

Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай, С.В. Глущенко
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Роль адеметионина в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, хронические заболевания печени (ХЗП) диагностируют у 30% населения планеты. В связи с высоким ростом заболеваемости ХЗП называют второй эпидемией нашего века после эпидемии сердечно-сосудистой патологии.

В этиологической структуре болезни печени, помимо метаболических, аутоиммунных, лекарственно-индуцированных, токсических, генетических факторов, все большее значение приобретают нарушения пищевого поведения (переедание), эпидемия ожирения, употребление генетически модифицированных продуктов на фоне роста влияния гепатотропных вирусов и вирусных микст-инфекций. Нередко эти факторы присутствуют у одного и того же больного, что ускоряет прогрессирование имеющегося заболевания.

При развитии ХЗП в условиях алиментарного, экологического и эмоционального стресса происходит снижение уровня эндогенного адеметионина (S-adenosyl-L-methionine — SAdMet), что влечет многообразные метаболические и гомеостатические изменения в организме, особенно в печени. При различных заболеваниях печени нарушается синтез фермента метионинаденозилтрансферазы (MAT), что приводит к дефициту SAdMet. Последний коррелирует с показателями окислительного стресса, такими как повышение токсичных альдегидов и снижение уровня глутатиона, ассоциированного с повреждением митохондрий (митохондриальные цитопатии). Эти процессы выражены на ранних стадиях алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), хронического гепатита и цирроза печени.

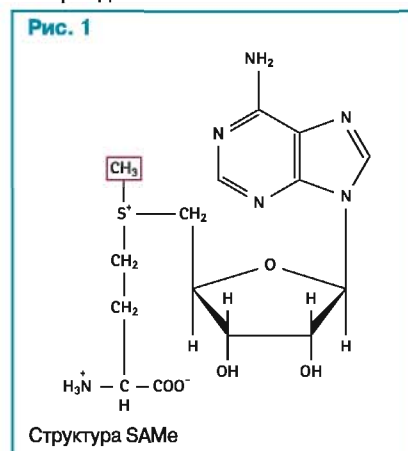
В последние годы во многочисленных клинических исследованиях установлено прогрессирующее снижение уровня SAdMet в организме на всех стадиях патологических изменений в печени.

Патогенетически обоснованным считают широкое применение SAdMet с целью заместительной терапии, особенно на доклинических, часто бессимптомных, стадиях заболевания, когда изменения биохимических маркеров печени являются случайной находкой (при стеатозе, минимальной активности НАЖБП).

Биологические эффекты SAdMet

SAdMet — эндогенный биологически активный метаболит аминокислоты метионина, присутствующий практически во всех тканях организма и играющий важную роль в биохимических и метаболических процессах. Его молекула включена в большинство биологических реакций, среди которых важными и хорошо изученными являются трансметилирование, транссульфирование, аминопропилирование (рис. 1). Значительное количество биохимических каскадов, в которых задействованы перечисленные реакции, определяет многообразие биологических эффектов SAdMet.

С современных позиций SAdMet рассматривают не только как продукт метаболизма метионина, но и как клеточный «переключатель», регулирующий такие важные функции печени, как регенерация, дифференцировка и чувствительность к повреждению.



SAdMet синтезируется из пищевого L-метионина, являющегося единственным

субстратом для синтеза SAdMet, и аденозинтрифосфата (АТФ) с помощью MAT — единственного фермента, катализирующего биосинтез SAdMet.

MAT существует в трех изоформах (табл. 1). Гены MAT I/III в наибольшей степени экспрессируются в печени взрослых людей, где существует высокая способность генерировать АТФ для обеспечения синтеза SAdMet. MAT II предположительно в меньшей степени способствует печеночному метаболизму метионина у здоровых взрослых в физиологических условиях, тогда как изоформы, кодируемые MAT IA (MAT I/III), поддерживают высокие уровни синтеза SAdMet приблизительно до 6–8 г/сут.

Воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF)-α) могут инактивировать MAT I/III, а следовательно, и синтез SAdMet и глутатиона. Доказано, что ингибирование MAT I/III в условиях окислительного стресса приводит к снижению уровня SAdMet, дисингибируя MAT II (Erdmann K. et al., 2008; Шифф Ю.Р. и соавт., 2011; Halsted C.H., Medici V., 2011; Anstee Q.M., Day C.P., 2012; Харченко Н.В., 2014).

В ткани здоровой печени человека экспрессируется ген MAT IA, в непеченочных тканях — MAT IIA. У пациентов с заболеваниями печени экспрессия гена MAT IA снижается, при этом SAdMet непосредственно влияет на экспрессию генов MAT (Anstee Q.M., Day C.P., 2012; Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М., 2014; Харченко Н.В., 2014).

При снижении содержания SAdMet в организме резко запускается экспрессия гена MAT IIA и его индукция в MAT IIB, что наблюдается при развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Снижение активности MAT приводит к нарушению клеточного синтеза SAdMet и многих метаболических

Таблица 1

Изоформы MAT	Ген	Каталитическая субъединица	Регуляторная субъединица	Структура	Свойства MAT человека	Тканевая локализация	Ингибируется SAdMet
MAT I	MAT IA	α ₁	–	Тетрамер	Печень, поджелудочная железа	Нет	
MAT III	MAT IIA	α ₂	–	Димер	Печень, поджелудочная железа	Нет	
MAT II	MAT IIA MAT IIB	α ₂	β	Различная	Внепеченочная ткань, фетальная ткань, гепатоцеллюлярная карцинома	Да	Неизвестно

реакций, протекающих с его участием. Экспрессия MAT IA и активность MAT I/III снижены у лиц с циррозом печени, следствием которого является накопление метионина и снижение синтеза SAdMe. Данные литературы свидетельствуют о снижении активности MAT на 50% у пациентов с циррозом печени по сравнению с контролем, что объясняет механизмы нарушения обмена метионина. Это подтверждено в экспериментальных моделях алкогольного и токсического поражения печени (Anstee Q.M., Day C.P., 2012; Харченко Н.В., 2014).

Окислительный стресс, развитию которого способствует употребление алкоголя, вирусный, лекарственный, токсический гепатит, жировая инфильтрация печени, высокий уровень синтеза оксида азота, TNF- α , снижают активность MAT I/III, и следовательно, синтез SAdMe и глутатиона.

При окислительном стрессе (как главным патогенетическом повреждающем факторе) при любой этиологической причине развития ХЗП SAdMe может восполнить уровень митохондриального глутатиона печени и нормализовать текучесть внутренней митохондриальной мембраны, которая имеет жизненно важное значение для поддержания полноценной функции гепатоцитов и адекватного метаболизма. Низкий уровень глутатиона ведет к снижению защиты от окислительного стресса, что усугубляет поражение печени. Снижение уровня SAdMe обуславливает уменьшение гепатопротекции и способствует поражению печени через каскад воспалительных реакций: активацию TNF- α , трансформирующего фактора роста- α , интерлейкина-8, активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящих к стимуляции звездчатых клеток, фиброзу, дефициту ферментов пероксисомального β -окисления жирных кислот и его следствию — накоплению дикарбоновых кислот, отложению жирных кислот в митохондриях с развитием митохондриальной дисфункции и другим патологическим эффектам.

Существуют свидетельства того, что недостаточность SAdMe возникает на ранних этапах развития ХЗП (гепатопатия, стеатоз, алкогольная болезнь печени) даже при нормальных биохимических параметрах и/или минимальном цитолизе, что позволяет применять SAdMe в качестве патогенетической терапии при различной патологии печени.

В физиологических условиях большая часть синтезированного SAdMe участвует в реакциях трансметилирования, которые являются наиболее значимыми для организма. Метильная группа CH_3 , прикрепленная к атому серы в составе SAdMe, обладает высокой химической реактивностью и передается в процессе трансметилирования SAdMe молекулам-акцепторам. Насчитывают более 40 реакций, в которых метильная группа переносится от SAdMe к различным субстратам, таким, как нуклеиновые кислоты, белки, липиды.

