

## РАННЕЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НУТРИЦЕВТИКОВ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ: ФОКУС НА РЫБИЙ ЖИР. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 1

БЕЛЯЕВА Л.Е., ПАВЛЮКЕВИЧ А.Н.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №4. – С. 7-16.

## THE EARLY PROGRAMMING OF HUMAN DISEASES AND THE APPLICATION OF NUTRACEUTICALS FOR THEIR PREVENTION: FOCUS ON FISH OIL. LITERATURE REVIEW. PART I

BELYAEVA L.E., PAULIUKEVICH A.N.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(4):7-16.

### Резюме.

В первой части обзора проанализированы имеющиеся в научной литературе результаты экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований, посвященных изучению последствий, возникающих при действии стрессоров в пренатальном периоде. Рассмотрены основные механизмы программирования болезней у организмов, чьи матери во время беременности подвергались действию разного рода стрессоров. Предложен подход к минимизации последствий пренатального стресса с помощью нутрицевтика рыбьего жира, содержащего длинноцепочечные омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – эйкозапентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую (ДГК). В первой части обзора обсуждены пути и особенности метаболизма этих полиненасыщенных жирных кислот в организме.

*Ключевые слова:* пренатальный стресс, раннее программирование заболеваний человека, эпигенетика, длинноцепочечные омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

### Abstract.

In the first part of this review the results of experimental, clinical and epidemiological investigations devoted to the study of the consequences of stressors action in the prenatal period have been analyzed. The basic mechanisms of diseases programming in the organisms whose mothers were exposed to various stressors action during pregnancy have been considered. An approach to minimize negative outcomes caused by the action of stressors on the body in the prenatal period with fish oil nutraceutical containing long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids – eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) has been proposed. Metabolism peculiarities of these polyunsaturated fatty acids in the body have been discussed in the first part of the review as well.

*Key words:* prenatal stress, early programming of human diseases, epigenetics, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Теория внутриутробного программирования заболеваний в настоящее время находит подтверждение в результатах экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению последствий пренатального стресса (которых насчитывается около 33 000 за последние 10

лет, по данным PubMed). Особую актуальность проблеме пренатального программирования болезней придает сложившаяся демографическая обстановка в Республике Беларусь, для преодоления которой утверждена Государственная программа «Здоровье народа и демографическая

безопасность Республики Беларусь» [1], направленная на улучшение физического, в том числе репродуктивного, здоровья населения, стабилизацию численности населения, увеличение ожидаемой продолжительности жизни и улучшение ее качества, что подразумевает не только изменение количественных показателей рождаемости, но и поддержание адекватного качества жизни беременных женщин для рождения здоровых детей и уменьшения риска развития у них заболеваний в более поздние периоды онтогенеза.

Цель – проанализировать имеющиеся в научной литературе сведения о возможности предупреждения последствий пренатального стресса с помощью компонентов рыбьего жира.

### **1. Общие сведения о последствиях пренатального стресса**

Воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды на организм женщины во время беременности сопровождается нарушением аллостаза беременной и может негативно влиять на здоровье ее будущих детей. Исследования о последствиях развития беременности в неблагоприятных условиях ведутся со второй половины прошлого века, но окончательно теорию пренатального программирования сформулировал в 1998 году английский врач-эпидемиолог D. J. Barker. Согласно этой теории, стрессоры, действующие на организм беременной, предрасполагают к развитию заболеваний у ее потомков в более поздние периоды их онтогенеза [2]. В качестве факторов, вызывающих программирование заболеваний во внутриутробном периоде, могут выступать: 1) факторы, определяемые состоянием здоровья матери: тип ее конституции; отклонения от нормы массы тела; наличие хронической экстрагенитальной патологии; характер протекания беременности; морфофункциональные особенности плаценты; возникновение острых заболеваний во время беременности; 2) факторы внешней среды: несбалансированное питание; вредные привычки; проживание в неблагоприятных экологических условиях; профессиональные вредности; поступление в организм веществ, нарушающих функционирование эндокринной системы; попадание в организм солей тяжелых металлов; прием некоторых лекарственных средств до начала беременности и в течение беременности, а также действие физических патогенных факторов; 3) факторы, определяемые генотипом будущего ребенка (по-

