

Л. Б. Бондаренко

Метаболічний синдром: епігенетичні фактори

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: метаболічний синдром, епігенетичні фактори, ДНК-фрагментація, псевдо Пельгер-Х'юїтт синдром

Останнє десятиріччя є часом бурхливого поширення та значного «омолодження» метаболічного синдрому (МС). Якщо ще 50 років тому даний патологічний стан асоціювався в основному з дорослими людьми, переважно середнього віку, то тепер значне занепокоєння медичної спільноти викликає швидке розповсюдження МС серед дітей і підлітків. Ситуація ускладнюється ще й тим, що не зважаючи на інтенсивні дослідження МС протягом останніх десятиріч, серед самих дослідників немає повної єдності у визначенні даного патологічного стану та його провідних діагностичних критеріїв (таблиця) [1].

До того ж, якщо ще в 2005 році більшість дослідників МС виходили з того, що наявність ожиріння, гіперліпідемії та інсулінорезистентності є першочерговими діагностичними критеріями для МС, то вже в 2009 році узагальнення накопичених нових результатів досліджень показало, що жодному з усіх вищезгаданих критеріальних показників не може бути наданий пріоритет. Станом на 2017 рік для діагностування МС достатньою є наявність будь-яких трьох із вищенаведених критеріїв (таблиця), і ожиріння не є обов'язковою ознакою [2].

Загалом на початку XXI століття уявлення більшості дослідників щодо процесів, залучених до розвитку МС, можна описати за допомогою такої схеми (рис. 1). Відповідно до неї для старту патологічних процесів однаково важливими є як зовнішні фактори (стиль життя, стреси), так і генетичні (спадковий фенотип і генотип).

З наведеної схеми стає очевидним, до яких тяжких наслідків може призвести МС і необхідність максимально ранньої його діагностики та початку фармакотерапії. На додаток до серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2 типу, людина з МС також більш схильна до інших захворювань, у тому числі, полікістозу яєчників, ожиріння печінки, утворення холестеринових жовчних каменів, астми, порушень сну і деяких форм раку, таких як рак молочної залози, підшлункової залози, товстої та прямої кишки, передміхурової залози [3, 4].

Незважаючи на великі зусилля, прикладені протягом останніх десятиліть з метою вивчення етіології МС, його основні чинники остаточно так і лишаються поки не з'ясованими. Перегляд критеріальних показників МС призвів до накопичення значного масиву принципово нових даних стосовно даного стану, що в свою чергу зумовило переосмислення ролі окремих факторів, які його зумовлюють.

Методичні підходи молекулярної біології та генетики, а також конкретні дані, що були одержані в ході реалізації декількох проектів з вивчення геному, змінили процес дослідження локалізації та ідентифікації генів, залучених до різних захворювань людини [5]. Інтерес до генетичної основи захворювань людини тривав десятиліттями, а останні повідомлення про відкриття генів, пов'язаних з тими чи іншими хворобами, вказують на те, що найближчим часом будуть розроблені експрес-тести для прогнозування здоров'я людини. Прогрес у боротьбі проти МС прискорюється також і наявністю загальної інформації щодо геномів людини, щурів, мишей та інших організмів.

Діагностичні критерії метаболічного синдрому [1]

Показник	Міжнародна федерація діабету (IDF)	Американська кардіологічна асоціація (AHA)	Національна програма з вивчення холестерину – панель лікування дорослих (NCEP-ATP)	Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)	Європейська група з вивчення інсулінорезистентності (EGIR)
Ожиріння	Індекс маси тіла > 30 кг/м ² чи специфічні щодо статі та національності межі ожирінності талії	Ожирінність талії для чоловіків > 40 дюймів (102 см), для жінок > 35 дюймів (87 см)	Ожирінність талії для чоловіків > 40 дюймів (102 см), для жінок > 35 дюймів (87 см)	Співвідношення окружностей талії/стегон > 0,9 у чоловіків та > 0,85 у жінок чи індекс маси тіла > 30 кг/м ²	Ожирінність талії для чоловіків > 94 см, для жінок > 80 см
Підвищений рівень тригліцеридів	Тригліцериди > 150 мг/дл чи специфічне лікування цієї ліпідної аномалії	Тригліцериди (натщесерце) > 150 мг/дл чи специфічне лікування цієї ліпідної аномалії	Тригліцериди > 150 мг/дл чи специфічне лікування цієї ліпідної аномалії	Тригліцериди > 150 мг/дл	Тригліцериди > 177 мг/дл
Знижений вміст ліпопротеїнів високої щільності	Ліпопротеїни високої щільності < 40 мг/дл у чоловіків та < 50 мг/дл у жінок чи специфічне лікування цієї ліпідної аномалії	Ліпопротеїни високої щільності < 40 мг/дл у чоловіків та < 50 мг/дл у жінок чи специфічне лікування цієї ліпідної аномалії	Ліпопротеїни високої щільності < 40 мг/дл у чоловіків та < 50 мг/дл у жінок чи специфічне лікування цієї ліпідної аномалії	Ліпопротеїни високої щільності < 35 мг/дл у чоловіків та < 39 мг/дл у жінок	Ліпопротеїни високої щільності < 39 мг/дл
Гіпертензія	Систолічний тиск крові > 130 чи діастолічний тиск крові > 85 мм ртутного столба чи лікування раніше діагностованої гіпертензії	Тиск крові > 130/85 мм ртутного столба чи прийом засобів від гіпертензії	Систолічний тиск крові > 130 чи діастолічний тиск крові > 85 мм ртутного столба чи прийом засобів від гіпертензії	> 140/90 мм ртутного столба	> 140/90 мм ртутного столба чи прийом засобів від гіпертензії
Гіперглікемія	Уміст глюкози в плазмі крові (натщесерце) > 100 мг/дл чи раніше діагностований діабет 2 типу	Уміст глюкози в плазмі крові (натщесерце) > 100 мг/дл чи прийом гіпоглікемічних засобів	Уміст глюкози в плазмі крові (натщесерце) > 100 мг/дл чи прийом гіпоглікемічних засобів	Наявність інсулінорезистентності	Наявність інсулінорезистентності (Інсулін плазми > 75-й процентиль)
інші				Альбумін у сечі > 20 мкг/хв чи співвідношення альбумін/креатинін > 30 мг/г	