В результате трансметилирования SAdMe превращается в S-аденозилгомоцистеин и затем — в гомоцистеин. Обмен гомоцистеина в организме тесно связан с обменом метионина и его метаболически активной «модификации» SAdMe.

Существует несколько путей биотрансформации SAdMe и гомоцистеина в организме. Гомоцистеин может преобразоваться обратно в метионин двумя способами. Во-первых, метионин может быть восстановлен из гомоцистеина с помощью метионинсинтазы, использующей в качестве донора метильной группы 5-метилтетрагидрофолат при наличии витамина B_{12} . Этот путь реметилирования распространен повсеместно, в основном в клетках печени. Во-вторых, гомоцистеин может превращаться в цистатионин и цистеин при участии цистатионин- β -синтазы и пиридоксальфосфата. Эти превращения координируются SAdMe, действующим одновременно как аллостерический ингибитор метилентетрагидрофолатредуктазы и как активатор цистатионин- β -синтазы. Свойство SAdMe стабилизировать фермент цистатионин- β -синтазу, преобразующий гомоцистеин в цистеин — предшественник глутатиона, определяет способность SAdMe модулировать антиоксидантную способность клетки (Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М., 2014) (рис. 2).

Нарушения реакций реметилирования и транссульфирования приводят к выходу и накоплению гомоцистеина в крови и межклеточной жидкости. Через окислительный стресс гомоцистеин инициирует каскад воспалительных реакций, вызванных активацией нуклеарного фактора κB — противовоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стрессозависимых генов.

Гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Влияние гипергомоцистеинемии обусловлено повреждающим действием окислительно-

го стресса, нарушением выделения оксида азота, изменением гомеостаза и активацией воспалительного процесса в печени.

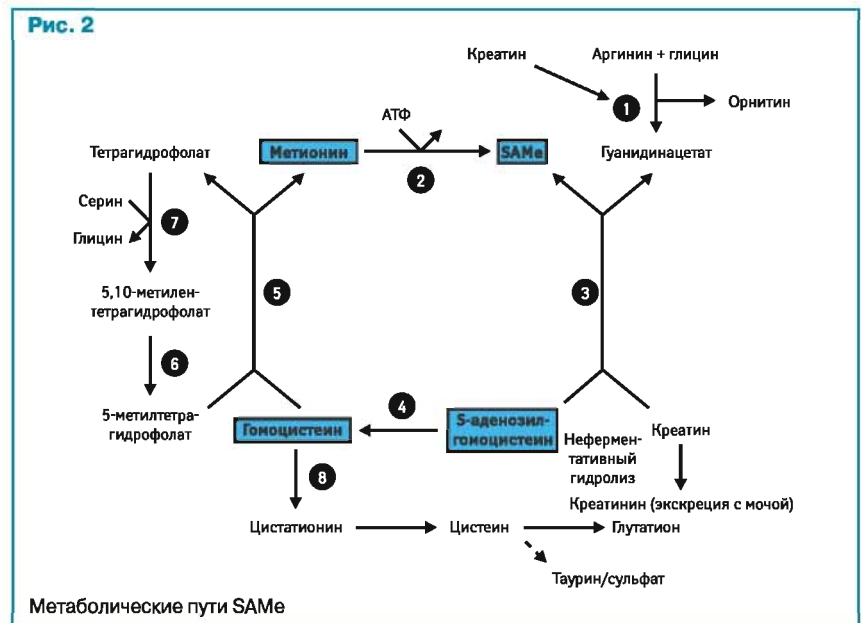
Повышение содержания в крови гомоцистеина приводит к снижению продукции мукополисахаридов, активирующих плазменную липопротеинлипазу, вследствие чего в мембранах повышается содержание липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и развивается НАЖБП.

Основные эффекты SAdMe как универсального донора метильных групп, действующего на каскад биохимических реакций, заключаются в модуляции процессов апоптоза в гепатоцитах (активирует ингибитор апоптоза Bcl-xL в клетках), осуществлении баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, обеспечении синтеза белков, биогенных аминов, мелатонина, гормонов, креатина, нейротрансмиттеров (допамин, серотонин), регуляции обмена липидов и др. SAdMe является прекурсором глутатиона в микросомах печени.

