, проведеному на добровольцях, які дотримувалися примітивної дієти, багатой на клітковину, антиоксиданти та риб'ячий жир, але з низьким вмістом рафінованого цукру та без заходів гігієни порожнини рота. Очікувано, що рівень зубного нальоту значно зросте і в біоплівці з'являться типові пародонтальні патогени. Проте кровоточивість ясен помітно зменшилася з 35 % до 13 %, підтверджуючи роль харчування в контролі запалення пародонта.

Неалкогольна жирова хвороба печінки є найбільш рецидивним захворюванням, яке зазвичай пов'язане з метаболічним синдромом. У появі цих захворювань вікові тенденції можуть бути пов'язані з більш високим споживанням фруктози, наявним у західній дієті.

Жирову хворобу печінки здебільшого описано двома стадіями ураження: внутрішньопечінковим накопиченням ліпідів і запальним переходом до неалкогольного стеа-

тогепатиту. На першій стадії метаболізм фруктози в печінці стимулює ліпогенез *de novo* і внутрішньопечінкові ліпіди, інгібування мітохондріального β -окислення довголанцюгових жирних кислот, утворення тригліцеридів і стеатоз, резистентність печінки і скелетних м'язів до інсуліну та гіперглікемію. У другій стадії внаслідок молекулярної нестабільності свого п'ятичленного фуранозного кільця фруктоза сприяє фруктозилуванню білка та розвитку активних форм кисню, що вимагає гасіння печінковими антиоксидантами. Багато пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки також мають дефіцит мікроелементів, недостатню антиоксидантну здатність, щоб уникнути синтезу АФК, що призводить до некрозапалення. Дослідники стверджують, що надмірне споживання фруктози в їжі може спричинити прогресування цього захворювання й метаболічного синдрому.

Хоча короткочасна дієта з високим вмістом білка може бути важливою за деяких патологічних станів, таких як недоїдання та саркопенія, очевидно, що надмірний вміст протеїнів у дієті може бути неефективним або навіть шкідливим для здорових людей. Основними джерелами харчового білка є сир, яйця, риба, м'ясо, молоко, горіхи. Дієти, що містять молоко, сир, яйця та м'ясо, споживані разом із хрестоцвітими овочами та продуктами, що містять сульфід, сприяють розмноженню кишкових бактерій. Вони додатково ферментують протеїни з утворенням сірководню, який запобігає окисленню бутирату та був пов'язаний із гіперпроліферацією слизової оболонки за виразкового коліту.

Під час епідеміологічних досліджень роль харчових білків у прогресуванні раку та ішемічної хвороби серця вивчали не настільки глибоко, як вплив харчових жирів і вуглеводів. Однак у різних країнах отримані дані продемонстрували позитивний зв'язок між кількістю тваринного білка в раціоні та смертністю від ішемічної хвороби серця.

Отримано результати, що підтверджують кореляцію між споживанням молока, м'яса та загального білка зі смертністю від раку.

Функцію нирок також можна модулювати споживанням білка з їжею. Споживання харчового білка, що перевищує рекомендовану кількість, сприяє розвитку хронічного захворювання нирок унаслідок підвищеного клубочкового тиску і гіперфільтрації.

Унаслідок дієти з високим вмістом білка в рідинах організму утворюється велика кількість кислих сполук. Нирки у відповідь реагують на цей харчовий кислотний виклик виведенням кислоти, одночасно скелет постачає буферні сполуки внаслідок активного розсмоктування кісток, що призводить до втрати кальцію. Крім того, пряме навантаження кислотою пригнічує реабсорбцію кальцію в нирках, що призводить до гіперкальціурії разом із надмірною втратою кісткової тканини.

За надмірного споживання білка екскреція кальцію із сечею збільшується, що може бути чинником ризику прогресування остеопорозу. Надмірне споживання білка разом із низьким споживанням рідини є основними чинниками ризику утворення каменів у нирках. Білково-індукована гіперкальціурія призводить до розвитку кальцієвих каменів у нирках.

Періодичний біль у животі, періодичне підвищення рівня трансаміназ і гіперальбумінемію було виявлено в осіб, які приймали добавки з високим вмістом білка без будь-якої встановленої причини. Після припинення споживання великої кількості білка симптоми та відхилення в лабораторних тестах зникли.

Пелагра – це хвороба аліментарного дефіциту, спричинена вживанням кукурудзи, основного продукту харчування, бідного триптофаном і в якому ніотинова кислота трапляється у «зв'язаній» формі. Однак випадки пелагри,

виявлені в популяціях, основною їжею яких є просо з достатнім вмістом триптофану, поставили цю теорію під сумнів. Ця страва має надзвичайно високий вміст лейцину, як і кукурудза. Доведено, що L-лейцин перешкоджає метаболізму триптофану та нікотинової кислоти, а добавки лейцину спричиняють аналог пелагри в собак. Лейцин діє за допомогою порушення метаболізму нікотинамід-нуклеотидної структури еритроцитів, навіть якщо це не впливає на загальний рівень нуклеотидів. Амінокислотні добавки можуть посилювати психічні симптоми, пов'язані з пелагрою. Як результат, пелагру можна розглядати як хворобу дефіциту харчування людини, пов'язану з дисбалансом лейцину.

Жир є макроелементом і основним джерелом калорій або енергії. Надлишок жиру може призвести до онкологічних захворювань, хвороб серця, ожиріння та інших проблем, пов'язаних із здоров'ям. Червоне м'ясо є основним харчовим джерелом насичених жирів, які пов'язують із раком молочної залози та колоректальним раком.

До 80 % випадків раку молочної залози, кишечника та передміхурової залози пов'язані з дієтою та позитивним зв'язком із високим вмістом м'яса. Також встановлено зв'язок між рівнем споживання червоного або обробленого м'яса і колоректальним раком. Останнім часом дослідження виявили позитивний зв'язок між вживанням смаженого червоного м'яса та м'яса барбекю з розвитком деяких видів раку, що можна пояснити утворенням унаслідок теплового оброблення м'яса потужних канцерогенів – гетероциклічних ароматичних амінів. Гетероциклічні аміни потребують ацетилювання за допомогою ферментів P450, і суб'єкти з генотипом швидкого ацетилювання, які їдять підвищену кількість м'яса, можуть мати підвищений ризик раку товстої кишки.

Взаємозв'язок між споживанням харчових жирів і ризиком раку, зокрема раку молочної залози, товстої киш-

ки, простати та яєчників, обговорюють протягом кількох років. Останні дослідження підтверджують зв'язок підвищеного вмісту харчового жиру з більшою смертністю від різних видів раку.

Те, що більше споживання жиру може бути пов'язане з вищим ризиком раку, також довели дослідження мігрантів. Певні насичені жирні кислоти підвищують рівень холестерину в крові і, у такий спосіб, підвищують ризик атеросклерозу. Підвищене споживання жиру є основною причиною діабету, захворювань жовчного міхура, гіпертонії та ожиріння. Ризик раку молочної залози також може підвищуватися, зважаючи на високе споживання жиру безпосередньо внаслідок підвищення рівня естрогену в крові та/або збільшення ожиріння.

Патогенез багатьох захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань, раку, остеопорозу, а також запальних та аутоімунних захворювань, супроводжується високим співвідношенням ω -6/ ω -3, як це можна спостерігати в сучасних західних дістах. Більше споживання лінолевої кислоти з їжею призводить до окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і агрегації тромбоцитів, що також перешкоджає включенню необхідних жирних кислот у фосфоліпіди клітинної мембрани. На експресію генів впливають як ω -6, так і ω -3 жирні кислоти. Омега-3 жирні кислоти мають протизапальну дію та пригнічують інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлини- α та інтерлейкін-6, але ω -6 жирні кислоти цього не роблять.

Оскільки запалення лежить в основі численних хронічних захворювань, споживання ω -3 жирних кислот із їжею відіграє головну роль у проявах захворювання, переважно в осіб із генетичними варіаціями, як і в осіб із генетичними варіантами 5-ліпоксигенази. Товщина внутрішньої оболонки сонної артерії, яка використовується як маркер атеросклеротичного навантаження, значно збільшена

на 80 % у варіантній групі порівняно з носіями зі звичайним алелем, що свідчить про більшу активність промотору 5-ліпоксигенази, пов'язаного з варіантним алелем. Арахідонова та лінолева кислоти підвищують ризик серцево-судинних захворювань у людей із варіантними алелями, тоді як споживання з їжею ейкозапентаєнової кислоти та докозагексаєнової кислоти знижує ризик. Є докази того, що ω -3 ПНЖК, переважно ейкозапентаєнова кислота та докозагексаєнова кислота, переважають у запальній відповіді за допомогою протидії утворенню медіаторів запалення ейкозаноїдів з арахідонової кислоти, пригнічують утворення кількох запальних цитокінів і знижують експресію багатьох генів, пов'язаних із запаленням.

Виявлено значно вищий ризик хвороби Альцгеймера в разі споживання трансненасичених жирів. Трансненасичені жири утворюються внаслідок часткової гідрогенізації рослинних олій для виготовлення промислових хлібо-булочних виробів і твердого маргарину. Відмічено, що взаємний ефект між вживанням трансненасичених і поліненасичених жирів і ризиком хвороби Альцгеймера також було виявлено для захворювань серця.

Харчові чинники відіграють важливу роль у патогенезі жовчовивідних захворювань, наприклад жовчнокам'яної хвороби та панкреатобіліарної дисфункції. За основним складом жовчні камені поділяються на холестеринові та пігментні. Утворення холестеринових каменів у жовчному міхурі можна очікувати внаслідок перенасиченої жовчі, а пігментні камені утворюються в жовчі, багатій на білірубін. Як наслідок, порушення метаболізму ліпідів і органічних аніонів у печінці призводять до утворення жовчних каменів. Крім того, існує ще один суттєвий зв'язок деградації жовчних ліпідів із тяжким захворюванням жовчовивідних шляхів, тобто панкреатобіліарної дисфункції.

Лізофосфатидилхолін, що утворюється внаслідок гідролізу фосфатидилхоліну фосфоліпазою A2, є дуже значним біологічно активним ліпідним медіатором, наявним у кровообігу та жовчі. Відомо про підвищення в жовчі лізофосфатидилхоліну і фосфоліпази A2 за панкреатобіліарної дисфункції, що є основним чинником ризику раку жовчних шляхів. Крім того, окислені жирні кислоти було визнано потужним лігандом для G-білкового рецептора 132 (G2A), який керує різноманітною низкою біологічних процесів, зокрема ростом клітин і апоптозом. Отже, як лізофосфатидилхолін, так і вільні жирні кислоти теоретично відіграють важливу роль за допомогою G2A у запаленні жовчних шляхів і канцерогенезі панкреатобіліарної дисфункції.