Рис. 1. Процеси, залучені до розвитку метаболічного синдрому [1]

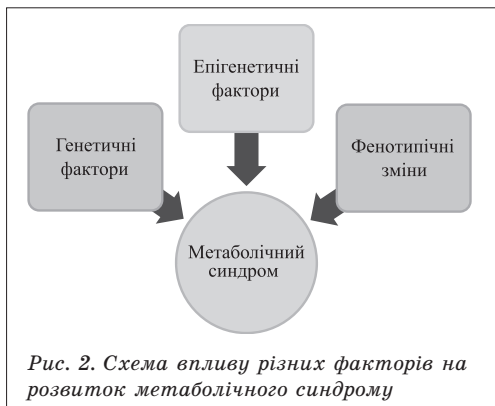
Проте знайти домінуючі гени для полігенних патологій, таких як МС, дуже важко [6]. Сподівання на те, що з'ясування детальних геномів людини, щура та миші дозволить остаточно виявити причини виникнення більшості захворювань виявились марними. Очевидно, що за умов мультисимптомних патологій не так легко знайти одну визначальну причину. Стало зрозумілим, що сумація численних невеликих змін, а не окремі великі зрушення, ймовірно, відіграють суттєву роль у запуску МС. Ці зміни можуть бути пов'язані з паралельними чи послідовними зрушеннями на рівні генів та білків, і тим самим, сприяти розвитку хвороби.

Наукова спільнота прийшла до усвідомлення того факту, що всі фенотипічні зміни в ході розвитку МС не можуть бути пояснені лише змінами в послідовності ДНК. Накопичено багато доказів того, що у певні моменти розвитку організму складні взаємодії між різними

групами генів та різними факторами навколишнього середовища можуть відігравати важливу роль у визначенні ризику індивідуума щодо МС [7].

У таких випадках важливу роль, крім генів, відіграють фактори навколишнього середовища, такі як стрес, зниження фізичної активності (наприклад, загальний життєвий стиль), ендокринні розлади тощо. Помилковою слід вважати концепцію, що лише послідовність ДНК і мутації в цій послідовності є відповідальними за еволюційні зміни та розвиток захворювань. У ході досліджень останніх років стало зрозумілим, що у виникненні та розвитку патологій беруть участь і раніше не встановлені додаткові механізми.

До розвитку МС вочевидь залучені нещодавно виявлені і тому ще серйозно не досліджувані епігенетичні фактори та механізми (рис. 2). Як приклад значення епігенетичних факторів можна навести різні прояви адаптації організму до навколишнього середовища,



особливо, якщо існує епігенетичне трансгенераційне успадкування [8, 9]. Взаємодії ген-ген та ген-навколишнє середовище є важливими процесами ініціювання окремих симптомів МС та їхнього прогресування. Нещодавні дослідження показали, що епігенетичні механізми, включаючи метилювання ДНК, модифікацію та ремоделювання хроматину, регулювання міРНК та різноманітну активність некодованих РНК, можуть призвести до більшості випадків розвитку МС. Проте епігенетичні процеси не лише беруть участь у патогенезі захворювань. Вони також необхідні для нормального росту та розвитку організмів.

Ряд авторів запропонував визначення епігенетичних факторів як молекулярних факторів і процесів, які є мітотично стабільними та регулюють експресію геному незалежно від послідовності ДНК [8, 10]. При цьому не слід забувати, що епігенетичні процеси не тільки беруть участь у патогенезі захворювань, але й також мають важливе значення для нормального росту та розвитку організму.

Було продемонстровано, що введення антисенсової кДНК рецептора ангіотензину II типу за допомогою ретровірусно-опосередкованої системи доставки молодим щурам запобігає розвитку артеріальної гіпертензії в дорослих тварин [11]. Цей захист був переданий у спадок наступним поколінням щурів внаслідок його геномної інтеграції. Іншим прикладом того, що зниження артеріального тиску, спричинене екзогенними маніпуляціями (рання антигіпертензивна терапія щурів каптопри-

лом), може бути успадковане наступним поколінням, є результати досліджень J. Wu та K. Berecek [12].

