

О. Г. Забуга, Н. Г. Ахаладзе, А. М. Вайсерман

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины, Украина, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67;
e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

Известно, что неполноценное питание во время внутриутробного развития может способствовать повышенной склонности к хроническим заболеваниям во взрослом возрасте. В современной литературе это явление называется метаболическим программированием (nutritional programming) возрастной патологии. Предполагается, что качественный или количественный дефицит определенных компонентов питания во время раннего развития может приводить к возникновению адаптаций, способствующих увеличению выживаемости в пренатальном и в раннем постнатальном периодах онтогенеза. Однако следствием подобных адаптивных изменений может также являться возникновение разных патологических проявлений на поздних этапах жизни. В исследованиях последних лет показано, что одним из важнейших механизмов, участвующих в реализации подобных адаптаций, является эпигенетическая регуляция активности генов. В обзоре рассмотрены экспериментальные доказательства того, что процессы, возникающие вследствие количественно или качественно неполноценного питания на ранних стадиях развития, играют важную роль в последующей жизни индивида и могут в значительной степени влиять на его склонность к тем или иным возрастзависимым заболеваниям, а также на его продолжительность жизни.

Ключевые слова: ограничение питания, метаболическое программирование, эпигенетические механизмы, продолжительность жизни

Ограничение энергетической ценности питания (ОЭЦП), как известно, является одним из наиболее эффективных средств замедления старения, а также увеличения продолжительности жизни у разных экспериментальных животных. У приматов умеренное ОЭЦП предупреждает абдоминальное ожирение, диабет, гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания [48]. Получены и отдельные свидетельства эффективности применения ОЭЦП у людей [1, 34]. Однако многие экспериментальные и эпидемиологические исследования, осуществленные в последние годы, демонстрируют, что неполноценное питание во время внутриутробного развития млекопитающих, в том

числе и человека, может приводить к увеличению риска возникновения разных патологий на поздних этапах жизни [2, 8, 10, 11, 20]. В современной литературе это явление называется метаболическим/пищевым программированием (nutritional programming) хронической патологии. Изучение механизмов, определяющих метаболическое программирование, осуществлено на многих модельных организмах [37]. Долговременное наблюдение за животными после воздействия внутриутробного недоедания обычно позволяет обнаружить изменения в структурах основных органов, таких как почки и поджелудочная железа.

Причинно-следственные связи перестройки тканей и органов, вызванной процессом программирования в раннем онтогенезе, с заболеваниями позднего возраста изучены достаточно подробно. Однако конкретные молекулярные механизмы, определяющие эти ассоциации, выяснены недостаточно. В представленном обзоре описаны результаты экспериментальных исследований, которые помогают выявить не только механизмы непосредственной реакции на ограничение рациона (ОР) во время развития, но и дальнейшие пути развития хронических патологий вследствие метаболического программирования.

Исследование влияния голодания в раннем онтогенезе на жизнеспособность и продолжительность жизни экспериментальных животных

Большинство экспериментальных исследований, посвященных изучению пищевого программирования, осуществлено на мелких видах животных (крысах, мышах, морских свинках), поскольку они имеют короткий срок беременности и небольшую продолжительность жизни, а также относительно хорошо изученный геном. Небольшое количество

подобных экспериментов осуществлено на овцах и низших приматах [48].

В первых исследованиях механизмов метаболического программирования на животных моделях были предприняты попытки воспроизведения наиболее изученных к тому времени эпидемиологических ассоциаций. Например, использовали вмешательства, которые провоцировали снижение массы тела при рождении: ограничение питания матери или перевязку маточных артерий для устранения поступления питательных веществ к эмбриону [66]. В некоторых исследованиях практиковали инъекции синтетических глюкокортикоидов беременным особям [14]. Более специфические экспериментальные подходы были сосредоточены на манипуляции отдельными компонентами материнской диеты, например, в ней ограничивали количество микроэлементов (в том числе железа, цинка, натрия и кальция), а во многих исследованиях сокращали потребление белков [24, 49]. В последующих разделах представлены результаты подобных исследований, осуществленных, главным образом, на грызунах.

Долговременные метаболические последствия неполноценного питания в раннем онтогенезе

Животные, которые внутриутробно голодали, обычно имели сниженную массу тела при рождении. В ряде случаев, однако, ограничение белка в рационе беременных крыс не замедляло рост плода и ускоряло его на более поздних стадиях беременности [38]. В большом количестве исследований обнаружены долгосрочные метаболические и физиологические последствия подобных вмешательств, такие как повышенное кровяное давление, нарушение гомеостаза глюкозы, инсулинрезистентность, ожирение, изменения пищевого поведения и наличие хронических заболеваний почек у потомков на поздних этапах их жизни [37].

Нарушение толерантности к глюкозе наблюдали у потомства крыс и мышей, которых содержали на диете с ограничением белка. Впоследствии у них можно было легко провоцировать ожирение, используя пищу с большим количеством жиров [50]. А в исследованиях на овцах выявлены нарушения, проявляющиеся при нагрузке глюкозой [65]. Результаты некоторых работ свидетельствуют о том, что пищевое программирование связано с повышением чувствительности к инсулину и с ускоренной реакцией на чистую глюкозу у молодых потомков [53]. Были выявлены половые различия

в развитии подобного фенотипа, в частности, показано, что самки крыс, развивающиеся в условиях неполноценного питания на протяжении пренатального периода онтогенеза, впоследствии могут поддерживать нормальный гомеостаз глюкозы эффективнее самцов [19].

Экспериментальные исследования на грызунах, осуществленные еще в начале прошлого века, показали, что неполноценное питание влияет не только на параметры жизнеспособности, но и на продолжительность жизни животных [57]. Позже R. McCarrison доказал возможность влияния разных вариантов свойственной людям диеты на рост и развитие экспериментальных животных [45]. В частности, грызуны, которых содержали на типичном для Южной Азии рисовом рационе, росли медленнее по сравнению с теми, которых вскармливали пищей, содержащей большое количество белков и микроэлементов, что характерно для Северной Европы. Дальнейшие исследования на крысах, осуществленные в 1960–70-х гг., продемонстрировали, что животные, которые находились на ограниченном рационе в течение эмбрионального или неонатального периодов, оставались небольшими в течение всей последующей жизни, а те, которые страдали от голода на более поздних этапах развития, демонстрировали только временное замедление роста [44].