Певний вплив на концентрацію натрію в крові має високий вміст натрію в раціоні, який впливає на ендотеліальні клітини кровоносних судин і об'єм крові, хоча сам артеріальний тиск не змінюється. Головним ефектом є довготривалі зміни у структурі разом із потовщенням стінки судини та змінами в синтезі сполучнотканинних білків, що призводить до потовщення артерій.

Велика кількість харчового натрію може змінювати гормональну систему, а також експресію генів в ендотеліальних клітинах кровоносних судин. Послідовно ці зміни сприяють росту клітин гладкої мускулатури судин, що спричиняє потовщення стінки судини та порушує виробництво структурних білків, наприклад колагену, еластину та фібронектину, що проявляється як артеріальна жорсткість.

Хлористий натрій із їжі також був пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією, яка є однією з перших етапів утворення атеросклеротичних бляшок. Було встановлено, що сіль може мати шкідливий вплив на серцево-судинну систему, який не корелює з артеріальним тиском. Потовщення судин є ознакою розвитку атеросклеротичної бляшки, що вказує на підвищений ризик інфаркту або інсульту.

Харчовий натрій має додатковий шкідливий вплив на нирки. Надмірне споживання солі прискорює утворення кисневих радикалів, призводить до окислювального стресу в тканинах нирок. Надмірне споживання солі також є чинником ризику остеопорозу, оскільки високий вміст натрію в їжі спричинює втрату кальцію із сечею. Унаслідок цього кальцій виходить із кісток і, отже, зменшується щільність кісткової тканини. Навіть за наявності дієти з підвищеним вмістом кальцію надмірне споживання солі призводить до втрати кальцію з кісток.

Дефіцит заліза є найпоширенішим дефіцитом мікроелементів в усьому світі, що вражає 20–50 % населення світу, переважно немовлят, дітей і жінок дітородного віку. Це пов'язано з порушенням клітинного імунітету та пригніченням дії нейтрофілів, зі зниженою бактеріальною та мієлопероксидазною активністю. Незважаючи на це, дефіцит заліза має нечіткий вплив на ризик інфекційних захворювань. Під час лікування малярії важлива корекція дефіциту заліза, оскільки малярія викликає гемоліз і анемію. З іншого боку, у деяких випадках приймання добавок може фактично погіршити перебіг інфекційного захворювання, оскільки малярійний паразит потребує заліза для свого розмноження в крові, і тому він може бути менш інфекційним для людини з дефіцитом заліза. Механізм цього також може бути пов'язаний із пригніченням усмоктування цинку. Багато мікроорганізмів мають потребу в мікроелементах, таких як залізо та цинк для подальшого існування та реплікації в тілі хазяїна, і вони можуть підвищити свою патогенність унаслідок надходження додаткових доз мікроелементів.

За оцінками ВООЗ, загалом 100–140 мільйонів дітей мають дефіцит вітаміну А, що спричиняє 1,2–3 мільйони смертей на рік. Ризик діареї, малярії, кору та загальної смертності підвищується внаслідок дефіциту вітаміну А.

Діти, які вже мають дефіцит вітаміну А, мають значно вищий ризик смертності від кору. Посткорева діарея здебільшого складна для лікування та має надзвичайно високу смертність. Дефіцит вітаміну А також підвищує ризик розвитку респіраторних захворювань, а також хронічних вушних інфекцій. Гостра інтоксикація внаслідок гіпервітамінозу А може призвести до симптомів підвищеної внутрішньочерепної напруги, і люди можуть відчувати сильний головний біль, сонливість, дратівливість, запаморочення та затуманення зору.

Аліментарні чинники невід'ємно пов'язані з хворобою Альцгеймера. Навіть якщо у хворих на хворобу Альцгеймера не наявні зміни енергетичного обміну, коливання ваги досить часті. Дослідження потенційної ролі вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти у виникненні гіпергомоцистеїнемії в патофізіології хвороби Альцгеймера довели, що харчовий фолат може змінити сприйнятливність дофамінергічних нейронів до дисфункції та летального результату на мишачій моделі хвороби Паркінсона. Харчовий дефіцит фолієвої кислоти сенсibiliзував мишей до 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (МРТР)-індукованої патології, подібної до хвороби Паркінсона, і рухової дисфункції. Миші, яких утримували на дієті з дефіцитом фолієвої кислоти, продемонстрували високий рівень гомоцистеїну в плазмі. Гомоцистеїн посилює виснаження дофаміну, дегенерацію нейронів і моторну дисфункцію. У людини гомоцистеїн посилює окислювальний стрес, мітохондріальну дисфункцію та апоптоз у дофамінергічних клітинах, які піддаються впливу пестициду ротенону або проокислювача Fe²⁺.

До сучасних змін у харчуванні належить зменшення споживання антиоксидантів (таких як вітамін С, вітамін Е, β-каротин, цинк і селен). Зменшення споживання багатих на антиоксиданти продуктів було пов'язано зі зниженням легеневої функції та підвищеним ризиком задишки. Анти-

оксидантний статус під час вагітності може впливати на вразливість до алергічних захворювань. Установлено, що зменшення споживання матір'ю продуктів, багатих на антиоксиданти, і вітаміну Е пов'язане з вищим ризиком розвитку в дітей задухи, астми та сенсibiliзації. Антиоксидантний статус може змінити клітинні процеси, пов'язані з імунним програмуванням, зокрема регуляцією Т-клітин та індукцією вироблення інтерлейкіну-12 антигенпрезентувальними клітинами.

Очевидно, що «забагато корисного» в дієті може бути неефективним або навіть шкідливим для здорових людей. Значення впливу чинників харчування на здоров'я та довголіття постійно зростає. У деяких випадках існують незаперечні докази причинно-наслідкового зв'язку між чинником харчування та здоров'ям, тоді як у багатьох інших випадках цей зв'язок є непереконливим. Продукти харчування, дієти та харчова поведінка є важливими визначальними чинниками розвитку неінфекційних захворювань.

16. РОЛЬ АЛІМЕНТАРНИХ ЧИННИКІВ У ПАТОГЕНЕЗІ РАКУ

16.1. Чинники ризику та причини раку

Рак – це величезна група захворювань, які мають нерегулярний розвиток клітин зі здатністю пронизувати та поширюватися на різні сегменти тіла. Утворюються новоутворення, які ростуть нерівномірно й поступово розростаються. Кожна пухлинна клітина має шість ознак, необхідних для виникнення злоякісної пухлини (рис. 16.1). У раковій клітині відбувається деформація процесу регуляції, який контролює її поділ, а також наявні збої в гомеостазі, які контролюють ці процеси.



Рисунок 16.1 – Шість ознак раку: графічне зображення

Поділ клітин – це контрольований процес, обмежений певним часом. Ріст нормальних клітин обмежується їхнім походженням, і вони ростуть, коли їх забезпечує здоровий кровотік. Задіяні механізми контролюються спеціальними білками, які, якщо працюють неправильно, призводять

до перетворення клітин на ракові. Процес генерується за допомогою кількох етапів, які називають шістьма ознаками раку.

Рак є типом чітко визначеного захворювання, і деформовані гени викликають це захворювання. Було визнано кілька спадкових розладів, пов'язаних зі збільшенням сприйнятливості до раку.

Більшість ракових захворювань (90–95 %) пов'язані з чинниками навколишнього середовища; 5–10 % є генетично успадкованими. Термін «чинники навколишнього середовища» означає не лише забруднення, але й містить такі чинники, як спосіб життя, економічні та соціальні чинники. До деяких із загальних чинників навколишнього середовища, які спричиняють смерть від раку, входять тютюн (25–30 %), харчування та ожиріння (30–35 %), інфекції (15–20 %), радіація (як іонізувальна, так і неіонізувальна, до 10 %), стрес, відсутність фізичної активності та забруднювачі навколишнього середовища.

16.2. Взаємозв'язок між дієтою та раком. Вплив нутрієнтів на розвиток онкологічних захворювань

Протягом останніх десятиліть усе більше уваги приділяють актуальності зв'язку між харчуванням і раком у людини. Це пов'язано з відмінностями в частоті раку між країнами та помітними відмінностями серед міграційного населення тощо. Швидкі зміни показників у країнах із часом доводять, що поширені ракові захворювання, особливо в західних країнах, можуть бути викликані певним аспектом способу життя чи навколишнього середовища.

Очевидно, що змінні чинники можуть відігравати головну роль у виникненні та профілактиці раку. Роль харчування визначено за допомогою можливого суттєвого взаємозв'язку між частотою онкологічних захворювань і споживанням характерних добавок на душу населення в краї-

ні. На основі широкого аналізу було припущено, що 35 % смертей від раку можуть бути викликані харчовими чинниками, які нагадують вплив паління.

Проте оцінювання харчування як чинника ризику онкологічних захворювань може коливатися від 10 % до 70 %. Наприклад, важливим чинником раку молочної залози та товстої кишки є позитивний енергетичний баланс, наявний унаслідок збільшення ваги в дорослому віці, що підтверджено кількома дослідженнями на тваринах. Відсутність фізичної активності є ще одним головним чинником раку, оскільки він також є джерелом позитивного енергетичного балансу разом з іншими можливими механізмами.

Унаслідок змін у дієті та моделях фізичної активності ожиріння зростає епідемічними темпами в усьому світі і, за оцінками, є причиною понад 2,5 мільйона смертей щороку. Сьогодні майже 65 % дорослих американців мають надлишкову вагу, а понад 30 % є такими, що страждають на ожиріння.

Надмірна вага змінює рівень гормонів і чинників росту. Це також викликає серйозні наслідки для здоров'я. Надмірна вага та ожиріння спричиняють багато типів раку, зокрема колоректальний рак, рак молочної залози в постменопаузі, ендометрія, нирки та стравоходу, причому ризик, пов'язаний із популяцією, коливається від 9 % (рак молочної залози в постменопаузі) до 39 % (рак ендометрія). Нещодавні дослідження доводять, що ожиріння також може впливати на рак передміхурової залози, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, шлунка, яєчників і шийки матки на додаток до неходжкінської лімфоми та множинної мієломи. Загалом ожиріння може бути причиною 14 % смертей від раку в чоловіків і 20 % смертей від раку в жінок.