K. Lindpaintner [13] припустив, що «конформаційні зміни через змінене нейрогуморальне середовище» або «хімічні модифікації, такі як різні схеми метилювання ДНК» можуть бути механізмом реалізації такого успадкування.

Згодом дві британські дослідницькі групи повідомили про те, що гіпертонія, індукована в потомства щурів за допомогою рестрикції материнського протеїну, може бути передана наступним поколінням [14, 15]. Те саме стосується й гіпертонії, викликаной в потомства шляхом обмеження поживних речовин у материнському організмі, яка також передається тваринам F3 покоління [16]. Підвищення кров'яного тиску, що спостерігається в поколіннях F2 або F3, зазвичай виражено в самців, ніж у самиць потомства, і збільшується, коли щурам додають інші стимулятори, такі як раціон з високим вмістом жиру [15]. Основним патофізіологічним механізмом подібних ефектів трансгенераційного програмування може бути ендотеліальна дисфункція [14, 16] унаслідок зменшення утворення NO та посилення продукції супероксиду [16].

Останнім часом нові аспекти епігенетичного трансгенераційного успадкування були досліджені іншими авторами [9, 17]. Це успадкування визначалося ними як «передача зародків епігенетичної інформації між поколіннями за відсутності прямого впливу навколишнього середовища або генетичних маніпуляцій» [9, 18]. Дослідження [19] показали, що стрес у матері або кумулятивний ефект повторюваних стресів впливають на ризик передчасних пологів та погане здоров'я потомства протягом трьох поколінь. Було продемонстровано, що пренатальний стрес здатний програмувати розвиток мозку плода, функціонування гіпоталамо-гіпофізарної вісі та стан психічного здоров'я [20, 21]. Молекулярні механізми стресу в ранньому житті та вплив глюкокортикоїдів можуть передбачати епігенетичні зміни, в основному, шляхом метилювання глюкокортикоїдних рецепторів [22]. Окрім

власне стану стресу, стресорні фактори харчування (наприклад, високий вміст солі, жиру, різних хімічних речовин типу консервантів тощо) також можуть сприяти епігенетичному трансгенераційному успадкуванню та ненормальному розвитку нового організму, а отже й розвитку хвороби [23, 24]. Dunn і Vale встановили, що існує епігенетичний трансгенераційний вплив раціону з високим вмістом жиру, що реалізувався в збільшенні розмірів тіла та зменшенні чутливості до інсуліну в потомства, який зберігався протягом двох поколінь як по лінії матері, так і по лінії батька. Автори висунули гіпотезу, що до цього епігенетичного програмування можуть бути залучені імпринтні гени [25].

Згідно з «гіпотезою програмування», порушення внутрішньоматкового середовища факторами навколишнього середовища позбавляє плід можливості оптимального розвитку, що призводить до виникнення серцево-судинних ускладнень у більш пізньому житті [26–29]. Дослідження щодо конкретних механізмів реалізації таких впливів показали, що епігенетичні зміни були тканинозалежними, а погіршення внутрішньотробного середовища і дієти впливали на метилювання гістонів та експресію лізи-

нових метилтрансфераз у клітинах ендотелію судин і гладких м'язів [30].

Проте така гіпотеза щодо програмування плода все ще виглядає досить суперечливо стосовно причин та механізмів, які лежать в основі хвороби дорослої людини.

Загальна схема передбачає зміни внутрішньоматкового стану матері, що призводить до ремоделювання тканин у плода та порушення фізіологічних функцій (рис. 3). Наприклад, зміни в харчуванні матері (недоїдання або надмірне харчування) призводять до ненормального живлення плода, що прямо чи опосередковано впливає на ріст і дозрівання різних органів [31].

Гіпотеза «економного» фенотипу припускає, що погане харчування людини в ранньому житті призводить до МС та серцево-судинних захворювань [32, 33]. Детальні дослідження показали, що епігенетичні зміни були тканиноспецифічними.

Результати, одержані в дослідях на щурах, добре корелюють з ситуацією в людини [34]. Одним з найцитованих прикладів наслідків недоїдання матерів є дані дослідження так званого «голландського голоду» [35, 36]. В осіб, що народились від матерів, які знаходились