Данные, полученные при исследовании голода в Голландии 1944–1945 гг., которые демонстрируют, что у людей материнское недоедание во время беременности может приводить к ожирению потомства во взрослом возрасте [58], были подтверждены и в экспериментах на грызунах. В своих работах M. Vickers с коллегами показали, что выращивание самок крыс на корме с ограниченным содержанием белка и большим количеством жиров вызывает у них увеличение массы тела и приводит к значительному ожирению их потомков [65]. Считается, что повышение массы тела частично связано с нарушением пищевого поведения. Ограничение белка в материнской диете изменяет поведенческие паттерны, связанные с ощущением сытости у крыс, возможно, в результате изменения состояния серотониновых рецепторов гипоталамуса. Так, крысы, «запрограммированные» ограничением белков в период развития, во взрослом возрасте склонны потреблять корм с повышенным содержанием жиров, в то время как потомство грызунов, которые во время беременности получали полный спектр пищевых компонентов, демон-

стрировало склонность к избиранию полноценной диеты [40].

Наиболее выраженным долгосрочным последствием неадекватного питания матери является повышение АД у потомков на поздних этапах их жизни. Это было продемонстрировано в отношении как недостаточного питания (ограничения количества пищи либо снижения количества белка/микроэлементов в рационе), так и материнского переедания (высокого содержания жира в корме или материнского ожирения) [24]. S. Langley-Evans и его коллеги сообщили, что повышенное давление, запрограммированное гипопроотеинемией, начинает развиваться уже в раннем возрасте крыс [38]. К подобному результату приводило и введение матерям дексаметазона [14]. А вот гипертензия, запрограммированная дефицитом железа, оказалась характерна для молодых взрослых крыс, но ей предшествовал короткий период пониженного давления [24]. Гипертензия, спровоцированная ограничением материнского рациона или перекормом экспериментальных животных, проявлялась позже, обычно в 6–12-месячном возрасте [66]. Во многих исследованиях на животных получены данные, свидетельствующие о половых различиях в программировании АД. Например, среди потомства овец, получавших во время периконцепционного периода пищу с недостатком веществ, являющихся метильными донорами, высокое давление было характерным только для самцов [56]. В ряде работ было продемонстрировано, что эффект внутриутробного программирования повышенного АД во взрослом возрасте может передаваться и последующим поколениям [29].

Недостаточное пренатальное питание может обуславливать развитие атеросклероза. Грызуны не подвержены этой патологии вообще, но ее можно изучать на разных моделях трансгенных мышей. Z. Yates и соавт. обнаружили, что частота возникновения атеросклеротических повреждений при содержании мышей линии *ApoE*3 Leiden* на диете с высоким содержанием холестерина была значительно выше у потомства самок, которых во время развития кормили гипопроотеиновой пищей [67]. Эти наблюдения дополняют результаты C. Napoli с коллегами, которые показали, что проявления атеросклероза могут присутствовать у человека уже на стадии развития плода, и они намного более выражены на фоне материнской гиперхолестеринемии [46].

В ряде работ выявлена связь массы тела при рождении с риском развития хронической болезни

почек у людей [35]. А в исследованиях, проведенных на крысах, мышах и овцах, показано, что количество нефронов в почках (которое является важным маркером функциональной способности этих органов) сильно зависит от материнского питания [62]. Недоедание в периоды ключевых фаз нефрогенеза уменьшает количество нефронов до 40%. Существуют доказательства того, что ограничение потребления белков во время развития провоцирует преждевременное снижение функциональности почек с возрастом, а связанные с этим окислительные процессы способствуют повреждению тканей [36].

В отличие от ограничения калорий после рождения, что, как известно, приводит к замедлению старения и увеличению долголетия разных видов млекопитающих, показано, что пренатальное недоедание сокращает жизнь крыс и мышей. Ограничение белка в рационе крыс во время беременности увеличивало продолжительность жизни самок, но увеличивало смертность у их потомков женского пола [54]. S. E. Ozanne и ее соавт. в ряде своих работ также обнаружили, что долголетие крыс и мышей в значительной степени зависит от количественного и качественного состава рациона на протяжении внутриутробного периода или в начале постнатального развития [18, 49]. Потомки животных, содержащихся на стандартном корме и вскормленные особями, которые находились на белково-ограниченной диете, росли медленнее в период лактации и имели большую продолжительность жизни, чем потомство, вскормленное самками, не ограниченными в питании. И — наоборот: потомки, рожденные животными, содержащимися на гипопроотеиновой диете во время беременности, при рождении были меньшего размера, а в условиях нормального питания во время лактации демонстрировали компенсаторный (ускоренный) постнатальный рост и уменьшенную продолжительность жизни при дальнейшем содержании на стандартном корме. Примечательно, что к подобным эффектам могут приводить определенные генетические манипуляции, касающиеся сигнального пути инсулин/*IGF1*, играющего ключевую роль в углеводном обмене и в усвоении аминокислот. В исследованиях, проведенных на мышах-карликах *Ames* и *Snell*, у которых функция передачи сигналов инсулин/*IGF1* была снижена в связи с дефицитом гормона роста, продемонстрирована важная роль инсулин/*IGF1* сигналинга в регуляции продолжительности жизни млекопитающих [13]. В других работах выявлено, что самки мышей с нокаутированным ге-

ном рецептора *IGF1* имеют фенотип долгожителей. Выказано предположение, что они живут дольше контрольных животных по причине того, что липидспецифический рецептор инсулина у них более эффективно поддерживает митохондриальную активность в жировых тканях. Нокаутирование гена инсулинрецепторного субстрата 1 (*IRS1*) также привело к увеличению продолжительности жизни самок мышей, которое сопровождалось снижением количества маркеров старения [55].

Снижение концентрации глюкозы и инсулина в крови потомков матерей, содержавшихся на нормальном рационе (НР) во время беременности и на корме с ограничением белкового компонента (ОБ) во время лактации (НР/ОБ-мышь), может свидетельствовать о том, что эти животные более чувствительны к инсулину. Подобные эффекты часто проявляются у мышей с увеличенной продолжительностью жизни вследствие генетических мутаций или содержащихся в условиях ОР. Известно, что ОР во взрослом возрасте приводит к снижению уровню глюкозы в плазме крови и уменьшению концентрации инсулина в течение всей жизни крыс [42]. А долгоживущие мутантные мыши-карлики с дефицитом гормона роста характеризуются гиперинсулинемией и общим увеличением чувствительности к инсулину [43]. Долгоживущим НР/ОБ-мышам свойственны фенотипические проявления, подобные тем, которые проявляются у долгоживущих мышей-карликов, а также у грызунов и людей, развивающихся в условиях ОР. Кроме того, выявлено, что НР/ОБ-крысы характеризуются значительным снижением концентрации инсулина натошак в 21-суточном возрасте [41].