Крім цього значного впливу на рак, надмірна вага та ожиріння також збільшують ризик багатьох інших захворю-

вань і станів, таких як інсульт, серцево-судинні захворювання, діабет 2-го типу, остеоартрит та ускладнення вагітності. Стратегія більшості заходів контролю ваги полягає в тому, щоб створити баланс між споживанням калорій за допомогою харчування та витратами енергії внаслідок фізичної активності. Міжнародне агентство з дослідження раку (IARC) запропонувало комплексний набір рекомендацій щодо дій громадської охорони здоров'я стосовно контролю ваги. Ці рекомендації передбачають втручання на багатьох рівнях, зокрема залучення постачальників медичних послуг, регулювання забезпечення доступу до місць для фізичної активності (зокрема школи, робочого місця та громади), а також втручання родини та громади.

Багато досліджень було зосереджено на виявленні зв'язку дієти з раком, і було виявлено багато різних чинників. З погляду профілактики раку та хронічних захворювань здорова дієта – це дієта, багата фруктами та овочами, з обмеженим споживанням червоного м'яса і тваринного жиру, що містить щоденне приймання полівітамінів із фолієвою кислотою.

Фолієва кислота важлива для синтезу, метилювання та відновлення ДНК, і низка досліджень виявила, що із збільшенням споживання фолієвої кислоти знижується ризик виникнення аденоматозних поліпів і колоректального раку. Взаємодія фолієвої кислоти з різними формами метилентетрагідрофолатредуктази забезпечує додаткове підтримання цього причинного зв'язку. Усе більше доказів також свідчить про те, що фолієва кислота знижує негативний вплив алкоголю на ризик раку грудей. Дослідження здоров'я групи жінок довело, що високе споживання фолієвої кислоти у складі фруктів та овочів знижують ризик колоректального раку, але приймання полівітамінів, що містять фолієву кислоту, забезпечує ще більше зниження ризику.

Вітамін А та каротиноїди, важливі для поділу та диференціації клітин, було широко вивчено на предмет їхнього потенційного впливу на ризик раку. Наявні дані свідчать про невелике зниження ризику раку молочної залози, пов'язаного з високим споживанням каротиноїдів. Хоча низка обсерваційних досліджень довела зв'язок між споживанням каротиноїдів і зниженням ризику раку легенів, рандомізовані дослідження споживання β -каротину не виявили жодного ефекту або підвищеного ризику раку легенів.

Дослідження на тваринах свідчать про те, що підвищене споживання селену знижує ризик різних пухлин, а екологічні дослідження доводять зворотний зв'язок між селеном і раком молочної залози та товстої кишки. Рандомізоване дослідження застосування селену для зниження ризику раку шкіри довело значне зниження раку легенів, товстої кишки та простати. Селен може забезпечити цей захист, оскільки він є основною частиною антиоксидантних ферментів і важливим елементом у роботі імунної системи.

Незважаючи на попередні гіпотези, загальне споживання жиру, здається, не змінює ризику раку. Однак не всі жири однакові, і є деякі дані, які свідчать про те, що дієти з високим вмістом тваринного жиру підвищують ризик раку простати та колоректального раку. Відомо, що різні види жиру впливають на ризик серцево-судинних захворювань; насичені жири та трансізомери жирних кислот підвищують ризик, тоді як ненасичені жири знижують його.

Високе споживання червоного м'яса, зокрема яловичини, свинини, баранини та телятини, пов'язано з підвищеним ризиком колоректального раку. Механізм цього підвищеного ризику неясний, але він може бути пов'язаний із високою концентрацією тваринного жиру або з канцерогенами, які утворюються під час приготування тваринних білків за високих температур.

16.3. Біологічно активні сполуки дієти для профілактики раку. Зв'язок між поліфенолами, вітамінами, мікроелементами та різними видами раку

Було виявлено, що кілька натуральних продуктів і дієтичних компонентів можуть запобігати раку та гальмувати прогресування раку. Ці продукти, особливо фітохімічні речовини (тобто непоживні сполуки з профілактичними властивостями, виявлені в рослинах), сприяють профілактиці раку, діючи на різних стадіях канцерогенезу, від початку появи пухлини до всіх характерних ознак раку. Накопичення доказів свідчить про те, що деякі харчові фітохімічні речовини можуть проявляти хіміопротипухлинну дію на рак, регулюючи експресію генів. Ця регуляція переважно відбувається внаслідок епігенетичних модифікацій.

Відповідним прикладом є випадок оливкової олії першого віджимання та її фенольних сполук. Вона являє собою типове джерело ліпідів у середземноморській дієті, а харчову звичку її вживання пов'язано зі значним зниженням ризику раку. Оливкова олія та інші харчові ліпіди можуть мати модулювальний ефект на рак, впливаючи на окислювальний стрес, модуляцію способів передавання сигналів клітини, регуляцію експресії генів і впливаючи на імунну систему. Лікування ракових клітин за допомогою оливкової олії на тваринних моделях раку викликає зниження проліферації клітин, що тісно пов'язано з регуляцією генів, залучених у патогенез колоректального раку, таких як гени, що кодують канабіноїдний рецептор типу 1 і певні мікроРНК (miR23a та miR-301a).

Біологічно активні речовини куркуми, такі як куркумін, є ще одним прикладом біоактивних сполук із протираковими властивостями. Це природна сполука рослинного походження, яка може уповільнювати проліферацію та індукувати апоптоз у лініях ракових клітин, потужно

впливаючи на профілі експресії генів. У більшості досліджень диференційовано експресовані гени, оброблені цією сполукою, виявилися залученими до клітинної сигналізації, апоптозу та контролю клітинного циклу. Куркумін також може викликати специфічні зміни метилювання; це потужний регулятор експресії мікроРНК, що контролює онкогенез.

Низьке споживання дієтичного антиоксидантного мікроелемента селену (Se) пов'язане з підвищеним ризиком розвитку колоректальної аденоми та смертності від колоректального раку. Під час інтегративного транскриптомічного аналізу зразків ректальної біопсії здорових учасників було доведено, що відмінності у статусі Se в межах фізіологічного діапазону впливають на глобальні моделі експресії генів, залучених до запальної сигналізації, імунної функції та ремоделювання цитоскелета. Ці висновки дають змогу зрозуміти механізми, за допомогою яких Se може впливати на ризик раку та може допомогти в розробленні ранніх біомаркерів захворювання.

Геністеїн, біоактивний ізофлавоон, отриманий із сої, активує гени-супресори пухлин і пригнічує виживання ракових клітин за допомогою модуляції конфігурації хроматину та метилювання ДНК.

Ресвератрол, наявний у червоному вині та винограді, має природну антипроліферативну дію, оскільки функціонує подібно до фітоалексину, рослинного антибіотика. Фармакологічні дози цього поліфенолу можуть впливати на проліферацію, апоптоз, прогресування клітинного циклу, запалення, ангиогенез, інвазію та метастази в багатьох ракових клітинах, контролюючи сигнальні шляхи, пов'язані з Akt, PI3K/Akt і ядерним фактором-кВ. На рівні епігенетичної регуляції ресвератрол має обмежену деметилювальну активність, але його профілактичну дію на рак можна пояснити активацією білка сіртуїну (SIRT1), для якого підвищена експресія та активність пов'язані з проапоптотич-

ними ефектами, пригніченням транскрипції онкогенів, або пригнічення активності онкобілків регулює енергетичний гомеостаз, що є вирішальним для розвитку пухлин.

Ці впливи харчових чинників на зміцнення здоров'я було традиційно виявлено епідеміологічними дослідженнями, які спочатку виявили послідовний зв'язок між частим споживанням фруктів і овочів та зниженням ризику розвитку низки захворювань, зокрема раку.

Важливим завданням сьогодні є проведення інтервенційних досліджень для оцінювання певних шляхів, які змінюються в пацієнтів з окремими типами раку. Повногеномний транскриптомний аналіз у зразках, зібраних під час досліджень моделювання дієти людини, дає уявлення про основні механізми хіміопрофілактики за допомогою визначення біомаркерів впливу та ефектів поживних і фітохімічних речовин.

Отже, деякі натуральні продукти й дієтичні компоненти, такі як фітохімічні речовини, було визначено як здатні сприяти профілактиці раку, діючи на різних стадіях канцерогенезу, від початку пухлини до всіх характерних ознак раку. Деякі з цих дієтичних компонентів можуть проявляти хіміопрофілактичні та протипухлинні ефекти, регулюючи експресію генів. Ця регуляція відбувається переважно внаслідок епігенетичних модифікацій.

16.4. Поліфеноли у вивченні профілактики раку

Основними харчовими джерелами поліфенолів є фрукти та напої. Такі фрукти, як яблуко, виноград, груша, вишня та різні ягоди містять до 200–300 мг поліфенолів на 100 г свіжої ваги. Зазвичай келих червоного вина або чашка чаю чи кави містить близько 100 мг поліфенолів.

Злаки, шоколад і сухі бобові також є джерелами поліфенолів. Поліфеноли червоного вина, які складаються з різних потужних антиоксидантів, таких як флавоноїди та

стильбени, мали позитивний ефект для профілактики раку та зміцнення здоров'я людини без помітних побічних ефектів. Експериментальні дослідження довели, що поліфеноли з червоного вина, такі як ресвератрол, кверцетин, (+)-катехін і галова кислота є потенційними хіміопрофілактичними засобами проти раку (рис. 16.2).

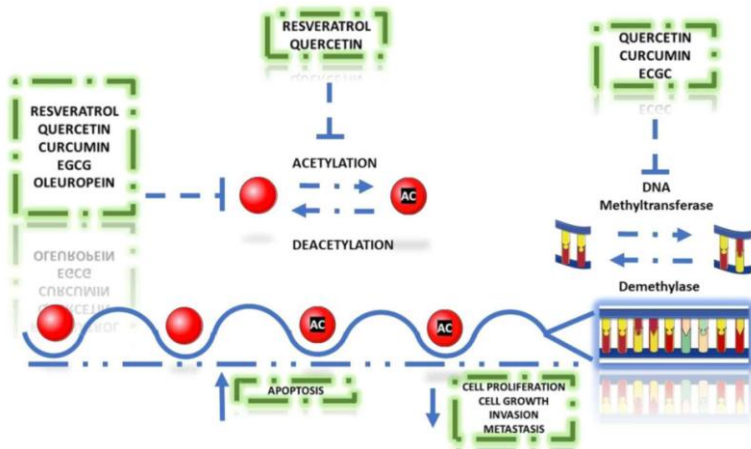


Рисунок 16.2 – Вплив поліфенолів на епігенетичний механізм

Серед найбільш вивченого класу поліфенолів є флавоноїди, які містять велику та різноманітну родину сполук, синтезованих рослинами. Підкласи флавоноїдів містять антоціанідини в ягодах і винограді, флавоноли в чаї, флавоноли в цитрусових, цибулі, флаволи в травах і перці, ізофлаволи в сої.