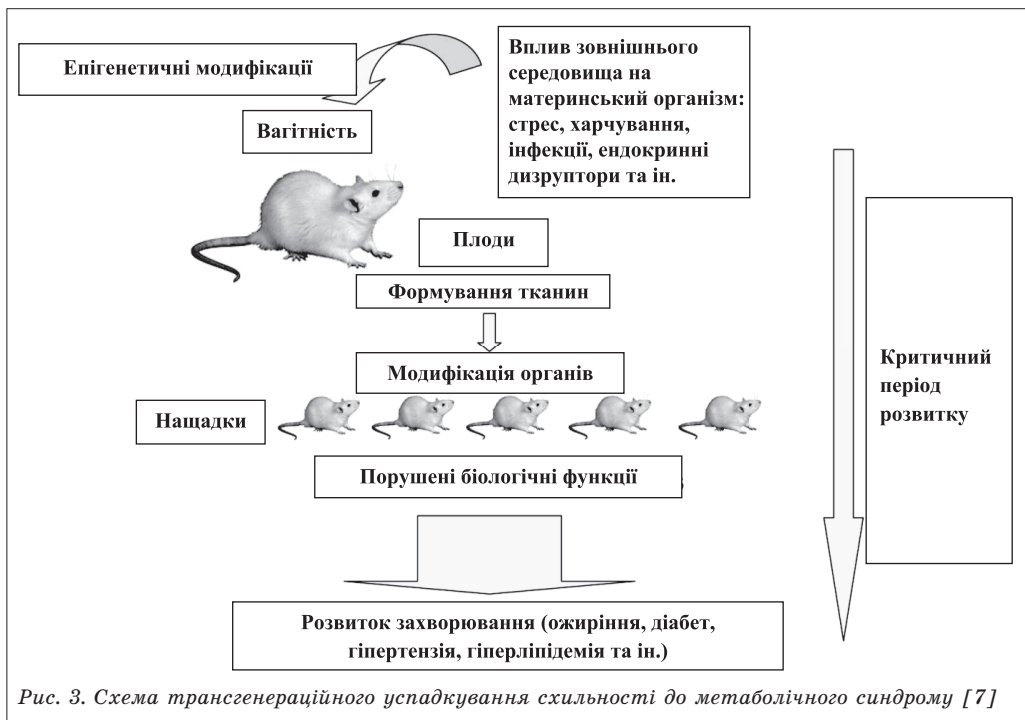


Рис. 3. Схема трансгенераційного успадкування схильності до метаболічного синдрому [7]

під впливом голоду в 1944–1945 роках, були знижені рівні метилювання ДНК імпринтного гена *Igf2* порівняно з їхніми братами-сестрами, народженими за нормальних умов. У цих дітей у подальшому житті було продемонстровано більш високий рівень хронічних соматичних захворювань, таких як ожиріння [37], непереносимість глюкози [38], гіпертензія [39] та інші. Було продемонстровано, що терміни недоїдання в процесі розвитку плода визначають величину порушень метаболічного та серцево-судинного фенотипу дитини.

Інша ситуація виникла за умов застосування моделі надмірного харчування під час вагітності. У щурів материнська дієта з високим вмістом жиру (HFD) підвищує масу тіла та рівень інсуліну плазми, рівень глюкози та тригліцеридів [40]. Крім того, дієта з високим вмістом жиру змінює якість молока, у якому рівень білка, холестерину та тригліцеридів був підвищений [41], так само, як і концентрація лептину [42], що вказує на можливі шляхи впливу на нащадків і виникнення в них ожиріння. Подібні ефекти можна побачити й у досліді на мишах [25, 43]. С. Gallou-Kabani та співавт. [44] годували вагітних мишей раціоном з високим вмістом жиру протягом 2 тижнів з моменту настання вагітності. Вони виявили, що цей режим харчування викликав дерегуляцію імпринтованих генів, серед яких особливо важливим був *Igf2r*. Таким чином, як материнське ожиріння, так і недоїдання здатні зумовлювати розвиток МС у потомства.

Загалом було показано, що взаємодії генів та факторів зовнішнього середовища (наприклад, поживних речовин і генетичного фону) можуть мати суттєвий вплив на розвиток МС. Проте очевидно, що ми тільки на початку розуміння масштабів внеску епігенетики в розвиток захворювань людини, включаючи МС. Нещодавні дослідження показали, що такі епігенетичні механізми, як метилювання ДНК, модифікації та ремодельовання хроматину, регуляція функціонування міРНК і некодуючих РНК, також можуть бути причиною більшості випадків ініціювання розвитку МС [8, 9, 18, 35, 36].

Ця гіпотеза знайшла своє підтвердження й у наших власних дослідженнях [45] щодо впливу МС на процеси фрагментації ДНК та стабільність хроматину в різному віці (рис. 4). В експериментах розвиток МС супроводжувався інтенсифікацією фрагментації нуклерної ДНК. Фрагментація ДНК у гепатоцитах дорослих і пубертатних щурів за умов експериментального МС була значно інтенсивнішою, ніж у контрольних групах. У групі дорослих тварин з МС було виявлено 9 фракцій низькомолекулярних фрагментів ДНК (20–250 п.О.), тоді як у контролі – лише 2. У пубертатних щурів відповідні зміни були ще більшими: 13 фракцій низькомолекулярних фрагментів ДНК у разі МС проти 1 у контролі.