В реакциях транссульфирования SAdMe выполняет роль предшественника цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима процесса ацетилирования, обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации, восполняет энергетический потенциал клетки, повышает содержание глутамина в печени, снижает содержание метионина в плазме крови, нормализуя метаболические реакции в печени.

Нарушения процессов транссульфирования приводят прежде всего к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта, что сопряжено с неконтролируемой продукцией активных форм кислорода и активацией ПОЛ. Последнее и дефицит глутатиона вызывают повреждение гепатоцитов и холангиоцитов путем некроза, апоптоза и усиления холестаза.

Аминопропилирование связано с тем, что SAdMe служит предшественником полиаминов (спермина и спермидина), участвующих в процессах пролиферации



и роста клеток, стабилизации интактных клеток, субклеточных структур (органелл, мембран), осуществляющих синтез белка, формирующих структуры рибосом, обладающих анальгезирующими и противовоспалительными свойствами.

Современное понимание метаболизма метионина и физиологической роли SAME в организме предопределило способность SAME снижать интенсивность поражения печени и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Терапевтические возможности препарата Гептрал®

Эквивалентность препарата Гептрал® компании «Abbot Laboratories S.A.» эндогенному SAME определяет высокий уровень его терапевтической активности за счет полноценного быстрого включения в биохимические реакции и метаболические процессы в организме и позволяет восполнить дефицит эндогенного метионина уже на самых ранних стадиях развития заболеваний печени.

Поступивший в организм человека с пищей SAME всасывается в тонком кишечнике, после чего поступает в воротную вену, доставляется с кровью в печень, где метаболизируется при участии витаминов B₆, B₁₂ и бетаина (триметилглицина). SAME с кровью поступает во все клетки организма, способен проникать через гематоэнцефалический барьер и медленно накапливаться в цереброспинальной жидкости. Он может также поступать в синовиальную жидкость суставов. Избыток SAME выводится с мочой и калом.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали, что Гептрал® улучшает клинические и биохимические показатели функции печени, а также проявляет анальгезирующей, антидепрессантной и антиоксидантной эффекты (Lieber C.S., Packer L., 2002; Martínez-Chantar M.L. et al., 2002; Cederbaum A.I., 2010; Anstee Q.M., Day C.P., 2012).

SAME является патогенетическим средством при НАЖБП, поскольку на ранних стадиях заболевания снижается скорость трансметилирования метионина и реметилирования гомоцистеина, что вызвано инактивацией MAT I/III из-за выраженного окислительного стресса (Anstee Q.M., Day C.P., 2012; Харченко Н.В., 2014).

Результаты доклинических исследований подтверждают важную роль SAME в прекращении прогрессирования НАЖБП (Anstee Q.M., Day C.P., 2012; Филиппович М. и соавт., 2014). У грызунов длительный пищевой дефицит метионина или холина приводил к снижению уровня SAME и развитию стеатогепатита (Caballero F. et al., 2010). У мышей без гена MAT 1A наблюдали снижение мобилизации триглицеридов, секреции триглицеридов в ЛПОНП и синтеза фосфатидилхолина. При этом 7-дневное применение SAME восполняло этот дефицит (Гладкий А., 2014; Харченко Н.В., 2014).

При алкогольном поражении печени у бабуинов, которым в рацион питания длительно добавляли алкоголь, наблюдали истощение запасов SAME в печени, а добавление его в пищу способствовало восстановлению запасов глутатиона и уменьшению повреждения печени (Lieber C.S., 2002; Lieber C.S., Packer L., 2002).

Применение препарата Гептрал® в дозе 1200 мг/сут способствовало нормализации показателей цитолиза у 86,2% пациентов с НАЖБП уже на 10-й день. Терапия SAME также улучшала ультразвунографическую картину печени у пациентов. Позитивный эффект препарата Гептрал® на показатели цитолиза (уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в крови) сохранялся спустя 2 мес после окончания терапии (Птицина С.Н., 2010).