Установлений комбінований вплив соєвого фітохімічного концентрату й компонентів чаю (зеленого та чорного) на ріст і метастазування андроген-чутливого LNCaP раку простати людини. І чорний, і зелений чай пригнічують рівень пухлинності пухлин LNCaP. Для них комбінація соєвих фітохімічних речовин і чаю синергетично

пригнічувала пухлиногенність, остаточну масу пухлини та метастазування в лімфатичні вузли *in vivo*. Це дослідження підтверджує перспективи використання комбінацій сої та чаю як ефективних схем харчування для профілактики раку простати. Дослідження поліфенолів чаю свідчать про те, що епігалокатехін галлат є основним біологічно активним компонентом зеленого чаю й менше наявний у чорному чаї. Чорний чай також містить інші чайні поліфеноли, такі як теафлавіни та теарубігینی.

Механізми, за допомогою яких поліфеноли проявляють свою протиракову активність, містять інгібування проліферації, індукцію апоптозу та припинення клітинного циклу. Крім того, вони можуть модулювати сигнальні шляхи та впливати на епігенетичні зміни, такі як метилювання ДНК та моделі експресії мікроРНК (міРНК). Зокрема деякі поліфеноли (лікопін, епігалокатехін, ресвератрол) діють за допомогою пригнічення різних шляхів передавання сигналу. Крім того, сульфорафан виявляє протипухлинну дію за допомогою кількох механізмів, таких як протизапальна, антиангіогенетична та антиметастатична активність.

Епідеміологічні дослідження довели, що ці рослинні біологічно активні речовини виявляють мультимодальний вплив на ракові клітини, а такі продукти, як хрестоцвіті та цибулинні овочі, помідори, червоне вино, зелений чай, куркума та гранат пов'язані зі зниженням ризику розвитку раку простати. Наприклад, червоне вино та виноград містять ресвератрол, який має різні біологічні ефекти, такі як протизапальний, антиоксидантний і протираковий. Він пригнічує індуковане дегідротестостероном прогресування раку простати *in vitro*, перешкоджаючи шляхам AR і CXCR4. Було виявлено, що CXCR4 як хемокіновий рецептор посилено регулюється в метастазах раку та використовується як прогностичний маркер за різних типів раку, зокрема лейкемії, раку молочної залози й раку простати: лікування ресвератролом знижує експресію CXCR4 і AR.

Поліфеноли зеленого чаю, що містять епігалокатехін галлат (EGCG), виявляють численні біологічні властивості включно з протираковими. Зокрема нещодавні дослідження раку простати продемонстрували, що епігенетичні механізми можуть бути основними учасниками регуляції матриксних металопротеїназ і їхнього тканинного інгібітора, пов'язаних із прогресуванням цього типу раку. *In vitro* епігалокатехін галлат опосередковує епігенетичну реактивацію інгібітора, яка діє за допомогою інгібування прогресування раку. Крім того, клінічні випробування, проведені на пацієнтах, які перенесли простатектомію та споживали 800 мг епігалокатехін галлату протягом 6 тижнів, порівняно з контрольною групою, продемонстрували підвищення рівня інгібітора у плазмі крові. Ці результати підтверджують, що епігенетична індукція інгібітора металопротеїназ вживанням зеленого чаю відновлює їхній баланс, пригнічуючи прогресування раку простати.

Епігалокатехін галлат може бути метильований за допомогою катехол-О-метилтрансферази та інгібувати ДНК-метилтрансферазу (DNMT). Інгібування DNMT запобігає гіперметильованню новоутворених ланцюгів ДНК, що призводить до реверсивного процесу мовчазних генів. EGCG також може пригнічувати дію DNMT за допомогою активації генів, заглушених пухлинними клітинами за допомогою метильовання.

Дослідження *in vitro*, проведене на клітинах раку товстої кишки, продемонструвало, що ресвератрол може пригнічувати інвазію та метастазування клітин раку товстої кишки за допомогою реверсії експресії маркерів епітеліально-мезенхімального переходу (EMT) за допомогою АКТ/GSK-3 β /Snail сигнального шляху. Насправді АКТ1 може бути головним регулятором EMT у клітинах раку товстої кишки та служити потенційною терапевтичною мішенню для цього захворювання.

Доведено, що індукований запаленням канцерогенез пов'язаний з окислювальним стресом, геномною нестабільністю, імунними ефекторами, цитокіновою дисрегуляцією та модуляцією сигнального шляху NF-κB. Зазначено, що такі продукти, як полуниця та чорна малина відіграють синергічну роль у низці молекулярних перетворень, які містять репресію вивільнення цитокінів, зменшення оксидативного стресу, зниження геномної нестабільності та інгібування NF-κB.

Дані щодо вживання харчових поліфенолів як харчової добавки для профілактики раку молочної залози є суперечливими, оскільки лише високі концентрації здатні інгібувати проліферацію ракових клітин ERα та ERα+, тоді як нижчі концентрації можуть навіть стимулювати ріст клітин ERα++. Одним із поліфенолів, інгібіторний вплив якого вивчали, є карносол. Дослідження *in vivo* довело, що ця сполука може зменшити проліферацію клітинних ліній раку молочної залози (MDA -MB -231) і може значно інгібувати інвазію та метастази як *in vitro*, так і *in vivo*. Зокрема було доведено, що карносол здійснює свій вплив унаслідок зниження регуляції активності та експресії MMP-9, а також за допомогою інгібування сигнального шляху STAT3 завдяки деградації протеасоми STAT3.

Доведено, що EGCG заблокував прогресування клітинного циклу на фазі G2/M у MCF-7. EGCG також індукував апоптоз за допомогою інгібування експресії miR-25 і збільшення експресії PARP та пропасази. Олеуропеїн (OLE), природний поліфенол, також довів потенційний апоптотичний та антиінвазивний вплив на клітини MCF-7. Фактично OLE знижував інвазивність і життєздатність неопластичних клітин і водночас індукував апоптоз у ракових клітинах MCF-7. OLE діє на контроль раку епігенетичним механізмом, таким як інгібування гістонової деацетилази.

Було запропоновано комбінацію каротиноїдного фукоксантину та поліфенолу розмаринової кислоти як природного перспективного інструменту для запобігання змінам шкіри, спричиненим ультрафіолетовим опроміненням, таким як фотозапалення та карцинома шкіри. Розмаринову кислоту широко вивчали завдяки її чудовій біологічній і фармакологічній активності, зокрема антимікробній, антиоксидантній і протизапальній властивості. Доведено, що поєднання фукоксантину та розмаринової кислоти посилило їхні антиоксидантні та протизапальні профілі завдяки зменшенню апоптозу, спричиненому ультрафіолетом, і наступній генерації АФК. Ця асоціація також знижує регульовані компоненти запалення, такі як NLRP3, ASC і Caspase-1 та виробництво інтерлейкіну (IL)-1. Крім того, у попередньо оброблених ультрафіолетом клітинах збільшувалася експресія антиоксидантних генів NRF2 та HO-1.

Останні дослідження ефективності ресвератролу свідчать про те, що він може мати великий потенціал у терапії лейкемії. Ресвератрол може діяти як модулятор аутофагії та індуктор апоптозу в клітинах лейкемії MOLT-4 та HL-60. Також було доведено, що він зменшує терапевтичні дози препаратів, таких як баасертиб та евелімус, мінімізуючи їхні побічні ефекти як на лейкемічні, так і на нормальні лімфоцити.

Відомо, що куркумін, крім свого антиоксидантного та протизапального ефекту, може бути перспективним кандидатом на терапію гострої мієлоїдної лейкемії. Нещодавно проведено дослідження надало докази *in vivo*, що підтверджують його вплив на апоптоз та інвазію клітин гострої лейкемії людини внаслідок активації JNK і p38 та інгібування сигналів ERK і NF- κ B. Крім того, куркумін також може знизити експресію MMP9 і MMP2, а також віментин, що призводить до придушення метастатичної потенції SH1-1.

EGCG здійснює потужну протипухлинну активність у гематологічних злоякісних новоутвореннях, зокрема кіль-

кох видах лейкемії. Він індукує апоптоз у клітинах хронічної мієлоїдної лейкемії, регулюючи BCR/ABL-опосередковані p38-MAPK/JNK та JAK2/STAT3/АКТ сигнальні шляхи.

Отже, існує багато доказів, що дієта, багата фруктами та овочами, переважно завдяки вмісту природних поліфенолів може зменшити частоту конкретного виду раку. Серед найбільш широко вивчених поліфенолів – ресвератрол, епігалокатехін галлат і куркумін. Багато ефектів, пов'язаних із цими сполуками, пов'язані з їхніми антиоксидантними та протизапальними властивостями. Однак множинні механізми містять модуляцію молекулярних подій і сигнальних шляхів, пов'язаних із виживанням клітин, проліферацією, диференціацією, міграцією, ангиогенезом, гормональною активністю, детоксикаціями та імунними реакціями.

16.5. Дієтичні рекомендації в контексті наукових доказів

На сьогодні встановлено зв'язок між харчуванням і ризиком розвитку різних видів раку. Оскільки харчування вважають однією з основних причин розвитку багатьох видів раку, уважне ставлення до свого раціону може мати велике значення для збереження здоров'я.

Наприклад, деякі продукти можуть містити канцерогени, що спричинюють розвиток раку, і неправильне їхнє зберігання або приготування може збільшувати цей ризик. Однак деякі продукти містять антиоксиданти, які допомагають захищати клітини від пошкоджень, спричинених окислювачами, і в такий спосіб зменшують ризик розвитку раку.