Зміни структури будь-яких внутрішньоклітинних макромолекул (ДНК, РНК,

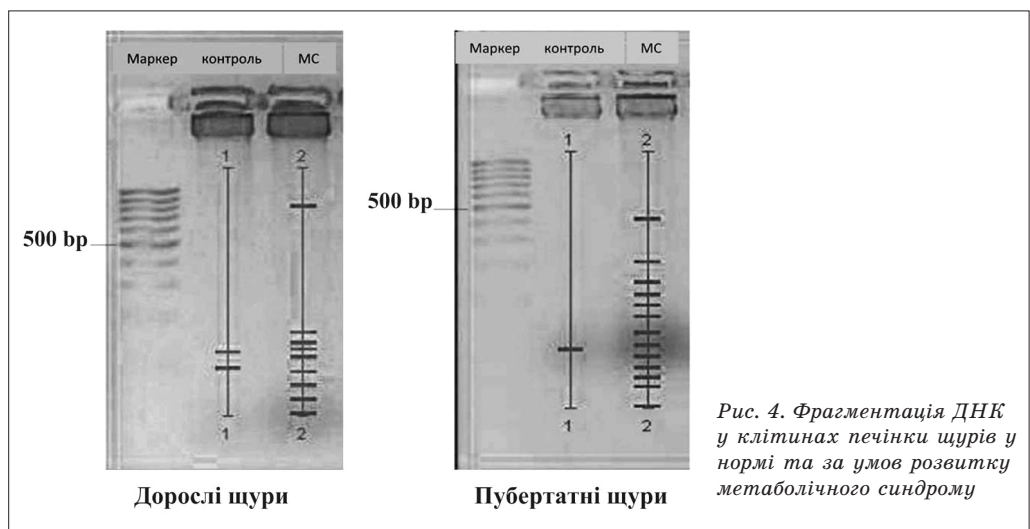


Рис. 4. Фрагментація ДНК у клітинах печінки щурів у нормі та за умов розвитку метаболічного синдрому

білків, ліпідів), опосередковані МС, можуть відігравати ключову роль, викликаючи пошкодження та смерть клітин. Існує чіткий зв'язок між порушеннями структури ДНК і низкою показників, що характеризують розвиток МС [46]. Оскільки швидкість і характер розвитку фрагментації ДНК є одним з маркерів розвитку апоптозу клітин [47], такі дані можуть вказувати на стимуляцію апоптотичних процесів у пубертатних і дорослих щурів з МС.

Це припущення підтверджується нашими даними щодо наявності клітин з псевдо Пельгер-Х'юїтт синдромом (ППХС) у мазках крові пубертатних і дорослих щурів з МС [45], оскільки такі порушення структури хроматину пов'язані зі стимуляцією апоптотичних процесів [48]. Мікроскопічне дослідження мазків крові дозволило засвідчити розвиток ППХС у щурів з МС. У дорослих щурів з МС ППХС клітини становили до $(25,08 \pm 0,85)$ % від загальної кількості нейтрофілів, тоді як у пубертатних тварин з МС їхня кількість була $(3,67 \pm 0,45)$ % від загальної кількості нейтрофілів (рис. 5). У дорослих щурів контрольної групи ППХС клітини становили до $(0,25 \pm 0,11)$ % від загальної кількості нейтрофілів, тоді як у пубертатних тварин вони взагалі були відсутні.

Присутність ППХС у крові дорослих і пубертатних щурів з МС вказує на можливі серйозні опосередковані МС зміни структури та функції хроматину ядра [48], раніше зареєстровані також у хворих на цукровий діабет [49]. Дані дослідження

добре узгоджуються з результатами інших авторів щодо змін гематологічних показників у людини з МС [50, 51].

Висновки

Зростаюча глобальна проблема МС вимагає пошуку нових стратегій для виявлення осіб та груп населення, які найбільше ризикують. Навіть після декількох десятиліть інтенсивних досліджень етіологія окремих симптомів МС усе ще є недостатньо добре відомою. Проблема полягає ще й у тому, щоб вказати єдиний універсальний патофізіологічний маркер для всіх симптомів МС, який може бути використаний для швидкого діагностування. Основним ускладненням є та обставина, що всі ці симптоми є полігенними ознаками з мультифакторною етіологією, що включає взаємодії генів, ген-середовище та епігенетичні фактори. Знання молекулярних механізмів, за допомогою яких ранні дрібні стимули з оточуючого середовища модифікують експресію генетичної інформації, можуть бути ключовими для розуміння змін фенотипу в дорослому віці. Ці зміни можуть бути пов'язані з модифікаціями на рівні генів, білків тощо, і таким чином сприяти розвитку захворювання. Останнім часом було чітко визнано, що епігенетичні впливи є дуже важливими у формуванні фенотипів і що ці ефекти можуть бути за певних умов передані наступним поколінням через трансформацію в тому випадку, коли зовнішні фактори сприяють постійним змінам епігеному гамет.

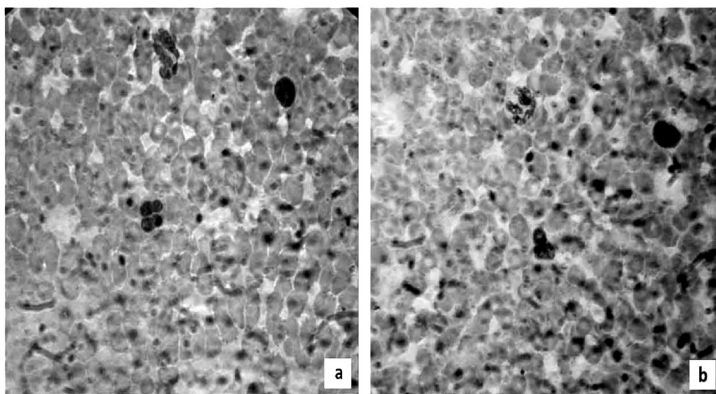


Рис. 5. Клітини з псевдо Пельгер-Х'юїтт синдромом у мазках крові дорослих (а) та пубертатних (б) щурів з метаболічним синдромом

1. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the west virginian population / K. Srikanthan, A. Feyh, Y. Visweshwar [et al.] // International Journal of Medical Sciences. – 2016. – V. 13, № 1. – P. 25–38. doi: 10.7150/ijms.13800
2. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy [et al.] // Circulation. – 2009. – V. 120, № 16. – P. 1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
3. American Heart A, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition / S. M. Grundy, H. B. Jr. Brewer, J. I. Cleeman [et al.] // Circulation. – 2004. – V. 109. – P. 433–438.
4. Metabolic syndrome is associated with increased breast cancer risk: a systematic review with meta-analysis / R. Bhandari, G. A. Kelley, T. A. Hartley, I. R. Rockett // International journal of breast cancer. – 2014. – V. 2014. – P. 189–384.
5. Altshuler D. Genetic mapping in human disease / D. Altshuler, M. J. Daly, E. S. // Science. – 2008. – V. 322. – P. 881–888.
6. Glazier A. M. Finding genes that underlie complex traits / A. M. Glazier, J. H. Nadeau, T. J. Aitman // Science. – V. 298. – P. 2345–2349.
7. Kuneš J. The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension / J. Kuneš, J. Zicha // Physiol Res. – 2009. – V. 58 (Suppl 2). – P. S33–S41.
8. Skinner M. K. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology / M. K. Skinner, M. Manikkam, C. Guerrero-Bosagna // Trends Endocrinol Metab. – 2010. – V. 21. – P. 214–222.
9. Skinner M. K. Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance / M. K. Skinner // BMC Med. – 2014. – V. 12. – P. 153.
10. Ordovas J. M. Epigenetics and cardiovascular disease / J. M. Ordovas, C. E. Smith // Nat Rev Cardiol. – 2010. – V. 7. – P. 510–519.
11. Permanent cardiovascular protection from hypertension by the AT1 receptor antisense gene therapy in hypertensive rat offspring / P. Y. Reaves, C. H. Gelband, H. Wang [et al.] // Circ Res. – 1999. – V. 85. – P. e44–e50.
12. Wu J. N. Prevention of genetic hypertension by early treatment of spontaneously hypertensive rats with the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril / J. N. Wu, K. H. Berecek // Hypertension. – 1993. – V. 22. – P. 139–146.
13. Lindpaintner K. Blood pressure and heredity. Is it all in the genes, or not? / K. Lindpaintner // Hypertension. – 1993. – V. 22. – P. 147–149.
14. Torrens C. Transmission of raised blood pressure and endothelial dysfunction to the F2 generation induced by maternal protein restriction in the F0, in the absence of dietary challenge in the F1 generation / C. Torrens, L. Poston, M. A. Hanson // Br J. Nutr. – 2008. – V. 100. – P. 760–766.
15. Harrison M. Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy / M. Harrison, S. C. Langley-Evans // Br J. Nutr. – 2009. – V. 101. – P. 1020–1030.
16. Implications of maternal nutrient restriction in transgenerational programming of hypertension and endothelial dysfunction across F1–F3 offspring? / B. F. Ponzio, M. H. Carvalho, Z. B. Fortes [et al.] // Life Sci. – 2012. – V. 90. – P. 571–577.
17. Nilsson E. E. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease susceptibility / E. E. Nilsson, M. K. Skinner // Transl Res. – 2015. – V. 165. – P. 12–17.
18. Skinner M. K. Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability / M. K. Skinner // Epigenetics. – 2011. – V. 6. – P. 838–842.
19. Yao B. Unlocking epigenetic codes in neurogenesis / B. Yao, P. Jin // Genes Dev. – 2014. – V. 28. – P. 1253–1271.
20. Cottrell E. C. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease / E. C. Cottrell, J. R. Seckl // Front Behav Neurosci. – 2009. – V. 3. – P. 19.
21. Early determinants of mental health / K. Raikkonen, A. K. Pesonen, T. J. Roseboom [et al.] // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2012. – V. 26. – P. 599–611.
22. Self-reported depression and anxiety after prenatal famine exposure: mediation by cardio-metabolic pathology? // S. R. De Rooij, R. C. Painter, D. I. Phillips [et al.] // J. Dev Orig Health Dis. – 2011. – V. 2. – P. 136–143.
23. Dunn G. A. Maternal high-fat diet effects on third-generation female body size via the paternal lineage / G. A. Dunn, T. L. Bale // Endocrinology. – 2011. – V. 152. – P. 2228–2236.
24. Waterland R. A. Epigenetic mechanisms affecting regulation of energy balance: many questions, few answers / R. A. Waterland // Annu Rev Nutr. – 2014. – V. 34. – P. 337–355.
25. Dunn G. A. Maternal high-fat diet promotes body length increases and insulin insensitivity in second-generation mice / G. A. Dunn, T. L. Bale // Endocrinology. – 2009. – V. 150. – P. 4999–5009.
26. Barker D. J. Low birth weight and hypertension / G. A. Dunn, T. L. Bale // BMJ. – 1988. – V. 297. – P. 134–135.
27. Huxley R. R. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature / R. R. Huxley, A. W. Shiell, C. M. Law // J. Hypertens. – 2000. – V. 18. – P. 815–831.