SAME является многообещающим средством для лечения при алкогольном циррозе печени, особенно класса А и В по классификации Чайлд-Пью. У больных циррозом печени наблюдают нарушения метаболизма метионина, проявляющиеся его нормальным/повышенным содержанием, сниженным плазменным клиренсом, что сопровождается инактивацией аденозилтрансферазы и препятствует синтезу SAME, вызывая истощение запасов глутатиона в печени. Е. Mezeu (1993) показал, что у пациентов с алкогольным циррозом печени долгосрочное дополнительное применение SAME нормализует метаболизм метионина и способствует восстановлению концентрации глутатиона, что частично ингибирует ПОЛ и препятствует повреждению печени.

В недавних исследованиях продемонстрировано, что SAME может быть эффективен в качестве дополнительной терапии при хроническом вирусном гепатите С. В этом плане обнадеживают результаты открытого пилотного исследования М. Filipowicz и соавторов (2010), а также результаты исследования J.J. Feld и соавторов (2011), позволившие заявить, что SAME является первым веществом, чья эффективность в отношении повышения чувствительности вируса гепатита С к интерферону подтверждена *in vivo*.

На кафедре гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования обследовано 30 больных (16 женщин и 14 мужчин) в возрасте 26–60 лет с верифицированным диагнозом НАЖБП. Контрольную

группу составили 20 здоровых лиц. Пациенты применяли Гептрал® в дозе 800 мг/сут внутривенно в течение 7 дней, затем перорально в таблетках в дозе 1600 мг/сут в течение 2 нед. По данным лабораторных исследований, у всех больных выявлен синдром цитолиза: достоверное повышение активности аминотрансфераз в плазме крови (АлАТ 104,8±7,92 Ед, АсАТ 93±8,9 Ед). Показатели функционального состояния печени (белковые фракции плазмы крови, уровни билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, тимоловая проба) у пациентов не превышали норму. При анализе липидного профиля у всех больных отмечено достоверное повышение показателей общего холестерина (5,92±0,25 ммоль/л), β-липопротеинов (65,3±3,9 Ед), триглицеридов (1,86±0,21 ммоль/л), ЛПНП (4,41±0,4 ммоль/л), ЛПОНП (0,53±0,07 ммоль/л), коэффициента атерогенности (4,5±0,65 ммоль/л). Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) достоверно не отличался от такового контрольной группы.

У пациентов отмечена гипергомоцистеинемия, обусловленная дефицитом SAME: уровень гомоцистеина, определяемый в плазме крови методом иммуноферментного анализа, был достоверно повышен у всех больных (32,99±4,01 мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой.

На фоне проводимой терапии препаратом Гептрал® отмечена положительная динамика биохимических показателей. Достоверно (p<0,001) снизилась активность цитолитических ферментов печени в сравнении с исходными (табл. 2). Показатели липидного спектра после проведения комплексной терапии были достоверно ниже, чем до лечения у всех пациентов.

Снижение уровня гомоцистеина обусловлено тем, что Гептрал® запускает каскад реакций последовательного метилирования, что способствует уменьшению гипергомоцистеинемии и снижению активности окислительного стресса (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2009; Ткач С.М., 2009; Ивашкин В.Т., Буверов А.О., 2010; Bottiglieri T., 2010; Юрьев К.Л., 2012).