Важливо включати до свого раціону здорові продукти, багаті на антиоксиданти, такі як фрукти, овочі, листя, квіти та насіння, а також уникати продуктів, які можуть містити канцерогени або спричинювати їхнє утворення. Також важливо правильно готувати їжу, щоб максимізувати її корисні властивості та зменшити ризик впливу шкідливих речовин.

До дієтичних рекомендацій для профілактики онкологічних захворювань належать використання приправ і антиканцерогенних овочів, таких як цибуля, часник, м'ята, петрушка, розмарин, імбир, солодкий базилік, кмин, кріп тощо. Їхнє включення до раціону може допомогти зміцнити імунну систему, прискорити очищення від канцерогенів, знизити рівень холестерину, нормалізувати артеріальний тиск і навіть пригнічувати розмноження ракових клітин.

Зокрема часник має властивості, які можуть захищати від розвитку різних видів раку та бактерій, що спричинюють утворення виразки шлунка. Вживання 2–3 зубчиків часнику на день може бути корисним для підтримання здоров'я.

Важливо також зазначити, що належне харчування та уникнення паління можуть допомогти у профілактиці раку.

Рекомендації до харчування для профілактики раку містять такі тези:

- необхідно підтримувати ідеальну вагу свого тіла, але без дотримання виснажливих дієт. У разі надмірної ваги потрібно контролювати її за допомогою відповідного харчування і збільшення фізичної активності;

- дотримання збалансованої дієти, що ґрунтується на поєднанні продуктів із різних харчових груп (м'ясо, яйця й боби, молоко й молочні продукти, фрукти й овочі, жири);

- зменшення кількості жиру в раціоні завдяки приготуванню їжі з невеликою кількістю рослинної олії, скорочення частоти вживання продуктів із високим вмістом жирів (наприклад: вершки, майонез, смажені продукти тощо). Виключення з дієти маргарину, чіпсів і смаженої їжі, яка містить транс-ізомери жирних кислот;

- додавання жиру в їжу до смаження, виключення приготування їжі в жирі безпосередньо на вогні або жаровні. Цей спосіб призводить до втрати деяких харчових елементів і вітамінів продукту і спричинює формування канцерогенних речовин;

– збільшення в раціоні жирних кислот ω -3, які запобігають серцево-судинним захворюванням і раку. Джерелами цих речовин є риба, соєва й конопляна олії, лляне насіння, фундук, волоські горіхи;

– зниження частоти вживання червоного м'яса з невеликою кількістю жиру до двох разів на тиждень. Не рекомендовано споживання занадто жирної курки або шкірки індички, обмеження вживання м'ясних продуктів із великим вмістом жиру: ковбаси, хот-доги, сосиски тощо;

– збільшення вживання молока і продуктів багатих кальцієм, фосфором і вітамінами групи В, які захищають, насамперед, від раку товстої кишки. Рекомендована добова норма споживання знежиреного молока і йогурту – 2–3 склянки;

– споживання шести і більше порцій продуктів, що належать до групи злакових. Неочищені злаки (пшениця, жито, борошно з цільного зерна, гречка, кукурудза, вівсянка), хліб, макаронні вироби (з цільного зерна), неочищений рис і боби багаті вітамінами, мінералами і клітковиною. Вживання хлібу з борошна грубого помелу, злаків і бобових, чий поживні властивості значно вище порівняно з білим борошном, хлібом і рисом;

– включення в раціон споживання сої кілька разів на тиждень. Соя містить антиканцерогенні компоненти – фітоестрогени. Фітоестрогени відіграють головну роль у запобіганні гормонозалежних раків;

– збільшення добової норми споживання сезонних овочів і фруктів різних кольорів у раціоні;

– нормалізування споживання солі та солоних продуктів, які підвищують ризик виникнення раку шлунка. Зниження частоти вживання занадто солоної їжі, солоних і маринованих продуктів. Зменшення використання солі під час приготування їжі.

17. КОНТЕКСТ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я ДЛЯ НУТРИГЕНОМІКИ ТА ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ХАРЧУВАННЯ

17.1. Перспективи нутригеноміки для громадського здоров'я

Нутригеноміка розширює наші знання про механізми, за допомогою яких харчування впливає на метаболічні шляхи, що лежать в основі гомеостатичного контролю. Згодом це можна використовувати для визначення природних хімічних агентів у їжі, які можуть запобігти виникненню таких захворювань, як ожиріння, діабет 2-го типу та рак. Поживні речовини, наявні в раціоні, сприймаються сенсорною системою різних клітин організму як сигнали, які інтерпретуються клітинами для експресії генів, експресії білків і виробництва метаболітів. Отже, різні схеми харчування викликають різну експресію генів і білків та виробництво метаболітів. Такі спричинені діетою моделі та їхні наслідки описує нутригеноміка як «фірмові схеми харчування». Мікронутрієнти та макронутрієнти є потужними дієтичними сигналами, які впливають на метаболічне програмування клітин, що відіграють вирішальну роль у контролі гомеостазу.

Нутригеноміка, яка вивчає взаємодію між різними видами їжі та геномом, може допомогти у виборі харчових продуктів, життєво важливих для здоров'я. Однією з нових сфер дослідження використання нутригеноміки є комплексна альтернативна медицина. Її можна визначити як метод лікування, який використовують разом із (додатковою) або замість (альтернативної) традиційної медицини, що містить медитацію, духовне зцілення, енергетичну терапію (магнітотерапія та світлотерапія), масажну терапію, акупунктуру, трав'яні збори (Аюрведа), дієтичні добавки, йогу, точковий масаж, рухову терапію, натуропатію та гомеопатію.

Дослідження в цій галузі медицини виявили низку активних сполук із різних рослинних і дієтичних продуктів і оцінили їхні протизахворювальні (наприклад, протиракові) властивості, до яких входять поліфеноли із зеленого чаю, ресвератрол із виноградних кісточок / шкірки, антоціани та пігменти з багатьох квітів, водоростей, фруктів і овочів. Загальною властивістю цих сполук є їхня антиоксидантна / поглинальна здатність до вільних радикалів. Деякі з цих сполук викликають високе утворення вільних радикалів, запобігають росту клітин і викликають апоптоз вибірково в ракових клітинах, але не в нормальних клітинах.

Низку досліджень альтернативної медицини зосереджено на ефектах окремих сполук, отриманих із трав / рослин, що використовують у «бiodоступних» концентраціях.

Очікувані переваги нутрігеноміки є величезними та охоплюють:

- 1) краще розуміння профілю токсичності та безпеки макро- та мікроелементів;
- 2) профілактику певних захворювань, пов'язаних із дієтою;
- 3) вживання менш здорової їжі особами, чиє здоров'я, імовірно, не постраждає;
- 4) уникнення некорисних дієтичних добавок, які регулярно вживають деякі люди;
- 5) профілактика захворювань і збільшення тривалості життя.

Вплив харчування на здоров'я населення поширюється не тільки на здоров'я людини, але й покращує навчання, підвищує фізичну працездатність і продуктивність. Дієтичні рекомендації визначають послуги, що надають програми громадського здоров'я щодо харчування в усьому світі, спрямовані на зміцнення продовольчої безпеки, підвищення якості дієти, покращання безпеки харчових продуктів, а також запобігання та лікування захворювань,

пов'язаних із харчуванням. Нові дослідження нутрігеноміки доводять, що та сама поживна речовина може по-різному впливати на людей залежно від їхнього генотипу та середовища.

Отже, рекомендації громадського здоров'я щодо харчування можуть мати різну користь для окремих осіб або груп населення, а можуть навіть збільшити ризик захворювання.

Наприклад, Рекомендації щодо дієти для американців 2010 року рекомендували дорослим, які дотримуються раціону з енергетичною цінністю 2000 ккал, замінити насичений жир на МНЖК і ПНЖК у формі олій. Поліморфізм гена APOA1 кодує аполіпопротеїн А-1, основний білковий компонент ЛПВЩ у плазмі. Відомо, що дієта з високим вмістом ПНЖК дає користь особам з алелем А в разі поліморфізму -75 G/A, але негомозиготним за більш поширеним алелем G. Гомозиготи GG мають знижений рівень холестерину ЛПВЩ (ХС ЛПВЩ) із вищим споживанням ПНЖК – ризик, який не розглядають у рекомендаціях.

17.2. Прогностична сила нутрігеноміки. Застосування нутрігеноміки

Значення нутрігеномного тестування для охорони здоров'я полягає в його потенційному використанні як методу раннього виявлення для визначення індивідуальної сприйнятливості та схильності підгруп населення на основі реакції на різні компоненти дієти та генетичної схильності до спектра захворювань. Цей скринінг вплине на рекомендації щодо клінічної практики та сприятиме розвитку персоналізованої медицини як стандарту лікування. Харчова геноміка може сприяти використанню персоналізованого харчування як профілактичної стратегії для боротьби зі зростанням хронічних і дегенеративних захворювань. Нутрігеноміка також впливатиме на фармацевтичну терапію,

з'ясовуючи основні механізми взаємодії дієти та ліків, мікробіому та метагеному з дієтою. Поради щодо харчування також може бути призначено на основі результатів індивідуальних генетичних тестів.

GWAS (дослідження повногеномних асоціацій) і глибоке секвенування РНК виявили численні геномні варіанти для таких фенотипів, як рівень глюкози або холестерину в крові, артеріальний тиск, ріст, індекс маси тіла, ожиріння та діабет 1-го і 2-го типів. Однак навіть за наявності до 180 локусів, ідентифікованих для росту, варіанти пояснюють лише близько 10 % дисперсії для високоспадкових ознак. Додаткові варіанти в локусі було запропоновано як часткове пояснення цієї спадковості.

Проте, безсумнівно, що значна частина «відсутньої спадковості» пов'язана з негенетичними змінними, особливо з дієтою, яка взаємодіє з геномними варіантами та явищами генної регуляції. Регуляторні механізми можуть містити промотори, енхансери, малі РНК, транспозони, альтернативний сплайсинг, епігенетику та навіть ендегенні ретровірусні послідовності. Такі взаємодії між геном і середовищем належать до спадковості, $h^2 =$ генетичний компонент дисперсії (G) + GxE, поділений на загальну дисперсію (зокрема екологічні / поведінкові компоненти) (E).

Величезна потенційна кількість взаємодій між генами та поживними речовинами підкреслює важливість наявності достатньої потужності для виявлення умов взаємодії в нутрігенетичному та нутрігеномічному аналізах. Інший потенційний рівень незрозумілої взаємодії містить взаємодію між поживними речовинами та навколишнім середовищем і вплив на експресію генотипу. Деякі поживні речовини виконують цю терапевтичну роль за допомогою епігенетичних модифікацій, а саме метилювання цитозину в ДНК та ацетилювання та метилювання білків гістонів у хромосомах.

