

Т.В. Богдан

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Порушення метаболізму міристинової кислоти як можлива патогенетична ланка ішемічної хвороби серця

У статті проаналізовано результати вивчення жирнокислотного спектра фосфоліпідів мембран тромбоцитів у здорових людей та у пацієнтів зі стабільною і нестабільною стенокардією. Особливу увагу приділено міристиновій кислоті, оскільки ця сполука відсутня в мембранах тромбоцитів контрольної групи, але виявлена в осіб з ішемічною хворобою серця. Отримані результати дослідження та літературні дані переконливо свідчать про можливу участь міристинової кислоти в розвитку атерогенезу та дестабілізації коронарного кровообігу.

Ключові слова: тромбоцити, жирнокислотний спектр, міристинова кислота.

Вступ

Гемостаз забезпечує нормальне функціонування серцево-судинної системи. Його ефективність залежить від стану стінок судин, функції тромбоцитів та коагуляційної системи крові. Оптимальною моделлю для аналізу системи тромбогенезу є саме тромбоцити, що обґрунтовано низкою положень:

- тромбоцити — інтегральна частина фізіологічної відповіді на ушкодження судинної стінки;
- вони можуть модулювати статус різних ланок системи коагуляції, ендотелію та сполучної тканини (система факторів росту);
- тромбоцити є тригерами запальної відповіді в місці ушкодження за рахунок експресії Р-селектину, CD40, звільнення серотоніну і гістаміну, тромбоксану А₂ тощо;
- вони є мішенню системних і локальних регуляторів, тобто можуть відображати реактивність організму (Барінов Е.Ф. та співавт., 2012).

Ліпіди відіграють важливу роль у життєдіяльності організму, оскільки виступають основними структурними компонентами мембрани клітини, служать головним джерелом і, водночас, утворюють резерв енергетичного матеріалу (Лизогуб В.Г. та співавт., 2009а). Жирова тканина — це місце утворення гормону лептину, який регулює енергетичний обмін, впливає на апетит, масу тіла, функції репродуктивної, серцево-судинної та імунної систем (Jéquier E., 2002). Жирні кислоти (ЖК), що входять до складу жирової тканини, виступають компонентами біологічних мембран, беруть участь у реакціях сигнальної трансдукції, екзо- та ендоцитозу, фіксації білків у фосфоліпідному бішарі. Вони також є чутливим субстратом для вільнорадикального окиснення (Nakamura M.T., Naga T.Y., 2004; Соколова Л.І., 2009; Кірсанова М.П. та співавт., 2011). Насичені ЖК (НЖК) запобігають окисненню ліпідів мембран клітини, підвищують поріг токсичної дії отруйних речовин (Зубар Н.М., 2010). Ліпіди, багаті на НЖК, що містяться у ліпопротеїдах

низької щільності (ЛПНЩ) — один із факторів розвитку атеросклерозу і, відповідно, ішемічної хвороби серця (ІХС). Відомо, що лауринова, міристинова (МК) і пальмітинова — це ЖК, які визначають вплив насичених жирів на підвищення рівня холестеролу. Вони ж становлять 70% усього вмісту ЖК у більшості реальних харчових раціонів жителів країн Європи. Серед цих НЖК найважливішу роль щодо підвищення вмісту холестеролу в ЛПНЩ та його зниження у ліпопротеїдах високої щільності відіграє МК (Смоляр В.І., 2003; Tada M. et al., 2009).

Підвищена увага до метаболізму МК зумовлена результатами численних наукових досліджень останніх років, що описують явище розвитку дисбалансу вищих ЖК при різних захворюваннях саме за рахунок МК. В умовах патології її відносний вміст достовірно підвищується порівняно з фізіологічними нормами або ж вона з'являється в тих середовищах, де в нормі відсутня (Винокурова О.М., 2001; Яніцька Л.В. та співавт., 2005; Гарник Т.П., Білоусова І.В., 2007; Ільницький Р.І., 2007; 2012; Карлова О.О. та співавт., 2008; Гирін В.В., 2009; Дворщенко К.О. та співавт., 2009; Лизогуб В.Г., 2009а; Железнякова Н.М., Брюзгіна Т.С., 2012; Починок Т.В., 2013). Наразі відомо, що в організмі здорової людини МК переважно знаходиться в жирових депо, молоці та молозиві, пародонтальних карманах та мембранах еритроцитів (Ballard S. et al. 1998; Винокурова О.М., 2001; Рамбурн С.М. та співавт., 2009; Сергеева І.Є., Брюзгіна Т.С., 2011).