лиморфизм генов, приводящий к повышению чувствительности плода к действию неблагоприятных факторов) [3]. Выявлена взаимосвязь между действием этих факторов окружающей среды на беременных и развитием у их детей заболеваний сердечно-сосудистой системы, например артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, метаболического синдрома, хронической болезни почек [4]. В ряде исследований было выявлено, что наличие у беременной сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии, ожирения, инфекционных заболеваний, депрессивных расстройств ассоциируется с программированием у ее потомков синдрома гиперреактивности с дефицитом внимания, повышенной тревожности, депрессии, аутизма, шизофрении [5, 6]. Причем, первым подтверждением взаимосвязи ментальных расстройств потомков и материнского стресса были данные о последствиях голода в Западной Голландии во время Второй мировой войны, когда у населения, в том числе и беременных женщин, в период с марта по апрель 1945 года (пик голода) калорийность рациона составляла около 500-1000 ккал в сутки [7]. В 18-летнем возрасте у детей, родившихся у таких женщин, чаще встречались шизоидные расстройства личности, а в зрелом возрасте – шизофрения. Была выявлена связь между пренатальным стрессом и нарушениями репродуктивной системы потомства обоих полов [8, 9]. Результаты когортных исследований продемонстрировали взаимосвязь между материнским стрессом во время беременности и развитием у потомков аллергических заболеваний [10]. В ходе клинических исследований также было обнаружено укорочение длины теломер в лейкоцитах пуповинной крови преимущественно у лиц женского пола при действии стрессоров на их матерей во время беременности [11]. Кроме этого, материнский стресс увеличивает риск развития опухолей у потомков [12]. Таким образом, действие стрессоров в пренатальном периоде имеет серьезные неблагоприятные медицинские и социальные последствия, что требует дальнейшего изучения методов профилактики и коррекции возникающих нарушений у потомков.

### **2. Основные механизмы раннего программирования заболеваний при пренатальном стрессе**

В основе пренатального программирования заболеваний, в том числе, лежит изменение экспрессии генов плода (рис. 1). Эпигенетиче-



Рисунок 1 – Эпигенетические механизмы изменения экспрессии генов плода при пренатальном программировании заболеваний человека.

ские механизмы являются, пожалуй, важнейшими механизмами химической модификации ДНК, которые не влияют на последовательность нуклеотидов, но изменяют экспрессию генов в результате метилирования ДНК, модификации гистонов, действия микро-РНК, что, в свою очередь, приводит к ремоделированию хроматина. Следует обратить внимание на то, что возникшие эпигенетические метки могут «передаваться» через поколения также посредством стресс-индуцированных модификаций митохондриальной ДНК [13]. Метилирование ДНК – наиболее изученная эпигенетическая метка, характеризующаяся присоединением метильной группы в 5-м положении цитозина в динуклеотидах цитозин-гуанозиновых последовательностей ДНК (CpG) под влиянием ДНК-метилтрансфераз. Ранее считалось, что метилирование цитозина в промоторах генов, как правило, сопровождается подавлением транскрипции посредством двух механизмов – нарушения связывания факторов транскрипции с соответствующими участками ДНК и предотвращения транскрипции за счет локального изменения структуры хроматина [14]. Однако результаты последующих исследований расширили представление о процессах метилирования ДНК. Так, было выявлено, что метильные группы присоединяются к ДНК и вне CpG-динуклеотидных участков [15]. Кроме этого, в регуляции активности генов могут быть задей-

ствованы белки транслокации (Tet), ответственные за удаление метилированных цитозиновых остатков [16]. Немаловажное значение имеет метилирование ДНК при альтернативном сплайсинге [17] и определении структуры хроматина [18].