Чувствительность организма НР/ОБ-мышей к инсулину проявляется в их профиле экспрессии белков инсулиновых сигнальных молекул. Выявлено, что количество *IRS1* и протеин-киназного комплекса ζ (*PKC\zeta*) в скелетных мышцах НР/ОБ-мышей является значительно большим по сравнению с контрольной группой [18]. *IRS1* принадлежит к семейству адапторных молекул *IRS*, а тирозин фосфорилируется в ответ на активацию инсулиновых рецепторов вследствие связывания инсулина. После этого тирозин-фосфорилированный *IRS1* мобилизует эффекторные молекулы подчиненного уровня, которые, в свою очередь, активируют низшие сигнальные пути. Таким образом, *IRS1* является первой (и основной) ступенью в сигналинге инсулина. Это подтверждается тем фактом, что уменьшение количества белков *IRS* и, собственно, *IR* влияет на сопротивление инсу-

лину при диабетическом состоянии у грызунов и людей. Снижение уровня фосфорилирования *IRS1* на *Tyr612* и *Akt* (протеинкиназы *B*) на *Ser473* в мышечной ткани НР/ОБ-мышей может свидетельствовать о том, что циркулирующего инсулина у этих животных значительно меньше. Интересно, что фосфорилирование *IRS1* на *Ser307* также снижалось в мышечной ткани НР/ОБ-мышей при сравнении их с контрольной группой. Фосфорилирование сериновых остатков, как правило, оказывает негативное влияние на сигнализацию *IRS1* и, тем самым, обеспечивает механизм отрицательной обратной связи, увеличиваясь при состоянии инсулинрезистентности.

PKC\zeta — это другой низший эффектор инсулинового сигнального пути, который играет важную роль в активизации ответа транспорта глюкозы. В отличие от НР/ОБ-мышей, уровни экспрессии белков сигнальных молекул инсулина в мышечной ткани потомков матерей, содержавшихся на корме с ограничением белкового компонента во время беременности и на нормальном рационе во время лактации (ОБ/НР-мышь), снижались. Значительное уменьшение количества белка *PKC\zeta* и субъединиц $\rho85$ и $\rho110\beta$ *PI3*-киназы привело к снижению концентрации инсулина. Показано, что фосфорилирование *IRS1* на *Tyr612* было существенно снижено по сравнению с контрольной группой, хотя уровень инсулина натошак у ОБ/НР-мышей не отличался от такового у контрольных животных. Кроме того, и уровень *Ser473*-фосфорилированного *Akt* был также заметно снижен по сравнению с контрольной группой. Эти наблюдения показывают, что низкая масса тела при рождении и последующий быстрый компенсаторный рост связаны со снижением количества ключевых сигнальных белков инсулина [18]. Продемонстрированная ранее повышенная склонность потомков к инсулинрезистентности и сахарному диабету 2-го типа (СД 2-го типа) при ограничении белка в рационе беременных крыс может быть связана с определенными изменениями в экспрессии компонентов сигнального пути инсулина, включая снижение экспрессии *PKC\zeta* и каталитической субъединицы $\rho110\beta$ *PI3*-киназы [51]. Результаты недавних исследований на мышцах и крысах свидетельствуют о том, что снижение уровня экспрессии этих ключевых сигнальных молекул может быть выявлено уже в раннем возрасте, и, кроме того, оно существенно влияет на последующее развитие разных заболеваний [41].

Роль эпигенетических механизмов в процессах онтогенетического программирования

Старение является сложным процессом, вследствие которого возникает постепенное уменьшение способности к поддержанию гомеостаза. В него вовлечены многие факторы, которые зависят от транскрипционных изменений генома в преклонном возрасте. Ранее в геронтологических исследованиях большое внимание уделяли изучению генетической программы старения. Но в последние годы все более активно изучают эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и синтез некодирующих РНК, от которых в значительной степени зависят функциональные изменения генома, сопровождающие старение. Метилирование ДНК обычно приводит к подавлению транскрипции генов, а ацетилирование гистонов, входящих в состав хроматина, напротив, ассоциировано с увеличением уровня экспрессии. С возрастом увеличивается уровень стохастической дерегуляции генной экспрессии, вызванной ошибками при воспроизведении эпигенетических паттернов в ряду клеточных поколений. R. Holliday назвал такие стохастические эпигенетические изменения «эпимутациями» [33]. Позже было обнаружено, что эпимутации являются ключевым фактором возрастного увеличения заболеваемости раком и могут играть значительную роль в развитии других ассоциированных со старением заболеваний.

Высказано предположение, что накопление эпимутаций в течение жизни является одной из основных причин снижения функциональности генов с возрастом [17]. Большинство эпигенетических модификаций, однако, являются систематическими, так как ДНК направленно реагирует на стимулы окружающей среды путем изменения своего эпигенетического статуса для адаптации и поддержания надлежащей функциональности. Предполагается, что изменения экспрессии генов при старении являются, преимущественно, негативными. В частности, выявленное в большом количестве работ, начиная еще с классических исследований Б. Ф. Ванюшина и соавт. [3–6], возрастзависимое гипометилирование ДНК может приводить к хромосомной нестабильности, а гиперметилирование определенных промоторных сайтов подавляет экспрессию нормальных генов (например, генов-супрессоров опухолей). Зависящее от возраста гипо- или гиперметилирование может ослаблять или усиливать чувствительность нормального гена к сигналам окружающей среды, что

приводит к общему функциональному истощению и нарушению гомеостаза [27].

Такие изменения могут быть результатом «эпигенетического дрейфа» вследствие воздействия окружающей среды. M. Fraga и соавт. обнаружили, что паттерны метилирования ДНК и ацетилирования гистонов меняются с возрастом у всех изученных ими монозиготных близнецов, но те, которые имели разный образ жизни и провели вместе меньшую часть жизни, демонстрировали более выраженные эпигенетические несоответствия [23]. Эти результаты показывают, что эпигенетические изменения возникают в течение жизни не только стохастически, но могут быть связаны и с эпигенетическим дрейфом, направленным факторами окружающей среды. Таким образом, ассоциированные с возрастом изменения эпигенома можно рассматривать как процесс импринтинга (запечатления) информации о разных средовых воздействиях на протяжении жизни, в том числе и об особенностях питания организма.