Дані літератури щодо метаболізму МК досить суперечливі. Незважаючи на безапеляційність фактів ролі МК у регуляції рівня холестеролу (Смоляр В.І., 2003; Tada M. et al., 2009), в експерименті з хом'яками, дієта яких включала МК, спостерігали його позитивну регресію (Tada M. et al., 2009). Також на користь МК свідчать дані про те, що вона, і меншою мірою — пальмітинова кислота, стимулюють активацію ендотеліальної синтази оксиду азоту (Zhu W., Smart E.J., 2005). Внаслідок цього відбувається синтез циклічного гуанозинмонофосфату і активація розчинної гуаніл-

атциклази, що викликає розслаблення гладких м'язів судин. Проте МК стимулює ендотеліальну адгезію клітин через CD36-шлях, у тому числі адгезію тромбоцитів через змішані CD36-рецептори, що спричиняє тромбоемболію в судинах (Isenberg J.S. et al., 2007). МК викликає порушення функціонування кальційактивованих калієвих каналів великої провідності (Slo1) кардіоміоцитів, що зумовлює сповільнення процесів деполяризації та реполяризації в міокарді. МК стабілізує кінази, ферменти, що беруть участь в синтезі важливих для організму людини біологічно активних речовин, зв'язуючись із гідрофобною кишенню А-спіралей, або безпосередньо взаємодіючи з ядром білка (Alioua A. et al., 2011).

МК полегшує прикріплення вірусу Епштейна — Барр до клітинних мембран, сприяючи його персистуванню в організмі людини (Chiu Y.F. et al., 2012). Наукові дослідження свідчать про те, що вірус останнього є фактором ризику розвитку атеросклерозу (Амвросьєва Т.В. і соавт., 1995; Щербак М.Ю. і соавт., 1999).

Весь жирнокислотний спектр (ЖКС) фосфоліпідів мембран тромбоцитів у пацієнтів зі стабільним та нестабільним перебігом ІХС описано в публікаціях В.Г. Лизогуба та співавторів (2009б; в). У цих роботах проаналізовано можливі причинно-наслідкові зв'язки між метаболізмом МК і розвитком ІХС.

Мета проведеного нами дослідження — вивчення відносного вмісту МК у фосфоліпідах мембран тромбоцитів пацієнтів зі стабільною (СС) та нестабільною стенокардією (НС).

Об'єкт і методи дослідження

Нами обстежено 101 особу віком 41–66 років, що були розподілені на три групи:

- 1-ша (контрольна), до якої увійшли 18 практично здорових осіб;
- 2-га, до якої увійшов 31 пацієнт зі СС напруження II–III функціонального класу (ФК);

• 3-тя, яку становили 52 особи із НС.

У 48 пацієнтів діагностовано артеріальну гіпертензію. У пацієнтів із НС обстеження починали у середньому через 4,1±3,2 доби після госпіталізації. Діагноз встановлювали на підставі наказу Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія».

В обстеження не включали хворих із:

- хронічної серцевою недостатністю ІІБ–ІІІ стадії;
- миготливою аритмією;
- супутніми захворюваннями у стадії декомпенсації;
- онкологічною патологією;
- захворюваннями опорно-рухового апарату.

Як об'єкт дослідження використовували тромбоцити у плазмі крові. Газохроматографічний аналіз спектра ЖК ліпідів здійснювали на газовому хроматографі «Цвет-500» («Спецмедтех», Росія) із полум'яно-іонізаційним детектором в ізотермічному режимі. У ЖКС фосfolіпідів мембран тромбоцитів ідентифіковано 10 найбільш інформативних ЖК: МК, пентадеканову, пальмітинову, пальмітоолеїнову, маргарінову, стеаринову, олеїнову, лінолеву, ліноленову, арахідонову. Кількісну оцінку ЖК ліпідів здійснювали за методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК і визначали їхній вміст у відсотках.