Механизмы посттрансляционной модификации гистонов еще более разнообразны и сложны, чем метилирование ДНК, и преимущественно влияют на состояние хроматина [19] посредством контроля конформационной структуры ДНК в ядре, так как гистоны формируют нуклеосому, вокруг которой дважды «накручена» нить ДНК. Белки, связанные с гистонами, можно подразделить на три семейства – «пишущее устройство», «читающее устройство» и «стирающее устройство». Представители первого семейства – гистоновые ацетилтрансферазы, гистоновые метилтрансферазы, киназы и др. – стимулируют модификацию гистонов. Белки, входящие в «читающее устройство», как правило, не обладают ферментативной активностью и содержат домены, распознающие специфические гистоновые модификации. Эти белки либо привлекают факторы транскрипции, либо активируют механизмы восстановления ДНК. Белки третьей группы удаляют гистоновые модификации, например ацетильные и метильные группы от соответствующих аминокислотных остатков гистонов. Модификации гистонов весьма разнообразны и включают метилирование [20], фосфорилирование [21], убиквитинирование [22], гликозилирование [23], а также ацетилирование, пропионилирование, бутирирование, кротонилирование и сумоилирование [24]. Подобные структурные модификации гистонов сопровождаются изменением химической структуры нуклеосомы, что, в свою очередь, отражается на активности генов.

Динамичность эпигенетических меток, а также высокая чувствительность эпигенома к неблагоприятным факторам окружающей среды (например, материнскому стрессу, ксенобиотикам, наркотикам, токсинам) во время раннего внутриутробного развития обуславливают большую уязвимость этого периода онтогенеза для эпигенетических изменений, поскольку именно на данном этапе происходит обширное эпигенетическое перепрограммирование (приобретение эпигеномом человека плюрипотентности) и эпигенетическое программирование (эпигенетические изменения, регулирующие клеточную дифференцировку) для специфической клеточной и тканеспецифической

экспрессии генов. Предымплантационное эпигенетическое перепрограммирование возникает на стадии зиготы и продолжается до стадии бластоцисты; включает в себя ремоделирование метилирования ДНК и модификации гистонов [25]. Такие изменения необходимы для установления тотипотентности зиготы, инициации экспрессии эмбриональных генов и раннего развития эмбриона [25]. Поэтому вмешательство в эпигенетическое перепрограммирование во время раннего эмбриогенеза может значительно повлиять на раннее программирование экспрессии генов в развивающемся эмбрионе [26].

На последующих этапах внутриутробного развития немаловажная роль в механизмах пренатального программирования заболеваний принадлежит плаценте. Снижение массы плаценты ассоциируется с уменьшением массы плода, что, кстати, является маркером пренатального стресса [27]; при этом увеличивается риск развития различных форм патологии у таких организмов в более поздние периоды онтогенеза [28]. Следует отметить, что плацента не только регулирует доставку нутриентов в системе мать-плод, но и является источником гормонов, влияющих на метаболические процессы и матери и плода. Так, плацентарный кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ), который по структуре, иммунореактивности и биореактивности схож с гипоталамическим КРГ, регулирует продукцию гормонов стресса на протяжении всей беременности [29]. Повышенное содержание плацентарного КРГ в плазме крови матери стимулирует выработку адренокортикотропного гормона передней долей гипофиза и, как следствие, увеличивает продукцию глюкокортикоидов, которые по механизму положительной обратной связи стимулируют экспрессию плацентарного КРГ [30]. Глюкокортикоиды, концентрация которых при беременности повышается в 3-5 раз, играют важную роль особенно на последних неделях внутриутробного развития, поскольку необходимы для окончательного формирования органов [31]. Воздействие же гораздо больших концентраций глюкокортикоидов в 1-м и 2-м триместрах беременности может приводить к негативным последствиям для плода [32]. Примечательно, что у плода есть своеобразная «защита» от избыточного количества глюкокортикоидов в виде плацентарного фермента 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 класса (11-β-ГСДГ2), который трансформирует кортизол в менее активный кортизон, не воздействующий на глюкокортико-

идные рецепторы [33]. Активность 11-β-ГСДГ2 может снижаться при действии на организм матери катехоламинов [34], гипоксии [35], провоспалительных цитокинов [36], что может иметь место, в частности, при тревожно-депрессивных расстройствах у матерей во время беременности [37]. Воздействие больших концентраций глюкокортикоидов на плод сопровождается нарушением чувствительности глюкокортикоидных рецепторов и изменением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что в прогностическом плане увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, патологии иммунной и репродуктивной систем, а также расстройств ЦНС и нарушения стресс-реактивности организма в постнатальном периоде [38, 39].