Известно, что в течение раннего развития «эпигенетический ландшафт» является более лабильным, чем во взрослом возрасте, поэтому факторы окружающей среды в пренатальной жизни имеют наибольший потенциал для воздействия на эпигеном [60]. Уже накоплено много данных, указывающих на важную роль эпигенетической регуляции в онтогенетическом программировании. Геном проявляет наибольшую эпигенетическую пластичность на самых ранних стадиях развития при формировании различных органов и тканей в организме. У млекопитающих есть два основных периода эпигенетических модификаций — гаметогенез и ранний эмбриогенез. Первая волна общего геномного деметилирования происходит еще до оплодотворения, на стадии миграции примордиальных половых клеток, а перед самым оплодотворением запускается процесс реметилирования генома. Ранний эмбриогенез характеризуется второй волной деметилирования, и паттерны метилирования восстанавливаются уже после имплантации бластоциста. Предполагается, что эти фазы деметилирования и дальнейшего реметилирования генома играют ключевую роль в удалении приобретенных в течение жизни эпигенетических модификаций. Поэтому эпигеном, по всей видимости, является особенно чувствительным к воздействию негативных факторов на стадиях гаметогенеза и раннего эмбриогенеза [64].

Уже неоднократно показано, что пищевые и эндокринные факторы обладают способностью пере-

программировать эпигенотип зародыша [22]. На сегодняшний день изменения в эпигенетических путях считаются ключевым механизмом, который связывает события ранней жизни с возрастными заболеваниями, такими как рак, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые патологии, а также СД 2-го типа. Кроме того, нарушение эпигенетической регуляции может быть важным фактором старения всего организма [32].

В 1962 г. J. Neel выдвинул гипотезу «экономного генотипа» (*thrifty genotype*), согласно которой гены, помогавшие нашим предкам выжить в периоды голода за счет накопления жира, сегодня, когда пища в изобилии, способствуют развитию ожирения и возникновению СД 2-го типа [47]. В 1992 г. С. Hales и D. Barker предложили гипотезу «экономного фенотипа», согласно которой факторы окружающей среды, которые влияют на организм в ранний период жизни (прежде всего — недостаточное питание), могут повышать риск развития СД 2-го типа [28]. Согласно этой гипотезе, неполноценное питание во время внутриутробного онтогенеза приводит к долгосрочным адаптивным изменениям в глюкозо-инсулиновом обмене веществ (снижению способности к секреции инсулина и развитию инсулинрезистентности), что, наряду с повышенной способностью накапливать жир, улучшает выживаемость в условиях постнатального недостатка пищевых компонентов. Однако, поскольку период онтогенетической пластичности заканчивается довольно рано, несоответствие реальных условий существования (в частности, нормальное количество доступных питательных веществ) с теми, которые были «запрограммированы» пренатально, может привести к выбору неадекватной траектории развития с неблагоприятными последствиями для здоровья в дальнейшей жизни, то есть к возникновению СД 2-го типа и других проявлений метаболического синдрома. Считается, что ограничение роста плода, которое сопровождается последующим быстрым увеличением массы тела в период раннего детства («компенсаторным ростом»), также играет важную роль в возникновении ожирения и инсулинрезистентности.

Эпигенетическая регуляция экспрессии генов является одним из ключевых механизмов, посредством которых генетическая предрасположенность и неблагоприятные условия окружающей среды могут привести к СД 2-го типа. Ряд исследований свидетельствует о том, что под влиянием определенных средовых факторов могут возникать эпи-

генетические изменения экспрессии ключевых генов, связанных с возникновением СД 2-го типа, но имеющих важное значение для развития поджелудочной железы и β -клеток, периферического усвоения глюкозы и инсулинрезистентности, а также для возникновения атеросклероза [52]. R. Stöger на основе элементов концепций экономного фенотипа и экономного генотипа синтезировал гипотезу «экономного эпигенотипа» [59]. В соответствии с R. Stöger, эффективность анаболического метаболизма («метаболическая бережливость») обеспечивается вовлеченностью большого количества генов, образующих устойчивую сеть генетических взаимодействий. В условиях внутриутробного недоедания в генах, вовлеченных в эту сеть, возникают компенсаторные эпигенетические изменения, касающиеся, в первую очередь, адипогенных генов и сети генов энергетического метаболизма, вследствие чего метаболический фенотип оптимизируется для выживания в этих условиях.

Как было отмечено выше, у людей, как и у всех млекопитающих, ранний период внутриутробного развития является наиболее чувствительной стадией в процессе онтогенетического программирования. И хотя механизмы, связывающие пренатальное воздействие голода с состоянием здоровья взрослого населения, до сих пор окончательно не выяснены, обнаружено, что они могут проявляться в виде устойчивых эпигенетических изменений. В исследованиях В. Heijmans и соавт. [30] установлено, что лица, перенесшие Голландский голод 1944–1945 гг. в начале гестационного периода, имели гораздо более низкий уровень метилирования гена *IGF-2* (ключевого фактора роста и развития), чем люди контрольной группы через 60 лет после голода. В более поздней работе тех же авторов при исследовании 15 локусов у пациентов с изменениями в обмене веществ и сердечно-сосудистыми заболеваниями установлено, что *IGF-2* был гипометилирован у лиц, чьи матери были подвергнуты воздействию голода периконцепционно, тогда как *IL-10*, гуанин нуклеотид-связывающий белок, лептин, АТФ-связывающий каскадный *A1* и материнско-экспрессированный *3 (meg3)* оказались гиперметилированы. Эти данные говорят о том, что различия в метилировании ДНК, индуцированные воздействием пренатального голода, могут сохраняться в течение всей жизни человека [61].

Уже известно, что такие условия окружающей среды, как питание, имеют существенное значение в этиологии заболеваний, но влияют по-разному, в

зависимости от генетической предрасположенности лиц, подвергающихся действию одного и того же фактора. В частности, рак является последствием расстройства клеточных процессов, регулирующих деление, терминальную дифференциацию и апоптоз, из-за чего возникает повреждение генетического материала клетки. Роль мутаций генов в этиологии рака неоспорима, однако появляется все больше доказательств того, что потенциально опасными могут быть и эпигенетические процессы, такие как метилирование ДНК и ковалентные модификации гистонов. Подобные эпигенетические изменения приводят к изменению активности генов, а значит, и к нарушению клеточной регуляции. Однако основные последствия этих процессов могут проявиться только тогда, когда ген подвергается соответствующему сигналу из окружающей среды, индуцирующему возникновение дерегуляции клеточных функций вследствие определенных эпигенетических изменений [16].