Поживні речовини можуть змінювати широкий спектр окремих генів, активуючи рецептори, тобто сенсори харчування, які активно діють як чинники транскрипції, допомагаючи зв'язувати поживні речовини та інші метаболіти, наприклад, рецептори вітаміну D приєднуються до вітаміну D, однак рецептори, активовані проліфератором пероксисом (PPAR), зв'язуються з жирними кислотами.

Поживні речовини з одновуглецевим метаболізмом, фолат, вітамін B₁₂, вітамін B₆, рибофлавін, метіонін, холін і бетаїн можуть впливати на метилювання ДНК, регулюючи рівні донорів метилу, S-аденозилметіоніну та інгібітора метилтрансферази S-аденозилгомоцистеїну. Донори метилу, такі як фолат, необхідні для встановлення та підтримання метилювання ДНК. Теорія здоров'я та хвороб у розвитку припускає, що змінені епігенетична регуляція процесів росту, індукована фолієвою кислотою, може провокувати як негайні ефекти, так і розвиток хронічних захворювань у подальшому житті.

З 1980-х років було доведено, що фолієва кислота має важливе значення для розвитку нервової системи плода. Результати багатьох досліджень зумовили поточну рекомендацію 400 мкг фолієвої кислоти на день протягом першого триместру вагітності. Обов'язкове збагачення харчових продуктів фолієвою кислотою в багатьох країнах, зокрема США та Канаді, стало великим успіхом у сфері охорони здоров'я завдяки значному зниженню частоти дефектів нервової трубки, орофациальних щілин, уроджених вад серця та діафрагмальних гриж.

Також було виявлено, що алель варіанта метилтетрагідрофолатредуктази C677T у матері був пов'язаний із нижчим когнітивним розвитком дитини віком 24 місяців. Це свідчить про те, що материнський метаболізм фолієвої кислоти під час вагітності може програмувати траєкторію нейророзвитку дитини. МТГФР підкреслює центральну роль,

яку можуть відігравати поживні речовини в пом'якшенні впливу навколишнього середовища на здоров'я. Епігенетичні модифікації впливають на фізіологічну адаптацію від внутрішньоутробного періоду до старості, роблячи персоналізоване харчування критично важливим протягом усього життя.

Епоха GWAS виявила тисячі генетичних варіантів, які потенційно пов'язані зі зміненим ризиком поширених захворювань. Зараз проводять дослідження, що пов'язують генетичні та геномні варіанти з біомаркерами або фізіологічними процесами різних захворювань, щоб перевірити ці потенційні зв'язки. Після виявлення механічного зв'язку між варіантами та проміжними захворюваннями необхідно провести випробування на людях, щоб оцінити, чи може нутрігеномна терапія, спрямована на ці варіанти або шляхи, зменшити підвищений ризик захворювання в окремих популяціях. Епідеміологічний / харчовий перехід збільшив потребу в зусиллях громадської охорони здоров'я для боротьби з важкими, хронічними та дегенеративними захворюваннями в географічних місцях, де ці умови не були поширеними ще десять років тому.

Колоректальний рак є третім за поширеністю діагностованим раком і третьою основною причиною смерті від раку як у чоловіків, так і жінок у США. Порушення регуляції енергетичного гомеостазу пов'язано з ризиком цього виду раку, і дослідження доводять, що смертність від нього зростає протягом десяти років після змін у харчуванні.

Досліджено багато потенційних механізмів, зокрема вагу тіла, рівні та склад циркулюючих жирних кислот, рівень інсуліну в сироватці крові та рівні глюкози, що робить колоректальний рак ранньою мішенню для нутрігеномних втручань. Сучасні дієтичні рекомендації щодо зниження ризику колоректального раку містять зменшення споживання червоного та обробленого м'яса, виключення термі-

чного оброблення м'яса за дуже високої температури та збільшення споживання фруктів, овочів і цільного зерна. Однак ці рекомендації неоднаково ефективні для всіх осіб, залежно від їхнього генотипу.

Багато SNP у межах гену LIPC, що кодує ліпазу, пов'язані зі змінами рівнів ліпідів у сироватці крові, а підвищення рівня циркулюючої ЛПНЩ і зниження рівня ЛПВЩ пов'язано з підвищеним ризиком колоректального раку. Це свідчить про те, що генетичні поліморфізми в генах, які контролюють сироваткові ліпіди, також можуть безпосередньо впливати на ризик захворювання й що сироваткові рівні ліпідів можуть служити проміжним біомаркером. Певні SNP у LIPC були пов'язані з підвищеним ризиком колоректального раку. G-алель LIPC rs9652472 був пов'язаний із підвищеним ризиком колоректального раку з OR на алель 1,52. Моделювання структурного рівняння визначило зв'язки між LIPC rs9652472 та рівнями ліпідів у сироватці крові та рівнями ліпідів до ризику КРР як прямі наслідки, причому вплив харчового жиру, споживання енергії та ІМТ діють опосередковано як модифікатори цих асоціацій.

Отже, застосування новітніх баз даних щодо індивідуального геному та персоналізація харчування з урахуванням генетичних схильностей і особливостей може стати інструментом у системі громадського здоров'я.

17.3. Методологічні виклики застосування нутрігеноміки в системі громадського здоров'я

Застосування нутрігеноміки в популяційних дослідженнях передбачає дотримання стандартних принципів і врахування основних ризиків епідеміологічних досліджень. Повне розуміння цих принципів забезпечує критичні підходи в аналізі нутрігеноміки та закладає підґрунтя для використання досягнень цієї науки в системі охорони здоров'я.

Харчування є чинником навколишнього середовища, який складно виміряти. Зміни часового споживання їжі та складність сумішей, що входять до складу страв, ускладнюють точне оцінювання харчових впливів. Нестача досліджень, які збирають детальні геномні та епідеміологічні дані, створює ще одну проблему (рис. 17.1). Одним із потенційних рішень є проведення геномного аналізу архівованих біологічних зразків із великих епідеміологічних досліджень із численними фенотипами, фізіологічними, антропометричними, поведінковими, біохімічними та хімічними вимірюваннями. Детальні дані про вплив, які відповідають фізіологічним і геномним параметрам, не є звичайними у великих епідеміологічних дослідженнях, але вони необхідні для точного оцінювання зв'язку між впливом їжі та геномними варіаціями.

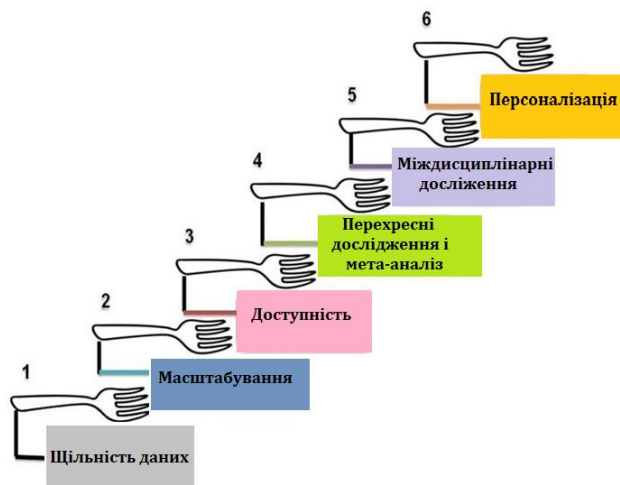


Рисунок 17.1 – Основні шість проблем оброблення даних для досліджень харчування (van Ommen et al.)

Неточності у вимірюваннях експозиції спричиняють упередження та ускладнюють остаточні висновки про взаємодію між генами та поживними речовинами. Усі поточні показники харчування ґрунтуються на самозвіті людини або щоденних записах про споживання їжі. Незважаючи на те, що ці наявні показники (24-годинні записи про їжу, 3-денні харчові щоденники та анкети щодо частоти вживання їжі) підтверджено в багатьох популяціях, кореляції між показниками самооцінки та спостережуваним споживанням їжі становлять у кращому разі близько 40 %. Новітні підходи до більш точного фіксування споживання їжі містять фотографії порцій їжі до та після, вебпрограмне забезпечення, яке фіксує споживання їжі в режимі реального часу, та Omics-аналіз, що пов'язує вплив їжі на певні біомаркери. Зазначені неточності є постійним обмеженням для досліджень взаємодії генів із поживними речовинами.

Неточне оцінювання в дослідженнях може бути частково компенсованим, якщо дослідники використовують оптимальний дизайн експерименту для певної асоціації, яка їх цікавить. Розмір вибірки, потужність, метод геномного вимірювання та схема експерименту впливають на відтворюваність і порівнянність дослідження.

Перспективні поздовжні дослідження, які містять повторне відбирання проб і більш точне оцінювання фенотипу, є оптимальними для характеристики взаємодії генів і поживних речовин. Основні проблеми для розроблення персоналізованих програм харчування, навіть якщо дизайн дослідження оптимізовано, містять генетичне різноманіття людських популяцій, складність дієт і культур, а також тонкощі фізіології, що залежать від взаємодії між генами та поживними речовинами, які відрізняються в окремих людей.

Дослідження взаємодії генів із поживними речовинами вимагають дуже великих розмірів вибірки, причому для досліджень генів-кандидатів зазвичай потрібні тисячі

випадків, а для GWAS – десятки тисяч. GWAS вимагає набагато вищого рівня значущості, ніж дослідження генів-кандидатів. Неповні дослідження, як на початковій, так і на повторній стадії, можуть зумовлювати погану відтворюваність результатів взаємодії між генами та поживними речовинами. Щоб виявити цю взаємодію, потрібен принаймні чотириразово більший розмір вибірки, ніж для виявлення основного ефекту порівнянної величини. Залучення до досліджуваної вибірки осіб, які, імовірно, мають гіпотетичний взаємозв'язок між генами та нутрієнтами, наприклад із позитивним сімейним анамнезом або високим рівнем впливу, підвищує точність результатів.

17.4. GWAS та аналіз генів-кандидатів

Щоб отримати найбільш повне уявлення про те, як генетичні та епігенетичні чинники можуть впливати на результати захворювання за найкоротший проміжок часу, варто використовувати разом кілька рівнів геномного аналізу.