Неправильное формирование и развитие плаценты на всех этапах беременности может быть обусловлено дефектами плацентарных сосудов и трофобласта [40]. Неадекватное питание матери и гипоксия являются основными факторами, приводящими к нарушению развития плаценты, что в дальнейшем сопровождается изменением экспрессии плацентарных генов [41]. Следует отметить, что непродолжительная гипоксия физиологична и не представляет угрозы для онтогенеза [42], в то время как продолжительный период кислородного голодания может приводить к гипоксическому повреждению трофобласта, последующему развитию окислительного и нитрозирующего стресса, нарушению развития плаценты и ее функций, что, в конечном итоге, может вносить существенный вклад в механизмы пренатального программирования патологии плода [41].

Помимо модификации эпигенома, существуют и другие универсальные механизмы пренатального программирования заболеваний (рис. 2) [3].

Одним из перспективных подходов к минимизации последствий пренатального стресса может быть использование нутрицевтиков – веществ природного происхождения, содержащихся в продуктах питания и обладающих лечебными свойствами. Термин «нутрицевтика» был предложен врачом, основателем и председателем Фонда инновационной медицины Stephen L. DeFelice в 1979 году, который осуществил агглютинацию понятий «nutrition» (питание) и «pharmaceutical» (фармацевтический) [43]. Одним из эффективно действующих нутрицевтиков является рыбий