Индукцированные воздействием определенных факторов окружения эпигенетические изменения могут передаваться в ряду поколений (трансгенерационное наследование), что также свидетельствует о возможном участии в этих процессах эпигенетических механизмов, в частности метилирования ДНК и ковалентных модификаций гистонов [16]. Некоторые из генов, которые демонстрируют устойчивые изменения экспрессии после пренатального недоедания, являются факторами транскрипции, принимающими участие в реализации ключевых путей развития и гомеостаза, например, α -рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (*PPAR α*) и глюкокортикоидные рецепторы (*GR*) [39]. Изменения регуляции экспрессии ключевых транскрипционных факторов могут влиять на реализацию большого количества метаболических путей и на развитие организма. Метилирование ДНК также играет ключевую роль в дифференциации клеток, связанной с репрессией специфических генов в процессе развития и дифференциации отдельных тканей [31].

Эпигенетическая регуляция промоторов генов устанавливается в процессе развития и является ответственной за паттерны транскрипционной экспрессии и репрессии генов взрослых. Было показано, что в период эмбриогенеза такие вмешательства, как отсутствие материнского ухода или перевязка маточных артерий у плода, приводят к эпигенетической модуляции транскрипции генов [16]. Вмешательства в материнское питание влияют на одноуглеродный метаболизм и могут индуцировать

изменения в метилировании ДНК и в экспрессии генов у потомков, сохраняющиеся во взрослом возрасте. Показано, что даже незначительные изменения в потреблении самками макроэлементов во время беременности индуцируют снижение общего уровня метилирования промоторов *PPAR α* и *GR* и повышение уровня их экспрессии в печени потомков. Также выявлено увеличение уровня экспрессии мишеней для генов *PPAR α* и *GR*, таких как ацил-КоА-оксидазы и фосфоэнолпируват-карбоксикиназы, а это подтверждает предположение, что изменения эпигенетической регуляции определенных транскрипционных факторов могут долговременно влиять на ключевые метаболические пути [39]. Анализ последовательности промотора *PPAR α* показал, что статус метилирования определенных CpG динуклеотидов может быть изменен при использовании в период беременности гипопротеинового корма. Метилирование промоторов *PPAR α* и *GR* было снижено в сердце животных, чьих матерей во время беременности содержали на пище с сокращением количества белков. Снижение уровня метилирования промотора *GR* было связано с модификацией гистонов, которые способствуют транскрипции, в то время как те, которые подавляют экспрессию гена, изменялись незначительно [16].

Эндокринное программирование в период внутриутробного развития

Ключевую роль в процессе онтогенетического программирования играют гормональные изменения, а концентрации гормонов и их биологическая активность существенно зависят от действия факторов окружающей среды, в частности количественного и качественного состава пищи. Продемонстрировано, что неполноценное питание, гипоксемия и другие стрессы могут изменять концентрации многих гормонов, в частности глюкокортикоидов, катехоламинов, инсулина, гормона роста (*GH*), инсулиноподобных факторов роста (*IGFs*), лептина, гормона щитовидной железы и плацентарных гормонов (эйкозаноидов, половых стероидов, плацентарного лактогена), в организмах матери и плода [7, 9, 32]. Ассоциированные с внутриутробной задержкой роста (ВУЗР) состояния характеризуются снижением уровня анаболических и увеличением концентрации катаболических гормонов у эмбриона [22]. Эти эндокринные изменения, напрямую или опосредованно, влияют на развитие плода, изменяя поступление, поглощение и метабо-

лическое предназначение питательных веществ в фетоплацентарных тканях. Внутритрунные изменения концентраций глюкокортикоидных, андрогенных и тиреоидных гормонов вызывают долгосрочные последствия для сердечно-сосудистой, репродуктивной и метаболической систем [22].

Ряд экспериментальных исследований показал, что ВУЗР приводит к долговременной (иногда пожизненной) дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, которая играет существенную роль в реакциях организма на стрессорные ситуации. Следствием подобного программирования является эпигенетическое ремоделирование хроматина, которое приводит к изменению экспрессии генов во многих органах, участвующих в активации реакций ГГН-системы в гиппокампе и периферических тканях. Программирование ГГН-оси также заключается в изменении экспрессии гипокампажно-глюкокортикоидных рецепторов (ГГР) — важных регуляторов ее реактивности, а постнатальные изменения в гипокампажном профиле ГГР и в общей экспрессии их мРНК могут быть причиной связанного с ВУЗР перепрограммирования ГГН-оси [26].

Решающее значение для правильного роста и развития плода имеет плацента, поэтому вмешательство в функции её генов могут вызвать изменения во внутриматочной среде, приводя к дальнейшим негативным последствиям для здоровья. А. Filiberto и соавт. проанализировали 480 человеческих плацент и рассмотрели, как выборочное метилирование экзона ГГР гена *1F* связано с ростом плода [21]. Была обнаружена выраженная взаимосвязь выборочного метилирования генов ГГР и слишком большого для гестационного возраста размера тела. В этом исследовании впервые были продемонстрированы ассоциации между размером ребенка и эпигенетическими изменениями ГГР генов. Такие данные позволяют предположить, что метилирование ДНК может быть одним из важнейших факторов влияния на функции плаценты.

GH/IGF-ось играет фундаментальную роль в соматическом росте и дифференциации клеток, а также в обмене веществ и выживании организма. Считается, что процессы, которые объединяют питание, метаболизм и рост, в значительной мере определяются взаимосвязями инсулина, *GH*, *IGFs* и белков, связывающих *IGF* (*IGFBPs*). Инсулин плода и *IGFs* играют центральную роль в регуляции роста эмбриона, а *IGFs* и *IGFBPs* контролируют его питание. Задержка роста плода приводит к долгосрочным отклонениям в траекториях *GH/*

IGF-осей [22]. Например, показано, что лица, которые родились с большим для гестационного возраста размером тела, имеют значительно более низкие средние уровни *IGF-1*, *IGFBP-3* и соотношение *IGF-1/IGFBP-3* во взрослом возрасте, чем те, которые имели при рождении нормальный для гестационного возраста размер. Кроме того, отклонения в инсулиновом сигнальном пути способствуют возникновению возрастных заболеваний и увеличивают смертность, в то время как изменения в оси *GH/IGF-1* могут приводить к модификации (в определенных случаях — и увеличению) продолжительности жизни [53].

Модуляция эффектов пищевого программирования при помощи доноров метильных групп

Фенотипические изменения (гипертензия и эндотелиальная дисфункция), индуцированные у потомства крыс, матерей которых кормили в течение беременности пищей с ограничением белков, проявлялись существенно меньше при дальнейшем дополнении рациона потомков глицином или фолиевой кислотой, которые важны для метаболизма метильных групп [15]. Также при добавлении в корм фолиевой кислоты наблюдали уменьшение метилирования промоторов *PPAR α* и *GR* в печени [39]. Таким образом, продемонстрировано, что одноуглеродный метаболизм играет ключевую роль в индукции подобных фенотипических изменений.