Результати обробляли за стандартною статистичною методикою з урахуванням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження свідчать, що для ЖКС фосfolіпідів мембран тромбоцитів здорових осіб характерна відсутність МК, а також пентадеканової та маргарінової НЖК. У ЖКС переважали пальмітинова та стеаринова ЖК, сума відносного вмісту яких становила 52,6±1,4%. Спектр ненасичених ЖК представлений олеїною, лінолевою і арахідоною (табл. 1).

Таблиця 1 ЖКС фосfolіпідів мембран тромбоцитів здорових осіб (M±m), %

ЖК	Частка від загальної кількості ЖК, %
МК	–
Пентадеканова	–
Пальмітинова	27,1±1,1
Маргарінова	–
Стеаринова	25,5±1,2
Олеїнова	20,4±0,5
Лінолева	10,3±1,7
Ліноленова	–
Арахідонова	16,7±1,4
НЖК	52,6±1,4
Ненасичені	47,4±1,4
Поліненасичені	26,3±6,1

Таблиця 2 Частка пацієнтів із СС та НС, у ЖКС фосfolіпідів мембран тромбоцитів яких виявлено МК (M±m), %

ЖК	СС (II ФК)	НС (III ФК)
МК	12,6±1,0	11,8±1,0

Результати дослідження ЖКС фосfolіпідів мембран тромбоцитів у хворих 2-ї та 3-ї груп свідчать, що МК виявляється як при стабільному, так і при нестабільному перебігу ІХС; достовірної різниці між показниками 2-ї та 3-ї груп немає ($p>0,05$) (табл. 2).

Висновки

Проаналізувавши дані літератури та результати власних досліджень, можна дійти висновку, що порушення балансу МК може зумовити розвиток нового чи поглиблення вже існуючого патологічного процесу на рівні клітини, впливаючи таким чином на процеси атерогенезу і розвитку ІХС.

Перспективи подальших досліджень потребують детальнішого вивчення метаболізму МК в умовах норми і патології.

Список використаної літератури

- Амаросєва Т.В., Вотяков В.И., Дьяконова О.В.** (1995) Вируси как фактор риска атеросклероза. Мед. новости, 2: 9–20.
- Афонина Г.Б., Куюн Л.А.** (2000) Липиды, свободные радикалы, иммунный ответ. НМУ, Київ, 285 с.
- Барінов Е.Ф., Черній В.І., Сулаєва О.М. та ін.** (2012) Від теорії дисфункції тромбоцитів до розробки методів молекулярної корекції судинного гомеостазу. Журн. НАМН України, 18(1): 8–19.
- Винокурова О.М.** (2001) Стан показників ліпідного обміну і їх прогностичне значення у хворих на гострий вірусний гепатит В та його рецидиви. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13, Київ, 29 с.
- Гарник Т.П., Білоусова І.В.** (2007) Жирнокислотний склад ліпідів печінки у щурів при експериментальній інсулінорезистентності. Суч. гастроентерологія, 2 (34): 35–38.
- Гирін В.В.** (2009) Оцінка патологічного стану при ЦД 1 типу за допомогою визначення жирнокислотного спектру ліпідів слини. Наук. вісн. НМУ, 2: 93–96.
- Дворченко К.О., Сенін С.А., Савко У.В., Остапченко Л.І.** (2009) Жирнокислотний склад мітохондрій печінки щурів за умов етанолової виразки шлунку. Системна організація психофізіологічних та вегетативних функцій. Матеріали наук. конф., 12–14 квітня, Луцьк, с. 26–27.
- Железнякова Н.М., Брюзгіна Т.С.** (2012) Жирнокислотний спектр ліпідів сироватки крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом. Суч. гастроентерологія, 2(64): 92–94.
- Зубар Н.М.** (2010) Основи фізіології та гігієни харчування. Центр учб. л-ри, Київ, 336 с.
- Ільницький Р.І.** (2007) Жирнокислотний спектр біологічних мембран та гемореологія у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі лікування фенспіридом. Укр. пульмонол. журн., 4: 48–52.
- Ільницький Р.І.** (2012) Практичні аспекти застосування препарату фенспірид в лікуванні загострення хронічного обструктивного захворювання легень. Укр. пульмонол. журн., 4: 67–72.
- Карлова О.О., Гиріна О.М., Брюзгіна Т.С. та ін.** (2008) Порівняльна характеристика змін жирнокислотного складу ліпідів плазми та еритроцитів крові у хворих на метаболічний синдром. Бук. мед. вісн., 12(1): 19–21.
- Кірсанова М.П., Товт-Коршинська М.І., Брюзгіна Т.С.** (2011) Оцінка жирнокислотного спектра ліпідів сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне за-

хворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Укр. пульмонол. журн., 2: 52–54.