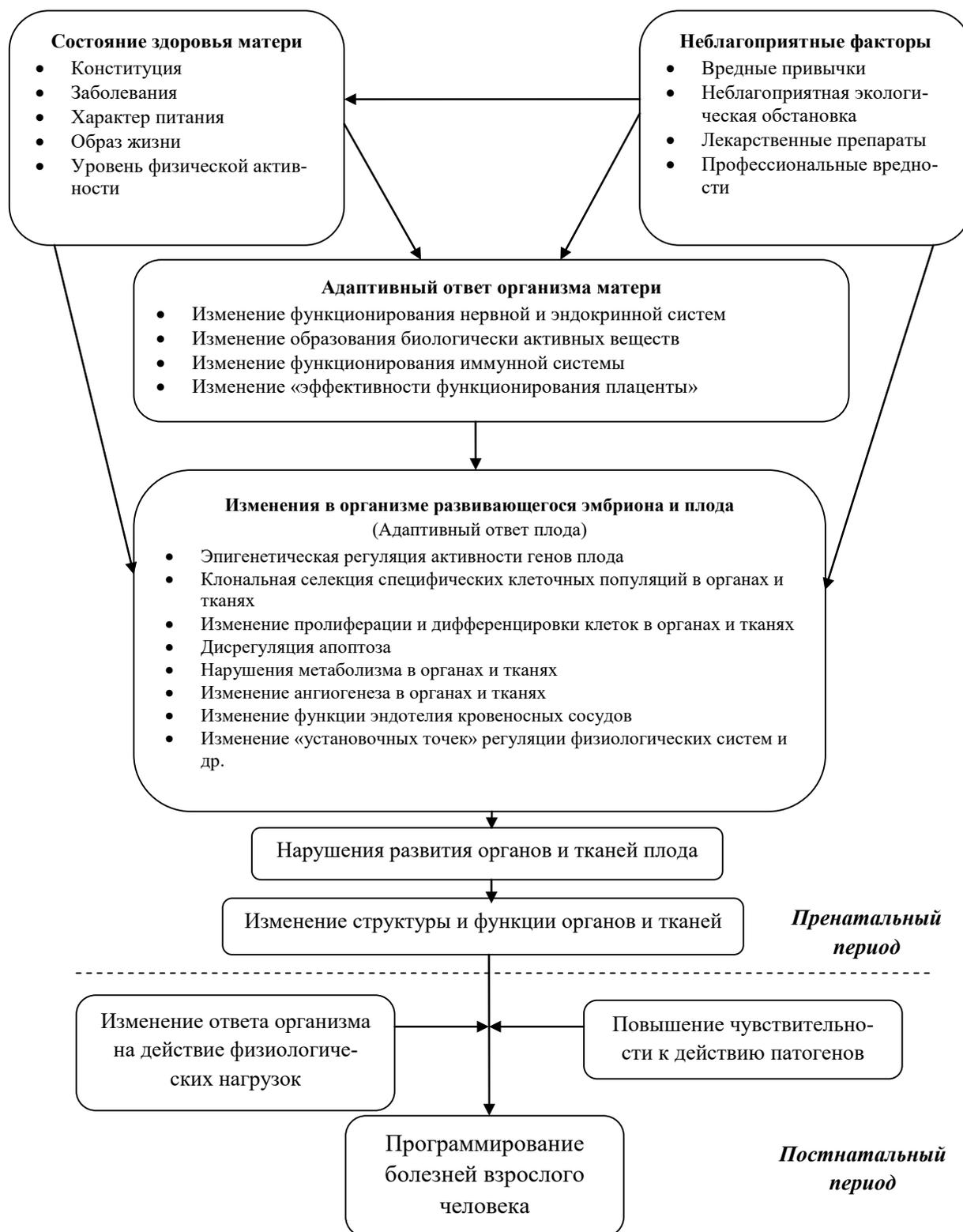


Рисунок 2 – Обобщенная модель механизмов пренатального программирования заболеваний [3].

жир. Биологическую ценность рыбьего жира определяют, главным образом, входящие в его состав длинноцепочечные омега-3 полиненасы-

щенные жирные кислоты ( $\omega$ -3 ПНЖК) – эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК). Помимо ЭПК и ДГК, компонентами рыбьего

жира являются мононенасыщенные и насыщенные жирные кислоты, холестерол, витамины А и D (рис. 3) [44].

Рассмотрим основные свойства ЭПК и ДГК. Их принадлежность к группе  $\omega$ -3 ПНЖК обусловлена положением первой двойной связи

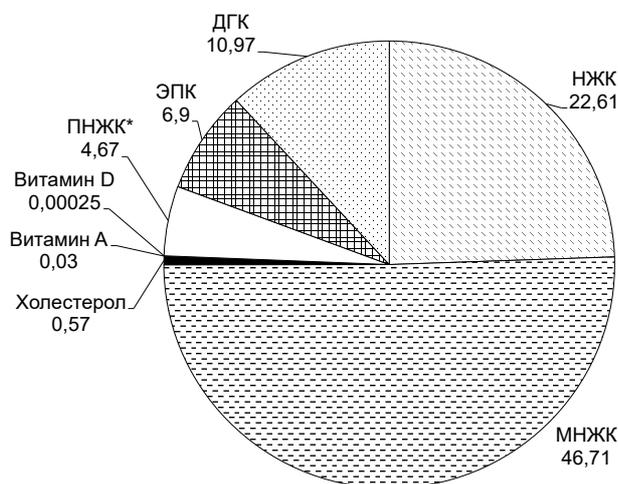


Рисунок 3 – Компоненты рыбьего жира (г/100г рыбьего жира): МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты; НЖК – насыщенные жирные кислоты; ЭПК – эйкозапентаеновая кислота; ДГК – докозагексаеновая кислота; ПНЖК\* – полиненасыщенные жирные кислоты (за исключением ЭПК и ДГК). Источник данных: U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference [44].

у третьего атома углерода от метильного конца цепи, отсюда в названии этих жирных кислот появился символ «омега», так как атом углерода в конечной метильной группе обозначается « $\omega$ ». Следует отметить, что к группе  $\omega$ -3 ПНЖК также относится и  $\alpha$ -линоленовая кислота (АЛК). Основными источниками ЭПК и ДГК являются морепродукты, особенно ими богаты жирные сорта холодноводных рыб (табл. 1) [44]. Источниками АЛК являются растительные масла (например льняное, рапсовое масло, масло грецкого ореха). Примечательно, что в организме млекопитающих, включая человека, ЭПК и ДГК могут образовываться из АЛК, однако доля конверсии АЛК в ЭПК составляет около 8%, а преобразование АЛК в ДГК достигает 4% у особей мужского пола; у организмов женского пола интенсивность этой реакции выше и достигает 21% и 9% соответственно [45, 46]. Для синтеза ЭПК и ДГК необходимы ферменты десатуразы, катализирующие образование двойных связей в жирных кислотах, и элонгазы, способствующие удлинению цепи жирных кислот. Из АЛК образуется ЭПК под действием  $\Delta$ 6- и  $\Delta$ 5-десатураз и  $\Delta$ 6-элонгазы. Затем ЭПК может превращаться в ДГК при участии  $\Delta$ 5-элонгазы и  $\Delta$ 4-десатуразы. В организме человека процессы преобразования АЛК в ЭПК и ДГК лимитированы и могут осуществляться только в некоторых органах и тканях, например в печени, в сосудах головного мозга, а также в астроглиальных клетках [47]. Действие неблагоприятных факторов, таких как курение, употре-