В этих процессах важным является взаимодействие метаболизма макроэлементов и микроэлементов, так как они могут по-разному влиять на метилирование промоторных участков регуляторных генов. Регуляторные гены играют важную роль в метаболической интеграции при реагировании на стресс (ген *GR*), а также в распределении жира (ген *PPAR α*). Показано, что кормление гипопротеиновой пищей во время беременности приводит к повышению АД у поколения *F0* [39]. Кроме того, возникают дисфункции эндотелия, инсулинрезистентность и нарушение гомеостаза глюкозы в поколениях *F1*, *F2* и даже *F3*, несмотря на то, что их содержат на полноценном корме. Подобное трансгенерационное наследование нарушений метаболического гомеостаза свидетельствует о возможности долгосрочного (в течение нескольких поколений) сохранения паттернов метилирования ДНК определенных генов.

Наследования по женской линии оказалось достаточно для передачи подобной эпигенети-

ческой информации. *De novo* метилирование CpG-динуклеотида катализировалось ДНК-метилтрансферазами (*Dnmt*) 3a и 3b. Характер метилирования поддерживался в митозе при помощи генспецифического метилирования *Dnmt1* на полуметилированной ДНК. Кормление беременных крыс пищей с дефицитом белков привело к снижению уровня экспрессии *Dnmt1* и к связыванию *Dnmt1* на промоторе *GR*. Тем не менее, экспрессия *Dnmt3a*, *Dnmt3b* и метилсвязывающего домена-2, а также связывание *Dnmt3a* на промоторе *GR* оставались неизменными [39]. Это означает, что снижение уровня метилирования промотора *GR* и, возможно, других генов, например *PPARα*, в печени потомства зависит от качественного состава материнского питания. Модуляция различий в экспрессии *Dnmt1* в процессе одноуглеродного метаболизма обеспечивает связь между материнской диетой и эпигенетической регуляцией экспрессии генов у плода. Это подтверждает вывод, что уменьшенную экспрессию *Dnmt1*, индуцированную снижением содержания белка в пище во время беременности, можно предотвратить за счет увеличения содержания фолиевой кислоты в рационе, что и соответствует центральной роли *Dnmt1* в индукции измененного метаболического гомеостаза [15].

Предложены два возможных механизма, за счет реализации которых содержание на белково-ограниченной диете во время беременности может изменять одноуглеродный метаболизм. Во-первых, вполне возможно, что снижение количества доступного глицина приводит к изменению потока метильных групп между разными метаболическими путями, сопровождающемуся снижением скорости реметилирования гомоцистеина в метионин. Во-вторых, повышение уровня материнских кортикостероидов в результате пищевого стресса может уменьшить количество фолиевой кислоты [39]. Был предложен механизм индукции изменения фенотипа потомства вследствие того, что промоторы определенных генов деметилируются во время митоза за счет уменьшения экспрессии *Dnmt1*. Этот процесс сопровождается снижением связывания гистонов *MeCP2* (*methyl CpG binding protein 2*) деацетилаз-гистонового метил-трансферазного комплекса, что приводит к сохранению модификации гистонов, которые способствуют транскрипции [16].

Продемонстрировано, что добавление фолиевой кислоты к диете с пониженным уровнем белка, на которой животные находились в период вну-

триутробного развития, нивелирует многие негативные последствия гипопротеинемии в отношении АД и сосудистой реактивности, а также в отношении метилирования промоторных регионов *PPARα* и *GR* [16]. Если же рацион с пониженным содержанием белка был дополнен фолиевой кислотой на постнатальном этапе развития, АД, напротив, повышалось, а в крови увеличивалась концентрация триглицеридов и неэтерифицированных жирных кислот. Также постнатальное добавление фолиевой кислоты привело к увеличению массы тела, снижению концентрации β-гидроксibuтирата и триглицеридов в плазме. В печени потомков животных, получавших фолиевую кислоту, был обнаружен повышенный уровень метилирования промоторных регионов *PPARα* и *GR*, а также пониженный уровень метилирования в области промотора инсулинового рецептора. Высказано предположение, что такое различие эффектов фолиевой кислоты связано с тем, что во время беременности эффект от её дополнительного потребления может быть буферизован материнским метаболизмом, а вот на постнатальном этапе развития потомство подвергается непосредственному воздействию этого вещества, получая его с пищей [16].

Неоднозначные последствия вмешательств, корректирующих воздействие неполноценной диеты, обнаружены и в других исследованиях. Так, показано, что у крыс экспрессия 11β-гидроксистероид-дегидрогеназы-2 в ответ на лептиновые добавки в возрасте от 3 до 10 дней жизни увеличена у потомства, матери которого питались полноценно, но снижена у детёнышей особей, страдающих от недоедания. Однако у первых лептин повышал уровень экспрессии *PPARα*, а у вторых — подавлял ее [25].

Заключительные замечания

Во многих исследованиях последних лет получены данные, что питание в период развития является одним из важных факторов, влияющих на состояние здоровья и риск возникновения возрастзависимых заболеваний [27]. В своем недавнем обзоре Z. Hochberg и соавт. отметили, что, поскольку разные питательные компоненты могут проникать в организм ребенка через плацентарный барьер и/или молоко матери, известное выражение «ты ешь то, что ты ешь», следовало бы дополнить фразой: «ты ешь то, что твоя мать ела, когда была беременна тобой и кормила тебя» [32].

Большинство авторов сходятся во мнении, что основным молекулярным механизмом, обуславливающим эффекты метаболического программирования в позднем онтогенезе, является долговременная модификация эпигенетических процессов. Известно, что, в отличие от сравнительно консервативной генетической информации, эпигенетические маркеры проявляют способность к чрезвычайно динамичному и потенциально обратимому реагированию на изменения окружающей среды. Обратимость возникающих в раннем возрасте и потенциально неблагоприятных для здоровья эпигенетических изменений может предоставить перспективу для разработки новых профилактических и терапевтических стратегий [63]. Разработка и использование подобных стратегий в клинической практике предоставила бы возможность исправлять индуцированные в раннем онтогенезе нарушения экспрессии генов, приводящие к возникновению хронических заболеваний, что, в свою очередь, позволило бы улучшить общее состояние здоровья и увеличить длительность жизни людей. Доказательства эффективности применения подобных терапевтических средств получены во многих экспериментальных исследованиях последних лет [12, 15, 63].