Дослідження загальногеномних асоціацій (GWAS) являє собою потужний підхід до ідентифікації генів, залучених до поширених полігенних захворювань, таких як ожиріння та цукровий діабет 2-го типу. Цей аналіз виконують без будь-яких попередніх знань про природу або місце розташування причинного гена (ів). Зазвичай ці дослідження аналізують сотні тисяч однонуклеотидних поліморфізмів у всьому геномі та містять дуже велику кількість суб'єктів.

GWAS дозволив ідентифікувати сотні генних локусів, пов'язаних зі складними фенотипами хронічних захворювань, що є відправною точкою, щоб розпочати дослідження потенційних механічних зв'язків між геномними варіантами та наслідками для здоров'я. Характеристика генних локусів і причинно-наслідкових варіантів (генетичне та фенотипове уточнення асоціативних сигналів) і інтегроване розуміння функції та генетики (інформація про

експресію, анотація геному та функціональні експерименти) покращують інтерпретацію й застосування результатів GWAS у системі охорони здоров'я за допомогою розроблення прогностичних, профілактичних або терапевтичних заходів.

Взаємодії іноді можна спостерігати в GWAS, коли прямі ефекти незначні або не виявляються за допомогою тестування на взаємодію генетичних ефектів у підгрупі середовища. Цей підхід має значні результати для громадського здоров'я та зараз використовується в GWAS для пошуку харчових чинників, які впливають на сприйнятливість до коронарної хвороби серця і генів, які передають сприйнятливість до радіації за умови другого раку молочної залози або забруднення повітря за наявності дитячої астми. Виявлення цих взаємодій може пояснити деяку «відсутню спадковість», яка існує для цих умов.

Підхід до генів-кандидатів може бути використано для більш детального вивчення варіантів генів, ідентифікованих за допомогою GWAS, у такий спосіб полегшуючи трансляцію сигналів асоціації до клітинних механізмів, що лежать в основі загальних результатів захворювання. Використання найбільш точного та ефективного методу для виявлення причинно-наслідкових варіантів має вирішальне значення для своєчасного та економічно ефективного впровадження результатів геноміки в програми охорони здоров'я: окремі SNP ускладнюють висновки про взаємодію між генами та поживними речовинами, оскільки вони часто мають кілька варіантів, тоді як ідентифікація гаплотипів є більш ефективним методом виконання аналізу генів-кандидатів. Аналіз генів-кандидатів дав позитивні результати у сфері охорони здоров'я завдяки ефективній ідентифікації генетичних варіантів, що сприяють екстремально високим рівням холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ. Хоча кожен рідкісний рецесивний алель пояснює невелику кількість випад-

ків, виявлені мутації та гетерозиготний статус відповідають за значну частину метаболічних захворювань.

Рідкісні варіанти кодування (RCV) можуть забезпечити ще один рівень аналізу, який сприятиме загальній картині зв'язку геноміки з фенотипами захворювань, які мають значення для охорони здоров'я. Гетерозиготи для аутосомно-рецесивних моногенних розладів, які часто виликаються RCV, не такі вже й рідкісні. Гомозиготний розлад із поширеністю 1 на 40 000 матиме гетерозиготи в 1 із 100 представників загальної популяції.

Нещодавнє глибоке секвенування геномів осіб із багатьох популяцій у великих міжнародних дослідженнях свідчить про те, що рідкі кодовані варіанти з частотою менше ніж 1 % є значно більш поширеними, ніж передбачає традиційна популяційна генетика. Удосконалення технології глибокого секвенування дозволить ідентифікувати більше таких генів, а також делеції та ампліфікації. Такі варіації геному можуть сприяти виникненню багатофакторних умов, тому потенціал рідко кодованих генів для системи охорони здоров'я має важливе значення.

Величезна кількість даних, отриманих за допомогою досліджень omics, є постійною проблемою. Ретельне зберігання та керування даними є критично важливими для високоякісних досліджень нутрігеноміки. Епідеміологічні дані можуть бути додані до наявних геномних баз даних або геномний аналіз можна додати до великомасштабних проєктів епідеміології харчування, оскільки вартість генотипуювання та секвенування й надалі знижується. Збирання загальних важливих змінних у всіх геномних і великих епідеміологічних дослідженнях покращить порівняння між підгрупами населення та певними результатами досліджень.

Найефективніший спосіб обміну стандартизованими протоколами збирання та аналізу даних, найкращими практиками та наборами даних – це створення Міжнарод-

них консорціумів. Відмінності в геномних варіантах або взаємодії генів між людьми в країнах, що розвиваються, і країнах із розвинутою економікою на всіх етапах епідеміологічного переходу можуть допомогти ідентифікувати геномні зміни.

17.5. Упровадження нутрігеноміки в практику охорони здоров'я

Перш ніж рекомендувати широке впровадження генотипування в клінічну практику, важливо оцінити вплив нутрігенетичного та геномного скринінгу. Генотипові варіації впливають на індивідуальний ризик захворювання. Нутрігеноміка та персоналізоване харчування дають можливість упроваджувати профілактичні заходи проти цих захворювань. Для умов, коли поточні рекомендації збігаються з попередженням ризику, генотипування не буде розумним використанням ресурсів.

Наприклад, поточні рекомендації щодо підтримання або досягнення здорової ваги передбачають зменшення споживання насичених і трансжирів до $< 10\%$ від загального споживання енергії та виконання принаймні 150 хвилин фізичної активності середньої та високої інтенсивності щотижня. Поліморфізми FTO (гену жирової маси та асоціації з ожирінням) підвищують ризик ожиріння в тих, хто споживає високу кількість НЖК і трансжирів і має низький рівень фізичної активності; ризик не підвищується у тих, хто харчується за дієтами з низьким вмістом НЖК і трансжирів та має регулярну фізичну активність. Отже, генотипування особин за алелем FTO не буде ефективним використанням часу та ресурсів.

Ідентифікація груп осіб зі схожими метаболічними профілями на основі подібних генетичних профілів, ефективне створення категорій забезпечить базу для діапазону генотипів і фенотипів. Цю базу потім можуть використо-

вувати клініцисти для більш точного оцінювання ризику захворювання окремих пацієнтів.

Нутрігеноміка підтримуватиме оцінювання успішності чинних стратегій охорони здоров'я (ліки, соціальні, поведінкові та політичні втручання) для всіх верств населення та визначатиме, чи буде модифікація за прогнозованою індивідуальною сприйнятливістю більш ефективною. Ці оцінки не лише стануть джерелом інформації для нових профілактичних і терапевтичних втручань, заснованих на нутрігеноміці, але також можуть визначити екологічні чинники, придатні для втручання на рівні політики. Визначення гранично допустимих рівнів опромінення серед найбільш сприйнятливих груп населення підтримуватимуть більш ефективні інвестиції, спрямовані на інтенсивне втручання в навколишнє середовище або поведінку для найбільш уразливих груп.

Геномна грамотність і навчання необхідні як серед медичних працівників, так і серед широкої громадськості, щоб гарантувати, що результати тестів правильно інтерпретують і використовують для найбільш ефективного покращання здоров'я людини (рис. 17.2). Навчання медичних працівників щодо того, коли замовляти геномне тестування, як аналізувати результати тесту та яке втручання рекомендувати внаслідок цього необхідно для успішного впровадження геномного тестування. Хоча дослідження найефективніших методів донесення нутрігеномних досліджень до клінічної та громадської аудиторії тривають, медичні працівники повинні бути освіченими щодо нутрігеноміки. У міру того як персоналізоване харчування стає все більш популярним, очікувано, що медичні працівники відповідатимуть на численні запитання пацієнтів. Підвищення генетичної та геномної грамотності широкої громадськості є важливим кроком до відповідального впровадження даних нутрігеноміки для надання персоналізованих рекомендацій щодо харчування.



Рисунок 17.2 – Протокол трансферу нутрігеноміки у сферу громадського здоров'я

Незважаючи на те, що вартість чипів і мікроматриць значно знизилася за останнє десятиліття, початкові витрати на геномний аналіз усе ще значні. Виникає питання, хто міг би дозволити собі цей детальний аналіз здоров'я. Зараз страхові компанії не покривають більшість геномних тестів, тому витрати мають дослідницькі групи або заможні особи. Страхове відшкодування допоможе геномному тестуванню стати звичайною частиною клінічної допомоги. Щоб зробити ці аналізи доступними для всіх людей, покриття витрат на геномний аналіз потрібно включити в державне страхування.

Аналіз витрат і вигод або дослідження, що визначають потенційну віддачу від інвестицій у широке використання нутрігеноміки, також необхідні перед тим, як з'явиться широке страхове відшкодування геномного аналізу.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

ChREBP (Carbohydrate response element binding protein) – це опосередкований глюкозою фактор транскрипції, який регулює гліколітичні та ліпогенні шляхи.

PPAR α (англ. Peroxisome proliferator activated receptor alpha) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 22-ї хромосоми.

SIRT1 (англ. Sirtuin 1) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 10-ї хромосоми.

Адипонектин (ADIPOQ) – це адипокін, який у великій кількості експресується в жировій тканині та підвищує чутливість організму до інсуліну.

Бристоміка (Breathomics) – галузь метаболоміки, що вивчає склад повітря, що видихається.

Геном – сукупність ДНК організму чи виду, тобто сукупність усіх генів (екзонних та інтронних ділянок), некодувальних ділянок ядерної ДНК і позахромосомного генетичного матеріалу, у який входять мітохондріальна, плазмідна ДНК, плазміди тощо.

Глюкокіназа (ГК) – це фермент, який каталізує фосфорилування глюкози до глюкозо-6-фосфату, що є першим етапом як синтезу глікогену, так і гліколізу.

Дисліпідемія – це стан, за якого рівень ліпідів і ліпопротеїдів у плазмі не відповідає значенням, які є нормальними, і які, зі свого боку, залежать від загального кардіоаскулярного ризику в пацієнта.

Екзони – еукаріотичні гени, що кодують білки, які містять кодувальні послідовності.

Експресія генів – це реалізація інформації, закодованої в послідовності нуклеотидів.

Енхансер (англ. Enhancer – підсилювач) – коротка ділянка ДНК, до котрої можуть приєднуватися білки (фак-

тори транскрипції) для збільшення рівня транскрипції гена або оперона.

Епігенетика – наука, що вивчає спадкові зміни у фенотипі або експресії генів, зумовлені іншими механізмами, ніж зміна нуклеотидної послідовності в ДНК.