Лизогуб В.Г., Артемчук О.О., Брюзгіна Т.С., Волошина О.О. (2009а) Зміни жирнокислотного складу тригліцеридів плазми крові у хворих на нестабільну стенокардію та їх динаміка під впливом статинів. Серце і судини, 3: 71–76.

Лизогуб В.Г., Завальська Т.В., Халєд Ахмад Халіль Абу Сара, Брюзгіна Т.С. (2009б) Зміни жирнокислотного спектру ліпідів тромбоцитів у хворих з нестабільною стенокардією. Лік. справа. Врачб. дело, 5–6: 62–64.

Лизогуб В.Г., Завальська Т.В., Халєд Ахмад Халіль Абу Сара та ін. (2009в) Зміни жирнокислотного спектру ліпідів тромбоцитів у хворих із стабільною та нестабільною стенокардією. Лік. справа. Врачб. дело, 7–8: 30–32.

МОЗ України (2006) Наказ МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dp_20060703_436.html).

Починок Т.В., Павленко О.В., Веселова Т.В. та ін. (2013) Стан ліпідного обміну у дітей пубертатного віку з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Межднар. журн. педиатр., акушер. и гинекол., 3(2): 28–36.

Рамбурн С.М., Лизогуб В.Г., Артемчук О.О. та ін. (2009) Порушення метаболізму ліпідів мембран еритроцитів у хворих на метаболічний синдром та його медикаментозна корекція. Укр. наук.-мед. молод. журн., 2: 75–77.

Сергєєва І.Є., Брюзгіна Т.С. (2011) Порівняльна характеристика жирнокислотного спектру в діагностичних фізіологічних середовищах хворих на генералізований перодонтит. Доповіді НАН України, 8: 183–188.

Смоляр В.І. (2003) Аліментарні ефектори ліпідного обміну. Проблеми харчування, 1: 12–18.

Соколова Л.І. (2009) Стан жирнокислотного метаболізму та ультраструктури клітинних мембран у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Укр. пульмонол. журн., 3: 55–57.

Щербаківа М.Ю., Самыгина Г.А., Мурашко Е.В. (1999) Вирусная инфекция и атерогенез. Лечащий врач, 9: 10–14.

Яницька Л.В., Брюзгіна Т.С., Губський Ю.І. (2005) Жирнокислотний склад ліпідів головного мозку щурів при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном та введеним нікотинамідом. Суч. проблеми токсикології, 1: 11–15.

Alioua A., Li M., Wu Y. et al. (2011) Unconventional myristoylation of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel (Sl_o1) via serine/threonine residues regulates channel surface expression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108(26): 10744–10749.

Ballard S.A., Gingell C.J., Tang K. et al. (1998) Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. J. Urol., 159(6): 2164–2171.

Chiu Y.F., Sugden B., Chang P.J. et al. (2012) Characterization and intracellular trafficking of Epstein-Barr virus BBLF1, a protein involved in virion maturation. J. Virol., 86(18): 9647–9655.

Isenberg J.S., Jia Y., Fukuyama J. et al. (2007) Thrombospondin-1 inhibits nitric oxide signaling via CD36 by inhibiting myristic acid uptake. J. Biol. Chem., 282(21): 15404–15415.

Jéquier E. (2002) Leptin signaling, adiposity, and energy balance. Ann. NY Acad. Sci., 967: 379–388.

Nakamura M.T., Nara T.Y. (2004) Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. Ann. Rev. Nutr., 24: 345–376.

Tada M., Ichiishi E., Saito R. et al. (2009); Myristic acid, a side chain of phorbol myristate acetate (PMA), can activate human polymorphonuclear leukocytes to produce oxygen radicals more potently than PMA; J. Clin. Biochem. Nutr., 45(3): 309–314.

Zhu W., Smart E.J. (2005) Myristic acid stimulates endothelial nitric-oxide synthase in a CD36- and an AMP kinase-dependent manner. J. Biol. Chem., 280(33): 29543–29550.