Несбалансированность питания, как и десятилетия тому назад, является одной из важнейших проблем здравоохранения. Отличием является то, что, в то время как в развивающихся странах по-прежнему основной проблемой является недостаточное питание, то в развитых странах, напротив, все больше проявляются негативные последствия для здоровья людей избыточного или качественно неполноценного питания. В связи с этим, оптимизация условий питания на ранних стадиях жизни может иметь важные последствия для улучшения здоровья населения как развивающихся, так и высокоразвитых стран.

Литература

1. Ахаладзе Н. Г., Ена Л. М., Лизун И. О. Антигипертензивный и другие эффекты разгрузочно-диетической терапии у больных с артериальной гипертензией и ожирением // Укр. кардиол. журн. 2005. № 2. С. 85–90.
2. Вайсерман А. М., Халангот Н. Д., Писарук А. В. и др. Предрасположенность к диабету 2 типа у жителей Украины, пренатальное развитие которых проходило во время голода 1932–1933 гг. // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 588–592.
3. Ванюшин Б. Ф. Метилирование ДНК в клетках различных организмов // Успехи соврем. биол. 1974. Т. 77. № 2. С. 68–90.
4. Ванюшин Б. Ф., Бердышев Г. Д. Молекулярно-генетические механизмы старения. М.: Медицина, 1977.
5. Ванюшин Б. Ф., Романенко Е. Б. Изменение метилирования ДНК крыс в онтогенезе и под влиянием гидрокортизона // Биохимия. 1979. Т. 44. С. 78–85.
6. Ванюшин Б. Ф., Зиньковская Г. Г., Бердышев Г. Д. Возрастное уменьшение уровня метилирования ДНК у крупного рогатого скота // Молекул. биол. 1980. Т. 14. С. 857–866.
7. Науменко Е. В., Дыгало Н. Н., Маслова Н. Н. Длительная модификация стрессорной реактивности воздействиями в пренатальном онтогенезе // В сб.: Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. Новосибирск: Наука, 1990. С. 40–54.
8. Рачков Б. М., Юрьев П. В., Макаров В. П. Исходы длительного голодания у лиц, переживших блокаду Ленинграда, и членов их семей // В сб.: Остеохондрозы и пограничные состояния. СПб., 1993. С. 13–18.
9. Резников А. Г., Пишак В. П., Носенко Н. Д. и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемія, 2004.
10. Хорошинина Л. П. Голодание в детстве как причина болезней в старости (на примере малолетних жителей блокадного Ленинграда). СПб.: СПбМАПО, 2002.
11. Хорошинина Л. П., Жаворонкова Н. В. Голодание в детстве и сахарный диабет в пожилом возрасте // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 4. С. 684–687.
12. Barouki R., Gluckman P. D., Grandjean P. et al. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health // Environm. Hlth. 2012. Vol. 11. P. 42.
13. Bartke A., Brown-Borg H. Life extension in the dwarf mouse // Curr. Top Dev. Biol. 2004. Vol. 63. P. 189–225.
14. Benediktsson R., Lindsay R. S., Noble J. et al. Glucocorticoid exposure in utero — new model for adult hypertension // Lancet. 1993. Vol. 341. P. 339–341.
15. Brawley L., Torrens C., Anthony F. W. et al. Glycine rectifies vascular dysfunction induced by dietary protein imbalance during pregnancy // J. Physiol. 2004. Vol. 554. P. 497–504.
16. Burdge G. C., Lillycrop K. A., Jackson A. A. Nutrition in early life, and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale? // Brit. J. Nutr. 2009. Vol. 101. P. 619–630.
17. Calvanese V., Lara E., Kahn A., Fraga M. F. The role of epigenetics in ageing and in age-related diseases // Aging Res. Rev. 2009. Vol. 8. P. 268–276.
18. Chen J. H., Martin-Gronert M. S., Tarry-Adkins J., Ozanne S. E. Maternal protein restriction affects postnatal growth and the expression of key proteins involved in lifespan regulation in mice // PLoS One. 2009. Vol. 4. P. 49–50.
19. Erhuma A., Bellinger L., Bennett A. J., Langley-Evans S. C. Prenatal exposure to undernutrition and programming of responses to high fat feeding in the rat // Brit. J. Nutr. 2007. Vol. 98. P. 517–524.
20. Fernandez-Twinn D. S., Ozanne S. E. Early life nutrition and metabolic programming // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1212. P. 78–96.
21. Filliberto A. C., Maccani M. A., Koestler D. C. et al. Birthweight is associated with DNA promoter methylation of the glucocorticoid receptor in human placenta // Epigenetics. 2011. Vol. 6. P. 566–572.
22. Fowden A. L., Giussani D. A., Forhead A. J. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences // Physiology (Bethesda). 2006. Vol. 21. P. 29–37.
23. Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 10604–10609.
24. Gambling L., Maloney C. A., Andersen H. S., McArdle H. J. Maternal iron deficiency during pregnancy in the rat induces high blood pressure, obesity and dyslipidaemia in her offspring // Pediatr. Res. 2005. Vol. 58. P. 1024.
25. Gluckman P. D., Lillycrop K. A., Vickers M. H. et al. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. P. 12796–12800.