Выводы

1. При развитии ХЗП различной этиологии уже на ранних стадиях происходит снижение уровня эндогенного SAME, что является прогностически неблагоприятным фактором, запускающим целый ка-

Таблица 2

Биохимические показатели плазмы крови до и после лечения препаратом Гептрал®

Показатель	До лечения	После лечения
Гомоцистеин, мкмоль/л	32,99±4,01	11,4±0,96 ¹
АлАТ, Ед	104,8±7,92	27,9±3,6 ¹
АсАТ, Ед	93,3±8,5	28,5±2,3 ¹
Общий холестерин, ммоль/л	5,92±0,25	4,5±0,3 ¹
β-Липопротеины, Ед	65,3±3,9	40,7±2,61 ¹
Триглицериды, ммоль/л	1,86±0,21	1,05±0,21 ¹
ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,19	1,51±0,32 ²
ЛПНП, ммоль/л	4,41±0,4	2,8±0,44 ¹
ЛПОНП, ммоль/л	0,53±0,07	0,27±0,09 ¹
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	4,5±0,65	2,2±0,47 ¹

¹p<0,001 – достоверность различий до и после лечения; ²p<0,05 – достоверность различий до и после лечения.

склад патологических изменений метаболизма в организме (в частности гипергомоцистеинемии), вызывающих хронизацию и прогрессирование воспалительного процесса в печени.

2. Гептрал® значительно повышает печеночный уровень эндогенного S-аденозилметионина и является патогенетическим средством заместительной терапии на всех этапах развития патологии печени, начиная от гепатопатии при различных интоксикационных и метаболических поражениях, стеатоза, заканчивая прогрессирующим фиброзом и циррозом печени.

3. Результаты исследований подтверждают высокую терапевтическую эффективность препарата Гептрал® при НАЖБП (достоверное снижение гипергомоцистеинемии, нормализация липидного спектра крови, показателей цитолиза), что дает возможность считать препарат средством выбора в лечении НАЖБП.

4. Учитывая многообразие клинических эффектов препарата Гептрал®, изученных во многочисленных исследованиях, и собственный опыт его применения, можно считать Гептрал® универсальным средством метаболической цитопротекции при широком спектре заболеваний печени.

Список использованной литературы

Гладкий А. (2014) Адemetионин в лечении заболеваний печени. *Здоров'я України*, 4(329): 23.
 Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. (2009) Современные подходы к лечению неалкогольно-

го стеатогепатита. *Суч. гастроентерол.*, 3(47): 37–42.

Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. (2010) Патогенетическое и клиническое обоснование применения адemetионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. *Здоров'я України*, 2: 4–5.

Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М. (2014) Биологические свойства S-аденозил-L-метионина и возможности его применения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Укр. мед. часопис*, 2(100): 8–14 (<http://www.umj.com.ua/article/73291>).

Птицина С.Н. (2010) Уникальная роль адemetионина в метаболизме клетки и его фармакологический потенциал. *Фарматека*, 20: 26–34.

Ткач С.М. (2009) Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. *Здоров'я України*, 6(1): 7–10.

Филлипович М., Бернсмейер К., Терраччано Л. и др. (2014) S-аденозилметионин и бетаин улучшают ранний вирусологический ответ у пациентов с хроническим гепатитом С. *Здоров'я України*, 6(331): 3–4.

Харченко Н.В. (2014) S-аденозилметионин при заболеваниях печени: механизмы действия и клиническая эффективность. *Здоров'я України*, 1(31): 26–27.

Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. (2011) Болезни печени по Шиффу. ГЭОТАР-Медиа, Москва, с. 67–69.

Юрьев К.Л. (2012) Гептрал® (адemetионин) — гепатопротектор и антидепрессант. *Укр. мед. часопис*, 1(87): 10–16 (<http://www.umj.com.ua/article/28041>).

Anstee Q.M., Day C.P. (2012) S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J. Hepatol.*, 57(5): 1097–1109.

Bottiglieri T. (2010) Effect of S-adenosylmethionine on blood homocysteine (http://projectreporter.nih.gov/project_info_description.cfm?aid=7410173).

Caballero F., Fernández A., Matias N. et al. (2010) Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J. Biol. Chem.*, 285(24): 18528–18536.

Cederbaum A.I. (2010) Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. *World J. Gastroenterol.*, 16(11): 1366–1376.

Erdmann K., Cheung B.W., Immenschuh S., Schröder H. (2008) Heme oxygenase-1 is a novel target and antioxidant mediator of S-adenosylmethionine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 368(4): 937–941.