Нарушение метаболизма миристиновой кислоты как возможное патогенетическое звено ишемической болезни сердца

Т. В. Богдан

Резюме. В статье проанализированы результаты изучения жирнокислотного спектра фосфолипидов мембран тромбоцитов у здоровых людей и у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией. Особое внимание уделено миристиновой кислоте, поскольку это соединение отсутствует в мембранах тромбоцитов контрольной группы, но выявлено у лиц с ишемической болезнью сердца. Полученные результаты исследования и данные литературы убедительно свидетельствуют о возможном участии миристиновой кислоты в развитии атерогенеза и дестабилизации коронарного кровообращения.

Ключевые слова: тромбоциты, жирнокислотный спектр, миристиновая кислота.

Myristic acid metabolism disorders as a probable pathogenetic link of coronary heart disease

T. V. Bogdan

Summary. The article analyzes the results of a study of the fatty acid spectrum of phospholipids in platelet membranes in healthy subjects and in patients with stable and unstable angina. Particular attention is paid to myristic acid, because it does not exist in the

platelet membranes of the control group, but was found in patients with coronary heart disease. Obtained results and literature data strongly suggest the possible myristic fatty acid involvement in the atherogenesis development and destabilization of the coronary circulation.

Key words: platelets, fatty acid spectrum, myristic acid.

Адреса для листування:

Богдан Тетяна Вікторівна
01103, Київ, вул. Підвисоцького, 4 А
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
кафедра внутрішньої медицини № 4
E-mail: taviza@mail.ua

Одержано 01.02.2014

Реферативна інформація

Вопреки распространенному мнению диетологов, медленная потеря массы тела ничем не лучше быстрой

Ученые из Университета Мельбурна (The University of Melbourne), Австралия, решили проверить распространенную среди современных диетологов точку зрения об лучшей эффективности постепенной потери массы тела. Они решились на длительное исследование, состоящее из двух этапов: собственно похудения и этапа поддерживающей диеты.

Объектом исследования стали 204 добровольца с ожирением II–III степени (индекс массы тела (ИМТ) 30–45 кг/м²): 51 мужчина и 153 женщины в возрасте 18–70 лет. Конечной целью выбрано уменьшение начальной массы тела на 15%. Участники 1-й группы должны были придерживаться низкокалорийной диеты (450–800 ккал/сут) на протяжении 12 нед. Участники 2-й группы придерживались более традиционных рекомендаций, постепенно снижая калорийность суточного рациона на 500 ккал/нед. Таким образом, достичь конечной цели — уменьшения начальной массы тела на 15% — они должны были за 36 нед. Участников обеих групп, масса которых после первого этапа уменьшилась на ≥12,5%, переводили на поддерживающую диету. Отметим, что только 50% традиционно худеющих смогли достичь поставленной задачи, тогда когда в 1-й группе этот показатель был значительно выше — 81%.

Дальнейшим этапом исследования было измерение массы тела испытуемых по прошествии 3 лет. Полученные результаты вызвали удивление ученых: они противоречили распространенному среди современных диетологов мнению, что медленная потеря массы тела способствует дальнейшему поддержанию его на стабильном уровне. Так, большинство представителей обеих групп потерпели поражение в этой борьбе — 71% из них вернулись к своей прежней массе тела.

Катрина Перселл (Katrina Purcell), диетолог и автор публикации, утверждает, что строгая диета оказалась более эффективной. За короткий период эта диета позволила уменьшить массу тела большему количеству людей. Результаты же второго этапа исследования не подтвердили модный миф об эффективности постепенного похудения.

И все же, ученые акцентируют внимание клиницистов на необходимости индивидуального подхода к решению вопроса выбора диеты, строго оценивая все «за» и «против».

Purcell K., Sumithran P., Prendergast L.A. et al. (2014) The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinol*, 16 October [Epub ahead of print].

The Lancet (2014) Gradual weight loss no better than rapid weight loss for long-term weight control. *ScienceDaily*, 15 October (www.sciencedaily.com/releases/2014/10/141015190832.htm).

Эффективность лечения рака зависит от времени суток?

Новое исследование израильских ученых из Института Вайцмана (Weizmann Institute), Реховот, показало, что организм человека способен помешать действию ряда препаратов в определенное время суток.