26. Grace C. E., Kim S. J., Rogers J. M. Maternal influences on epigenetic programming of the developing hypothalamic–pituitary–adrenal axis // *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2011. Vol. 91. P. 797–805.
27. Gravina S., Vijg J. Epigenetic factors in aging and longevity // *Pflügers Arch.* 2010. Vol. 459. P. 247–258.
28. Hales C. N., Barker D. J. Type 2 (non–insulin–dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis // *Diabetologia.* 1992. Vol. 35. P. 595–601.
29. Harrison M., Langley–Evans S. C. Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy // *Brit. J. Nutr.* 2008. Vol. 101. P. 1020–1030.
30. Heijmans B. T., Tobi E. W., Stein A. D. et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105. P. 17046–17049.
31. Hershko A. Y., Kafri T., Fainsod A., Razin A. Methylation of HoxA5 and HoxB5 and its relevance to expression during mouse development // *Gene.* 2003. Vol. 302. P. 65–72.
32. Hochberg Z., Feil R., Constancia M. et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming // *Endocr. Rev.* 2011. Vol. 32. P. 159–224.
33. Holliday R. The inheritance of epigenetic defects // *Science.* 1987. Vol. 238. P. 163–170.
34. Holloszy J. O., Fontana L. Caloric restriction in humans // *Exp. Geront.* 2007. Vol. 42. P. 709–712.
35. Hughson M. D., Gobe G. C., Hoy W. E. et al. Associations of glomerular number and birth weight with clinicopathological features of African Americans and whites // *Amer. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. P. 18–28.
36. Joles J. A., Sculley D. V., Langley–Evans S. C. Proteinuria in aging rats due to low-protein diet during mid-gestation // *J. Developmental Origins Hlth Dis.* 2010. Vol. 1. P. 75–83.
37. Langley–Evans S. C. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism // *J. Anat.* 2008. Vol. 215. P. 36–51.
38. Langley–Evans S. C., Welham S. J. M., Sherman R. C., Jackson A. A. Weanling rats exposed to maternal low protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension // *Clin. Sci.* 1996. Vol. 91. P. 607–615.
39. Lillycrop K. A., Phillips E. S., Jackson A. A. et al. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring // *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. P. 1382–1386.
40. Lopes de Souza S., Orozco–Solis R., Grit I. et al. Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake // *Europ. J. Neurosci.* 2008. Vol. 27. P. 1400–1408.
41. Martin–Gronert M. S., Tarry–Adkins J. L., Cripps R. L. et al. Maternal protein restriction leads to early life alterations in the expression of key molecules involved in the aging process in rat offspring // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. Vol. 294. P. 494–500.
42. Masoro E. J., McCarter R. J., Katz M. S., McMahan C. A. Dietary restriction alters characteristics of glucose fuel use // *J. Geront.* 1992. Vol. 47. P. 202–208.
43. Masternak M. M., Al–Regaiey K. A., Del Rosario Lim M. M. et al. Effects of caloric restriction on insulin pathway gene expression in the skeletal muscle and liver of normal and long-lived *GHR–KO* mice // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. P. 679–684.
44. McCance R. A. Food, growth, and time // *Lancet.* 1962. Vol. 2. P. 671–676.
45. McCarrison R. Nutrition and Health. London: Faber & Faber Ltd., 1953.
46. Napoli C. Developmental mechanisms involved in the primary prevention of atherosclerosis and cardiovascular disease // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2011. Vol. 13. P. 170–175.
47. Neel J. V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? // *Amer. J. Hum. Genet.* 1962. Vol. 14. P. 353–362.
48. Omodei D., Fontana L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease // *FEBS Lett.* 2011. Vol. 585. P. 1537–1542.
49. Ozanne S. E., Hales C. N. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice // *Nature.* 2004. Vol. 427. P. 411–412.
50. Ozanne S. E., Smith G. D., Tikerpae J., Hales C. N. Altered regulation of hepatic glucose output in the male offspring of protein-malnourished rat dams // *Amer. J. Physiol.* 1996. Vol. 270. P. 559–564.
51. Ozanne S. E., Olsen G. S., Hansen L. L. et al. Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase C zeta and insulin resistance in skeletal muscle // *J. Endocr.* 2003. Vol. 177. P. 235–241.
52. Pinney S. E., Simmons R. A. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes // *Trends Endocr. Metab.* 2010. Vol. 21. P. 223–229.
53. Rincon M., Rudin E., Barzilai N. The insulin/*IGF-1* signaling in mammals and its relevance to human longevity // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. P. 873–877.
54. Sayer A. A., Dunn R. L., Langley–Evans S. C., Cooper C. Intrauterine exposure to a maternal low protein diet shortens lifespan in rats // *Gerontology.* 2001. Vol. 47. P. 9–14.
55. Selman C., Lingard S., Choudhury A. I. et al. Evidence for lifespan extension and delayed age-related biomarkers in insulin receptor substrate 1 null mice // *Faseb. J.* 2008. Vol. 22. P. 807–818.
56. Sinclair K. D., Allegrucci C., Singh R. et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 19351–19356.
57. Slonaker J. R. The effect of different per cents of protein in the diet. IV. Reproduction // *Amer. J. Physiol.* 1931. Vol. 97. P. 322–328.
58. Stein A. D., Kahn H. S., Rundle A. et al. Anthropometric measures in middle age after exposure to famine during gestation: evidence from the Dutch famine // *Amer. J. clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. P. 869–876.
59. Stöger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? // *BioEssays.* 2008. Vol. 30. P. 156–166.
60. Thompson R. F., Einstein F. H. Epigenetic basis for fetal origins of age-related disease // *J. Women’s Hlth.* 2010. Vol. 19. P. 581–587.
61. Tobi E. W., Heijmans B. T., Kremer D. et al. DNA methylation of *IGF2*, *GNASAS*, *INSIGF* and *LEP* and being born small for gestational age // *Epigenetics.* 2011. Vol. 6. P. 171–176.
62. Vehaskari V. M., Aviles D. H., Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59. P. 238–245.
63. Verma M. Cancer control and prevention by nutrition and epigenetic approaches // *Antioxid. Redox. Signal.* 2012. Vol. 17. P. 355–364.
64. Vickaryous N., Whitelaw E. The role of the early embryonic environment on epigenotype and phenotype // *Reprod. Fertil. Dev.* 2005. Vol. 17. P. 335–340.
65. Vickers M. H., Gluckman P. D., Coveny A. H. et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming // *Endocrinology.* 2005. Vol. 146. P. 4211–4216.
66. Woodall S. M., Johnston B. M., Breier B. H., Gluckman P. D. Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring // *Pediat. Res.* 1996. Vol. 40. P. 438–443.
67. Yates Z., Tarling E. J., Langley–Evans S. C., Salter A. M. Maternal undernutrition programmes atherosclerosis in the *Apo E*3 Leiden* mouse // *Brit. J. Nutr.* 2008. Vol. 101. P. 1185–1194.

O. G. Zabuga, N. G. Akhaladze, A. M. Vaiserman

METABOLIC PROGRAMMING: THEORETICAL CONCEPTS AND EXPERIMENTAL EVIDENCE

D. F. Chebotarev State Institute of Gerontology, NAMS of Ukraine, 67 ul. Vyshgorodska, Kiev 04114, Ukraine;
e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

It is known that the poor nutrition during a fetal development may contribute to an increased risk of chronic diseases in adulthood. In a modern literature, this phenomenon is called «the nutritional programming of age-related pathologies». It is assumed that the qualitative or quantitative deficiency of certain nutritional components during an early development may lead to the adaptations that contribute to improved survival during the prenatal and early postnatal periods of an ontogenesis. However, the consequence of such adaptive changes may also be the development of various pathological processes at the later stages of life. Recent studies have shown that one of the major mechanisms involved in these adaptations is the epigenetic regulation of a gene activity. In this review, the experimental evidence is provided that processes arising from a quantitatively or qualitatively restricted diet during the early stages of development play an important role in the further life and can greatly influence risk of various age-related diseases and life span.

Key words: *diet restriction, metabolic programming, epigenetic mechanisms, life span*