Feld J.J., Modi A.A., El-Diwanly R. et al. (2011) S-adenosyl methionine improves early viral responses and Interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenterology*, 140(3): 830–839.

Filipowicz M., Bernsmeier C., Terracciano L. et al. (2010) S-adenosyl-methionine and betaine improve early virological response in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse. *PLoS One*, 5(11): e15492.

Halsted C.H., Medici V. (2011) Vitamin-dependent methionine metabolism and alcoholic liver disease. *Adv. Nutr.*, 2(5): 421–427.

Lieber C.S. (2002) S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1183S–1187S.

Lieber C.S., Packer L. (2002) S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects — an introduction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1148S–1150S.

Martínez-Chantar M.L., García-Treviño E.R., Latasa M.U. et al. (2002) Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1177S–1182S.

Mezey E. (1993) Treatment of alcoholic liver disease. *Semin. Liver Dis.*, 13(2): 210–216.

Получено 16.05.2014

Реферативна інформація

Пол будущего ребенка влияет на исход беременности

Ученые из Университета Аделаиды (University of Adelaide), Австралия, нашли ответ на вопрос о том, почему беременности, в результате которых рождаются девочки, чаще протекают с меньшими осложнениями. Исследователи полагают, что состояние плаценты, оказывающее значимое влияние на акушерский исход беременности, зависит от пола будущего ребенка.

Ученые обратили внимание на то, что плоды мужского пола отличаются более быстрым внутриутробным ростом, что свидетельствует о более активном функционировании плаценты. Даже при равных размерах последней у мальчиков при рождении чаще отмечают большие массу тела и рост. С другой стороны, постоянная повышенная активность снижает возможности компенсаторных механизмов, которые могут быть задействованы в неблагоприятных условиях. Так, недостаточное поступление питательных веществ в организм будущей матери способствует рождению мальчика с недостаточной массой тела, что может стать фактором риска развития у него в зрелом возрасте патологий сердечно-сосудистой системы. Ранее установлено, что распространенность плацентарной недостаточности при вынашивании мальчиков отмечается значительно чаще.

Несмотря на наличие половых различий в темпах роста и развития плода, а также в риске развития акушерских осложнений, интенсивность влияния генетических факторов на функцию плаценты остается не до конца изученной. Цель данной работы — всесторонняя оценка экспрессии генов в плаценте в зависимости от пола будущего ребенка. Для этого исследователи изучили данные литературы и информацию из репози-

ториев Gene Expression Omnibus и ArrayExpress и проанализировали экспрессию генов в 300 образцах плаценты, полученных от здоровых женщин.

Ученые выявили различия в уровне экспрессии 140 генов в зависимости от пола будущего ребенка. Большинство (60%) этих генов являлись аутосомными и были вовлечены в высокоуровневые регуляторные процессы, такие как транскрипция, клеточный рост и пролиферация. Исследователи отметили, что при наличии плода женского пола повышается экспрессия генов кластера LNB-CGB, влияющих на развитие плаценты, сохранение беременности и формирование материнской иммунологической толерантности. Именно этим фактом, по мнению руководителя исследования доктора Клер Робертс (Claire Roberts), можно объяснить то, что при рождении девочек значительно реже отмечают преждевременные роды, случаи неонатальной смерти и макросомии.

Хотя влияние пола не ограничивается реализацией наследственной информации, однако полученные результаты значительно расширили знания о половых различиях в экспрессии генов, и, вероятно, могут быть полезными при изучении этиопатогенеза различных заболеваний, риск развития и тяжесть которых зависят от половой принадлежности.

Buckberry S., Bianco-Miotto T., Bent S.J. et al. (2014) Integrative transcriptome meta-analysis reveals widespread sex-biased gene expression at the human fetal-maternal interface. *Mol. Hum. Reprod.*, May 27 [Epub ahead of print].

Dovey D. (2014) The womb makes it easy being a girl: how the placenta protects girls more than boys. *Medicaldaily*. May 31 (www.medicaldaily.com/womb-makes-it-easy-being-girl-how-placenta-protects-girls-more-boys-285690).

Юлия Котикович