Таблица 1 – Содержание ЭПК и ДГК в одной порции (85 г) морепродуктов

Вид продукта	ЭПК, г	ДГК, г
Семга атлантическая, выращенная на рыбной ферме, приготовленная	0,59	1,24
Семга атлантическая, дикая, приготовленная	0,35	1,22
Сельдь атлантическая, приготовленная	0,77	0,94
Сардины, консервированные в томатном соусе	0,45	0,74
Скумбрия атлантическая, приготовленная	0,43	0,59
Лосось розовый, консервированный	0,28	0,63
Форель радужная, приготовленная	0,40	0,44
Устрицы восточные, дикие, приготовленные	0,30	0,23
Морской окунь, приготовленный	0,18	0,47
Креветки, приготовленные	0,12	0,12
Лобстер, приготовленный	0,10	0,07
Тунец, светлый, консервированный в собственном соку	0,02	0,17
Гребешки, приготовленные	0,06	0,09
Треска тихоокеанская, приготовленная	0,04	0,10
Тунец Yellow Fin, приготовленный	0,01	0,09

Примечание: источник данных: U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference [45].

бление алкоголя, стрессоров и ассоциированного с ними повышенного уровня адреналина, дефицит различных витаминов и минералов, действие онкогенных вирусов и ионизирующей радиации снижают активность элонгаз и десатураз, что уменьшает интенсивность конверсии АЛК в ЭПК и ДГК [48]. Кроме того, было доказано, что с возрастом активность  $\Delta 6$ -десатуразы уменьшается, что также минимизирует возможность синтеза ЭПК из АЛК [49]. В дальнейшем ДГК и ЭПК выступают в качестве субстрата для образования липидных медиаторов, обладающих противовоспалительным действием, таких как резолвины D- и E-серий (из ДГК и ЭПК соответственно), нейпротектины, марезины [47]. Максимальная концентрация ЭПК и ДГК в плазме крови определяется через 5-9 часов после введения этих  $\omega$ -3 ПНЖК в организм, а период полувыведения составляет приблизительно 37 часов для ЭПК и 48 часов для ДГК [50].

Биологическое действие ЭПК и ДГК весьма разнообразно и обусловлено способностью этих  $\omega$ -3 ПНЖК встраиваться в клеточные мембраны, то есть служить своего рода «строительным материалом» структурных компонентов клетки; образовывать биологически активные метаболиты; эпигенетически влиять на фенотип клеток; оказывать противовоспалительное действие. Спектр изменений в организмах, чьи матери получали ЭПК и ДГК во время беременности, настолько разнообразен, что требует отдельного рассмотрения (см. «Раннее программирование заболеваний человека и использование нутрицевтиков с профилактической целью: фокус на рыбий жир. Обзор литературы. Часть 2»).

### Заключение

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований позволяет сделать вывод о необходимости поиска способов минимизации последствий действия пренатальных стрессоров, так как изменения, возникающие в организмах, родившихся у матерей, беременность у которых протекала в неблагоприятных условиях, многообразны и обуславливают повышенную уязвимость таких индивидуумов к действию неблагоприятных факторов окружающей среды в постнатальном периоде. В следующей части обзора будут рассмотрены эффекты рыбьего жира, вводимого во время беременности, развивающейся в неблагоприятных условиях.