Хронотерапия — относительно новое направление в медицине, основной задачей которого является определение оптимального времени действия лекарственного средства для достижения максимальной выгоды от его применения в сочетании с низким риском побочных эффектов. Отметим, что то, что мы называем биологическими часами, на самом деле — скопление нервных клеток мозга, известных как супрахиазматическое ядро, находящееся в гипоталамусе. Оно отвечает за регуляцию температуры тела и изменение суточной активности продукции гормонов. Следствием такой регуляции является отсутствие реакции на лечение препаратами в определенное время суток. Даже если препарат все же подействует, его влияние будет менее активным, либо пациент хуже его перенесет.

Например, активное продуцирование глюкокортикоидов днем влияет на рецепторы эпидермального фактора роста (ЭФР), которые выступают белками-мишенями при целевом лечении лапатинидом больных раком молочной железы. Это выявили ученые, анализируя результаты текущего исследования. Они проводили эксперимент на мышах, вводя в разное время суток лапатиниб, который является обратимым ингибитором тирозинкиназы — фермента, связанного с рецепторами ЭФР опухолевой клетки по принципу обратной связи. Действие препарата вызывает ухудшение питания клетки, уменьшая ее рост. В результате у мышей, получавших лапатиниб ночью (фаза активности для грызунов), при вскрытии выявлено достоверно большее количество опухолей в сравнении с мышами, получавшими лапатиниб в течение дня (фаза отдыха). Ученые объясняют это супрессивным действием глюкокортикоидов в высоких дозах, активно вырабатываемых в активную фазу, на сигнал от рецепторов ЭФР.

Полученные результаты могут указывать на важность учета влияния биологических часов при лечении пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

Lauriola M., Eneka Ye., Zeisel A. et al. (2014) Diurnal suppression of EGFR signalling by glucocorticoids and implications for tumour progression and treatment. *Nat. Commun.*, 3 October [Epub ahead of print].

Scutti S. (2014) Chronotherapy, timing cancer drug treatment for certain hours, may be the next wave in oncology. *Medical Daily*, 10 October (<http://www.medicaldaily.com/chronotherapy-timing-cancer-drug-treatment-certain-hours-may-be-next-wave-oncology-306780>).

Анна Антонюк

Почему поздние роды повышают риск рождения ребенка с синдромом Дауна



Исследователи из Дартмутского колледжа (Dartmouth College), Ганновер, США, в ходе изучения клеточного деления у плодовых мушек семейства

Drosophila выявили механизм, который может углубить понимание механизма возникновения молекулярных ошибок, способствующих появлению на свет детей с синдромом Дауна у поздно рождающих женщин.

Результаты исследования впервые продемонстрировали механизм обновления белковых связей в незрелых яйцеклетках (ооцитах 1-го порядка) после ДНК-репликации, а также исключительное значение выявленного замещения белковых «скрепок» в яйцеклетках для поддержания стабильности мейотического сцепления в течение продолжительного времени.

Результаты исследования опубликованы в журнале «PLOS Genetics».

В процессе старения организма женщины возрастные изменения развиваются также в ее яйцеклетках, у женщины в возрасте >35 лет риск зачатия ребенка с синдромом Дауна возрастает критически. Большая часть таких «дефектных» беременностей является следствием сбоев в процессе, носящем название мейоза, — специфического типа клеточного деления, в результате которого образуются гаметы, или половые клетки (сперматозоиды или яйцеклетки). Ошибки в ходе мейоза могут стать причиной формирования гамет с неправильным числом хромосом. Одним из вариантов таких хромосомных ошибок является синдром Дауна, при котором плод наследует три копии 21-й хромосомы — так называемая трисомия 21.

Ошибки расхождения хромосом в ооцитах 1-го порядка — основная причина формирования врожденных дефектов и патологического прерывания беременности в человеческой популяции. Ко времени достижения женщиной возраста 35–40 лет вероятность зачатия плода с дефектным числом хромосом превышает 30%. Данное явление известно как материнский возрастной эффект, и хотя оно достаточно хорошо отражено в научной медицинской литературе, ученые находятся лишь в начале пути понимания ключевых механизмов, лежащих в основе данного процесса.

Точное хромосомное разделение в процессе мейоза зависит от специфического белкового скрепления, или сцепления, удерживающего вместе сестринские хроматиды, являющиеся идентичными копиями реплицированных хромосом. Последние данные из Дартмутского колледжа и других научно-исследовательских лабораторий свидетельствуют, что сила мейотического сцепления со временем ослабевает, способствуя развитию материнского возрастного эффекта.