Зворотна транскрипція – процес синтезу ДНК на основі мРНК, характерний для ретровірусів.

Інгібітор – речовина, що знижує активність ферментів.

Інтрони – це спейсерні послідовності.

Ліпіди – органічні речовини, нерозчинні у воді. Ліпіди розчиняються в неполярних органічних розчинниках: спирті, ефірі, хлороформі та ін.

Ліпідоміка – це дисципліна, яка зосереджена на вивченні ліпідного профілю клітин у великому масштабі на основі сучасних методів аналізу.

Ліпогенез – процес біосинтезу ліпідів.

Ліполіз – процес розщеплення триацилгліцеролів (ТАГ) жирової тканини до гліцеролу та вищих жирних кислот.

Ліпопротеїни – складні білки, простетичною групою яких є ліпіди.

Мас-спектрометрія – це метод дослідження іонів, який ґрунтується на співвідношенні маси до заряду для їхньої ідентифікації та визначення кількості в простих і складних сумішах.

Матрична РНК, мРНК – молекула РНК, що містить інформацію про амінокислотну послідовність білкової молекули. мРНК служить матрицею для синтезу клітинних білків.

Метаболічний фенотип – це реакція індивіда на комбінований вплив споживання поживних речовин і калорій, генетичного та епігенетичного фону, вибору способу життя та впливу навколишнього середовища.

Метаболом – це повний набір низькомолекулярних хімічних речовин, що містяться в біологічному зразку.

Метаболоміка – це розділ функціональної геноміки, який вивчає зміни метаболітів, метою яких є їхнє виділення та характеристика.

Метилювання ДНК – це біохімічна реакція, що модифікує молекулу ДНК без зміни її нуклеотидної послідовності, що можна розглядати як частину епігенетичної складової геному.

МікроРНК – це родина некодувальних РНК короткої довжини (містять близько 22 нуклеотидів), які транскрибуються з ДНК, але не транслюються в білки.

Нецільова метаболоміка – це певні метаболічні процедури, що дозволяють аналізувати всі метаболіти, наявні в біологічному зразку.

Нуклеїнові кислоти – це біополімери, побудовані з мононуклеотидів.

Нуклеозид – сполука, що складається з азотистої основи й пентози.

Нуклеопротеїни – складні білки, простетичною групою яких є нуклеїнові кислоти.

Нуклеотид – сполука, що складається з азотистої основи, пентози (рибози або дезоксирибози) й одного чи декількох залишків фосфатної кислоти.

Нутрігеноміка – це галузь харчування, яка використовує молекулярні інструменти для пошуку, доступу та розуміння кількох реакцій, отриманих за допомогою певної дієти, застосовуваної між окремими особами чи групами населення.

Нутріом – комбінація всіх нутрієнтів, що надходять із дієтою.

Однонуклеотидний поліморфізм (англ. *Single nucleotide polymorphism, SNP*) – гетерогенність первинної структури ДНК, що виявляється в однонуклеотидних (точ-

кових) відмінностях алелей і трапляється відносно часто в популяції (за порогове значення частоти зазвичай беруть 1 %). Наприклад, дві послідовності ДНК різних людей – ААГССТА та ААГСТТА – відрізняються на один нуклеотид. У цьому разі йдеться про існування двох алелей: С і Т.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР, або англ. PCR) – експериментальний метод молекулярної біології, спосіб значного збільшення малих концентрацій бажаних фрагментів ДНК у біологічному матеріалі (пробі).

Посттрансляційна модифікація – зміна структури білкових молекул після завершення їхнього синтезу.

Праймер – короткий олігорибонуклеотид, з якого розпочинається синтез ДНК.

Промотор – ділянка ДНК, з якої розпочинається транскрипція. До промотора приєднується фермент РНК-полімераза.

Промоторні гени або ділянки – це елементи, розташовані поблизу сайтів ініціації транскрипції, що містять сайт зв'язування РНК-полімерази II і ТАТА-бокс у деяких генах.

Протеом – сукупність усіх білків клітини, тканини, організму або популяції організмів. Протеом досліджує спеціальна наука протеоміка, підрозділ молекулярної біології.

Протеоміка – це наука, яка вивчає повний набір білків, які беруть участь у біологічних процесах певного виду.

Реплікація – процес самоподвоєння ДНК.

Рибонуклеїнова кислота, РНК – нуклеїнова кислота, що складається з рибонуклеотидів. Розрізняють типи РНК: мРНК, тРНК, рРНК.

Рибосомна РНК, рРНК – РНК, що входить до складу рибосом.

РНК-полімераза – фермент, що каталізує синтез РНК.

Системна біологія – це підхід до вивчення біологічних систем, який аналізує кілька макромолекулярних ви-

дів (поліморфізм ДНК, РНК, білок, метаболіти тощо) в одному експерименті.

Сплайсинг – процес видалення інтронів (некодувальних ділянок) та об'єднання екзонів (кодувальних ділянок) мРНК.

Структурні гени – ділянки геному, що кодують РНК чи білок.

Транскриптом (англ. transcriptome) – сукупність усіх транскриптів, які синтезуються однією клітиною або групою клітин, зокрема мРНК і РНК, що не кодують.

Транскриптоміка – це дослідження всіх транскриптом (РНК) у геномі.

Транскрипція – це молекулярний процес, за допомогою якого транскрипційні одиниці (гени) як шаблони використовує механізм транскрипції для створення копії РНК.

Трансляція (лат. Translatio – передання, переміщення) – це процес біосинтезу білка, другий етап реалізації генетичної інформації, який полягає в переведенні нуклеотидної послідовності матричної РНК в амінокислотну послідовність білка.

Фармакогеноміка (грец. pharmakon – ліки + genos – походження) – наука, що вивчає вплив генетичних чинників на особливості реакції організму на вплив лікарських препаратів.

Фенотип людини – це сукупність спостережуваних характеристик або рис, зокрема зовнішній вигляд, поведінку, розвиток і біохімічні або фізіологічні властивості.

Холестерол – ліпід тваринного походження, що входить до складу клітинних мембран, а також використовується для біосинтезу жовчних кислот, стероїдних гормонів і вітаміну D₃.

Хроматографія – це метод поділу та аналізу сумішей, суть якого лежить у розподілі компонентів суміші між двома фазами: нерухомою (стаціонарною) та рухомою

(мобільною), яка проходить крізь нерухому фазу. Різні компоненти суміші проходять крізь стаціонарну фазу з різними швидкостями, що змушує їх відокремлюватись один від одного.

Хромопротеїни – складні білки, що містять забарвлену простетичну групу.

Хромосома – надмолекулярна структура клітинного ядра, основою якої є конденсована молекула ДНК; носій генетичної інформації

Цільова метаболоміка – це певні метаболічні процедури, що дозволяють аналізувати, наприклад, амінокислоти або жирні кислоти, або інші хімічні речовини, пов'язані з певними метаболітами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bahinipati J., Sarangi R., Mishra S., Mahapatra S. Nutrigenetics and nutrigenomics: A brief review with future prospects. *Biomedicine* [Internet]. 2021;41(4):714-9. Available from: <https://biomedicineonline.org/index.php/home/article/view/445>.
2. Bahinipati J., Sarangi R., Mishra S. & Mahapatra S. (2021). Nutrigenetics and nutrigenomics: A brief review with future prospects. *Biomedicine*. 41 (4). 714–719.
3. Bravo-Ruiz I., Medina M. Á., & Martínez-Poveda B. (2021). From food to genes: transcriptional regulation of metabolism by lipids and carbohydrates. *Nutrients*, 13 (5), 1513.
4. Briguglio G., Costa C., Pollicino M., Giambò F., Catania S. & Fenga C. (2020). Polyphenols in cancer prevention: New insights. *International Journal of Functional Nutrition*. 1 (2), 1–11.
5. Caseiro M., Ascenso A., Costa A., Creagh-Flynn J., Johnson M., Simões S. (2020). Lycopene in human health. *Lwt*, 127, 109323. 1–44 p.
6. De Caterina R., Martinez J. A. & Kohlmeier M. (Eds.). (2019). Principles of nutrigenetics and nutrigenomics: fundamentals of individualized nutrition. *Academic Press. USA*. 588 p. ISBN: 978-0-12-804572-5.
7. Ferguson L. R. (Ed.). (2013). Nutrigenomics and nutrigenetics in functional foods and personalized nutrition. *CRC Press. Taylor & Francis Group. USA*. 452 p. ISBN 978-1-4398-7681-7.
8. García-Cañas V., Simó C., León C. & Cifuentes A. (2010). Advances in Nutrigenomics research: novel and future analytical approaches to investigate the biological activity of natural compounds and food functions. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 51 (2). 290–304.

9. Kim I. S. (2021). Current perspectives on the beneficial effects of soybean isoflavones and their metabolites for humans. *Antioxidants*. 10 (7). 1064. 54 p.

10. Komduur R. (2013). Considering the path of nutrigenomics: a pragmatic ethical approach. Wageningen University and Research. ISBN 978-94-6173-519-5 PhD Thesis, Wageningen University, Wageningen, NL (2013) 200 p.

11. Nutrigenomics and the Future of Nutrition: Proceedings of a Workshop. (2018). *National Academies Press*. Washington, DC. USA. 154 p. ISBN 978-0-309-47764-2.

12. Nutritional genomics: discovering the path to personalized nutrition / edited by James Kaput and Raymond L. Rodriguez. Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey . USA. 493 p. ISBN-13 978-0-471-68319-3.

13. Pathak Y. V. & Ardekani A. M. (Eds.). (2017). *Nutrigenomics and Nutraceuticals: Clinical Relevance and Disease Prevention*. CRC Press. Taylor & Francis Group. USA. 589 p. ISBN 78-1-4987-6511-4.

14. Rimbach G., & Fuchs J. (Eds.). (2005). *Nutrigenomics*. CRC Press. Taylor & Francis Group. USA. 501 p. ISBN 978-0-8247-2663-8.

15. Simopoulos A. P. (2010). Nutrigenetics / nutrigenomics. *Annual review of public health*, 31, 53–68.

Електронне навчальне видання

Божко Наталія Володимирівна

НУТРИГЕНОМІКА

Навчальний посібник

Художнє оформлення обкладинки Н. В. Божко
Редакторка І. О. Кругляк
Комп'ютерне верстання Н. В. Божко

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 19,59. Обл.-вид. арк. 15,73.

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.