28. De Boo H. A. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis / H. A. De Boo, J. E. Harding // Aust NZ J. Obstet Gynaecol. – 2006. – V. 46. – P. 4–14.
29. Eriksson J. G. Early growth, and coronary heart disease and type 2 diabetes: experiences from the Helsinki Birth Cohort Studies / J. G. Eriksson // Int J. Obes (Lond). – 2006. – V. 30. – P. 18–22.
30. Prenatal exposure to apoE deficiency and postnatal hypercholesterolemia are associated with altered cell-specific lysine methyltransferase and histone methylation patterns in the vasculature / F. E. Alkemade, P. Van Vliet, P. Henneman [et al.] // Am J. Pathol. – 2010. – V. 176. – P. 542–548.
31. Kuneš J. The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension / J. Kuneš, J. Zicha // Physiol Res. – 2009. – V. 58 (Suppl 2). – P. S33–S41.
32. Brons The thrifty phenotype hypothesis revisited / A. A. Vaag, L. G. Grunnet, G. P. Arora, C. // Diabetologia. – 2012. – V. 55. – P. 2085–2088.
33. Hales C. N. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis / C. N. Hales, D. J. Barker // Int J. Epidemiol. – 2013. – V. 42. – P. 1215–1222.
34. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero / C. Bertram, A. R. Trowern, N. Copin [et al.] // Endocrinology. – 2001. – V. 142. – P. 2841–2853.
35. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism / E. W. Tobi, J. J. Goeman, R. Monajemi [et al.] // Nat Commun. – 2014. – V. 5. – P. 5592.
36. Prenatal famine and genetic variation are independently and additively associated with DNA methylation at regulatory loci within IGF2/H19 / E. W. Tobi, P. E. Slagboom, J. Van Dongen [et al.] // PLoS One. – 2012. – V. 7. – P. e37933
37. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally / A. C. Ravelli, J. H. Van der Meulen, C. Osmond [et al.] // Am J Clin Nutr. – 1999. – V. 70. – P. 811–816.
38. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine / A. C. Ravelli, J. H. Van der Meulen, C. Osmond [et al.] // Lancet. – 1998. – V. 351. – P. 173–177.
39. Blood pressure in adults after prenatal exposure to famine / T. J. Roseboom, J. H. Van der Meulen, A. C. Ravelli [et al.] // J. Hypertens. – 1999. – V. 17. – P. 325–330.
40. Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood / M. Srinivasan, S. D. Katewa, A. Palaniyappan [et al.] // Am J. Physiol Endocrinol Metab. – 2006. – V. 291. – P. E792–E799.
41. Maternal high-fat diet induces obesity and adrenal and thyroid dysfunction in male rat offspring at weaning / J. G. Franco, T. P. Fernandes, C. P. Rocha [et al.] // J. Physiol. – 2012. – V. 590. – P. 5503–5518.
42. Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptin sensitivity and obesity / B. Sun, R. H. Purcell, C. E. Terrillion [et al.] // Diabetes. – 2012. – V. 61. – P. 2833–2841.
43. Maternal high-fat feeding during pregnancy and lactation predisposes mouse offspring to molecular insulin resistance and fatty liver / N. G. Ashino, K. N. Saito, F. D. Souza [et al.] // J. Nutr Biochem. – 2012. – V. 23. – P. 341–348.
44. Sex- and diet-specific changes of imprinted gene expression and DNA methylation in mouse placenta under a high-fat diet / C. Gallou-Kabani, A. Gabory, J. Tost [et al.] // PLoS One. – 2010. – V. 5. – P. 14398.
45. Specificity of metabolic syndrome model reproduction at pubertal and adult male rats / L. Bondarenko, T. Karatzuba, G. Shayakhmetova [et al.] // Rom J. Diabetes Nutr Metab Dis. – 2015. – № 22, V. 3. – P. 251–260.
46. Erol A. Systemic DNA damage response and metabolic syndrome as a premalignant state / A. Erol // Curr Mol Med. – 2010. – V. 10. – P. 321–334.
47. Wang X. Induction of cytochrome P450 2E1 increases hepatotoxicity caused by Fas agonistic Jo2 antibody in mice / X. Wang, Y. Lu, A. I. Cederbaum // Hepatology. – 2005. – V. 42. – P. 400–410.
48. Historical perspectives and clinical implications of the Pelger-Huet cell / J. M. Cunningham, M. M. Patnaik, D. E. Hammerschmidt, G. M. Vercellotti // Am Journal Hematol. – 2009. – V. 84. – P. 116–119.
49. Gingold N. Another family with the “Pelger-Huet” anomaly associated with familial diabetes. Study including 4 generations. (Preliminary note) / N. Gingold, T. Papahagi, J. Gottlieb // Stud Cernet Med Interna. – 1965. – V. 40. – P. 287–293.
50. The effects of a high-fat and high-energy diet on the hepatic expression of CYP3A in developing female rats / S. Ni, X. Wang, J. Wang [et al.] // Xenobiotica. – 2012. – V. 42. – P. 587–595
51. Bulava S. V. Hemorheological profile with metabolic disorders / S. V. Bulava, A. V. Zamyshlyayev // Yaroslavl Pedagogical Bulletin. – 2012. – V. 4. – P. 161–164.