Общепринятой является концепция, что в нормальных условиях мейотическое сцепление устанавливается единожды — в процессе ДНК-репликации в незрелых яйцеклетках. Это означает, что предпосылкой безошибочного разделения хромосом следует считать сохранение продолжительной (вплоть до наступления менопаузы) интактности мейотического сцепления, сформированного в фетальный период развития женского организма. Постепенное снижение силы сцепления по мере старения женского организма рассматривают в качестве фактора, способствующего возникновению феномена материнского возрастного эффекта.

Вместе с тем ученые из Дартмута и других исследовательских центров сосредоточили усилия на подтверждении возможности сохранения интактности исходного белкового сцепления в мейотических хромосомах, сформированного в фе-

тальных ооцитах, в течение хотя бы 5 лет — периода, менее продолжительного, чем 25-летний срок, предшествующий периоду резкого повышения риска дефектного расхождения хромосом.

Альтернативной версией является концепция, утверждающая, что сохранность мейотического сцепления — активный процесс, использующий специфическую программу «омоложения» для установки новых белковых сцеплений в течение продолжительного времени существования яйцеклеток до момента овуляции.

Авторы в 2003 г. установили, что плодовые мушки семейства *Drosophila* могут быть использованы в исследованиях с целью выяснения причины повышения частоты ошибок в процессе клеточного деления по мере старения яйцеклеток. В данном исследовании ученые исследовали гипотезу о наличии у ооцитов программы активного «омоложения» белкового сцепления. Авторы овладели техникой подавления белков сцепления в ооцитах плодовых мушек в период, следующий за формированием нормального мейотического сцепления после репликации ДНК и предшествующий моменту созревания яйцеклетки и овуляции. Полученные результаты свидетельствуют, что при подавлении таким образом специфических белковых «скрепок», сцепление разрушалось преждевременно и разделение хромосом происходило в момент мейотического деления.

В работе впервые продемонстрировано, что в нормальных физиологических условиях в ооцитах после мейотической ДНК-репликации формируется генерация новых белковых связей, установлено также, что данное обновление белковых «скрепок» играет ключевую роль в сохранении и поддержании мейотического сцепления в течение продолжительного периода.

Пока остается неясным, имеет ли место подобная программа «омоложения» мейотического сцепления в ооцитах у млекопитающих, вместе с тем, по мнению авторов, сложно представить, что при наличии указанного механизма у плодовых мушек, активно обеспечивающего целостность белкового сцепления в течение короткого периода (6 дней), подобная программа отсутствует у млекопитающих, нуждающихся в поддержании стабильности белкового сцепления в ооцитах в течение намного более продолжительного периода (месяцы и годы).

Происходящее в нормальных условиях обновление сцепления в ооцитах плодовых мушек является достаточным для обеспечения точного хромосомного деления. Однако при применении экспериментальных техник, способствующих форсированному старению яйцеклеток, сцепление разрушается преждевременно, до компенсаторного замещения новыми белковыми соединениями, с последующим нарушением процесса расхождения хромосом.

Полученные данные дают основание предполагать, что если подобный механизм обновления мейотического сцепления действует и в ооцитах человека, эффективность данного процесса может снижаться с возрастом. По мнению ученых, дефекты сцепления могут становиться более выраженными у женщин старшего возраста не столько вследствие разрушения изначально сформированных белковых связей, сколько из-за неспособности программы «омоложения» обеспечивать формирование новых белковых «скрепок» с интенсивностью, адекватно восполняющей их потери.

Дальнейшие исследования в данном направлении будут способствовать углублению понимания развития хромосомных дефектов у поздно рождающих женщин.

Dartmouth College (2014) Molecular mechanisms of birth defects among older women: Why older women can have babies with Down Syndrome. *ScienceDaily*, September 11 (www.sciencedaily.com/releases/2014/09/140911135440.htm)

Weng K.A., Jeffreys C.A., Bickel S.E. (2014) Rejuvenation of Meiotic Cohesion in Oocytes during Prophase I Is Required for Chiasma Maintenance and Accurate Chromosome Segregation. *PLoS Genet.*, 10(9): e1004607.

Ольга Федорова