Л. Б. Бондаренко

Метаболічний синдром: епігенетичні фактори

Огляд літератури узагальнює інформацію щодо критеріїв діагностики та факторів, що зумовлюють розвиток метаболічного синдрому (МС). Зростаюча глобальна проблема МС вимагає пошуку нових стратегій для виявлення осіб та груп населення, які найбільше ризикують. Навіть після декількох десятиліть інтенсивних досліджень етіологія окремих симптомів МС усе ще недостатньо добре

відома. Проблема полягає ще й у тому, щоб вказати єдиний універсальний патофізіологічний маркер для всіх симптомів МС, який може бути використаний для швидкої діагностики. Основним ускладненням є та обставина, що всі ці симптоми є полігенними ознаками з мультифакторною етіологією, що включає взаємодії генів, ген-середовище та епігенетичні фактори. Знання молекулярних механізмів, за допомогою яких ранні дрібні стимули з оточуючого середовища модифікують експресію генетичної інформації, можуть бути ключовими для розуміння змін фенотипу в дорослому віці. Ці зміни можуть бути пов'язані з модифікаціями на рівні генів, білків тощо й таким чином сприяти розвитку захворювання. Останнім часом було чітко визнано, що епігенетичні впливи є дуже важливими у формуванні фенотипів і що ці ефекти можуть бути за певних умов передані наступним поколінням через трансформацію в тому випадку, коли зовнішні фактори сприяють постійним змінам епігеному гамет. Наведено результати власних досліджень низки показників щодо впливу епігенетичних факторів на розвиток МС у різному віці.

Ключові слова: метаболічний синдром, епігенетичні фактори, ДНК-фрагментація, псевдо Пельгер-Х'юїтт синдром

Л. Б. Бондаренко

Метаболический синдром: эпигенетические факторы

Обзор литературы обобщает информацию о критериях диагностики и факторах, которые обуславливают развитие метаболического синдрома (МС). Растущая глобальная проблема МС требует поиска новых стратегий для выявления лиц и групп населения, которые больше всего подвержены риску. Даже после нескольких десятилетий интенсивных исследований этиология отдельных симптомов МС все еще недостаточно хорошо известна. Проблема заключается еще и в том, чтобы указать единственный универсальный патофизиологический маркер для всех симптомов МС, который может быть использован для быстрой диагностики. Основным осложнением является то обстоятельство, что все эти симптомы являются полигенными признаками с мультифакторной этиологией, включающей взаимодействия самих генов, ген-среду и эпигенетические факторы. Знание молекулярных механизмов, с помощью которых ранние мелкие стимулы из окружающей среды модифицируют экспрессию генетической информации, может быть ключевым для понимания изменений фенотипа во взрослом возрасте. Эти изменения, возможно, связаны с модификациями на уровне генов, белков и т. д., и таким образом способствуют развитию заболевания. В последнее время было четко признано, что эпигенетические влияния очень важны в формировании фенотипов, и эти эффекты могут быть при определенных условиях переданы следующим поколениям через трансформацию в том случае, когда внешние факторы способствуют постоянным изменениям эпигенома гамет. Приведены результаты собственных исследований ряда показателей, характеризующих воздействия эпигенетических факторов на развитие МС в разном возрасте.

Ключевые слова: метаболічний синдром, епігенетические факторы, ДНК-фрагментация, псевдо Пельгера-Хьюитт синдром

L. B. Bondarenko

Metabolic syndrome: epigenetic factors

The review summarizes information on diagnostic criteria and factors causing the development of metabolic syndrome (MS). The growing global problem of MS requires the search for new strategies to identify individuals and groups most at risk. Even after several decades of intense studies, the etiology of individual symptoms of MS is still not well clear. The problem is also to establish a single unique pathophysiological marker for all MS symptoms that can be used for rapid diagnosis. The main complication is that all these symptoms are polygenic with multifactorial etiology, which includes gene-gene and gene-environment interactions, as soon as epigenetic factors. Knowledge of molecular mechanisms by which early small stimuli from the environment modify the genetic information expression could be the key to understanding the mechanisms that lead to phenotype changes in adulthood. These changes may be related to modifications at the level of genes, proteins, etc., and thus contribute to the development of the disease. Recently, it has been clearly recognized that epigenetic influences are very important for phenotypes formation and that these effects can be inherited by subsequent generations through transformations in case of constant external press on gametes epigenome. There are presented the results of own studies of some indices characterizing the epigenetic factors influence on the MS development at different age groups.

Key words: metabolic syndrome, epigenetic factors, DNA fragmentation, pseudo Pelger-Hewitt syndrome

Надійшла: 23 червня 2017 р.

Контактна особа: Бондаренко Лариса Борисівна, доктор біологічних наук, відділ токсикології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потье, м. Київ, 03057.
Тел.: + 38 0 44 457 78 65. Електронна пошта: larabon04@yahoo.com