### Литература

1. Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016-2020 годы : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 14 марта 2016 г., № 200 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. – 2016. – N 5/41840.
2. Barker, D. J. In utero programming of chronic diseases / D. J. Barker // Clin. Sci. (Lond.). – 1998 Aug. – Vol. 95, N 2. – P. 115–128.
3. Беляева, Л. Е. Гинекологическая эндокринология: патофизиологические основы / Л. Е. Беляева, В. И. Шебеко. – Москва : Мед. лит., 2009. – 256 с.
4. Alexander, B. T. Fetal programming and cardiovascular pathology / B. T. Alexander, J. H. Dasinger, S. Intapad // Compr. Physiol. – 2015 Apr. – Vol. 5, N 2. – P. 997–1025.
5. Fetal programming of neuropsychiatric disorders by maternal pregnancy depression: a systematic mini review / R. Robinson [et al.] // Pediatr. Res. – 2019 Jan. – Vol. 85, N 2. – P. 134–145.
6. The association between subjective maternal stress during pregnancy and offspring clinically diagnosed psychiatric disorders / R. Brannigan [et al.] // Acta. Psychiatr. Scand. – 2019 Apr. – Vol. 139, N 4. – P. 304–310.
7. Prenatal nutrition, epigenetics and schizophrenia risk: Can we test causal effects? / J. B. Kirkbride [et al.] // Epigenomics. – 2012 Jun. – Vol. 4, N 3. – P. 303–315.
8. Abolition of prenatal lipopolysaccharide-induced reproductive disorders in rat male offspring by fulvestrant / M. S. Izvolkaia [et al.] // Andrologia. – 2019 Apr. – Vol. 51, N 3. – P. e13204.
9. Disruptions in the reproductive system of female rats after prenatal lipopolysaccharide-induced immunological stress: role of sex steroids / V. M. Ignatiuk [et al.] // Stress. – 2019 Jan. – Vol. 22, N 1. – P. 133–141.
10. Prenatal Maternal Distress and Allergic Diseases in Offspring: Review of Evidence and Possible Pathways / D. I. Suh [et al.] // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2017 May. – Vol. 9, N 3. – P. 200–211.
11. Association between prenatal particulate air pollution exposure and telomere length in cord blood: Effect modification by fetal sex / M. J. Rosa [et al.] // Environ Res. – 2019 May. – Vol. 172. – P. 495–501.
12. Maternal stress and early-onset colorectal cancer / Q. Zhang [et al.] // Med. Hypotheses. – 2018 Dec. – Vol. 121. – P. 152–159.
13. Sharma, A. Transgenerational epigenetics: Integrating soma to germline communication with gametic inheritance / A. Sharma // Mech. Ageing Dev. – 2017 Apr. – Vol. 163. – P. 15–22.
14. Klose, R. J. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators / R. J. Klose, A. P. Bird // Trends Biochem. Sci. – 2006 Feb. – Vol. 31, N 2. – P. 89–97.
15. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development / R. Lister [et al.] // Science. – 2013 Aug. – Vol. 341, N 6146. – P. 1237905.
16. Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain / J. U. Guo [et al.] // Cell. – 2011 Apr. – Vol. 145, N 3. – P. 423–434.
17. Maor, G. L. The alternative role of DNA methylation in splicing regulation / G. L. Maor, A. Yearim, G. Ast // Trends Genet. – 2015 May. – Vol. 31, N 5. – P. 274–280.
18. The role of DNA methylation in directing the functional organization of the cancer epigenome / F. D. Lay [et al.] // Genome Res. – 2015 Apr. – Vol. 25, N 4. – P. 467–477.
19. Kouzarides, T. Chromatin modifications and their function / T.

- Kouzarides // *Cell*. – 2007 Feb. – Vol. 128, N 4. – P. 693–705.
20. Oliver, S. S. Dynamic Interplay between histone H3 modifications and protein interpreters: emerging evidence for a «histone language» / S. S. Oliver, J. M. Denu // *Chembiochem*. – 2011 Jan. – Vol. 12, N 2. – P. 299–307.
  21. Price, B. D. Chromatin Remodeling at DNA Double Strand Breaks / B. D. Price, A. D. D'Andrea // *Cell*. – 2013 Mar. – Vol. 152, N 6. – P. 1344–1354.
  22. Effects of histone acetylation, ubiquitination and variants on nucleosome stability / W. Li [et al.] // *Biochem. J.* – 1993 Dec. – Vol. 296, pt. 3. – P. 737–744.
  23. Dehennaut, V. O-GlcNAcylation, an Epigenetic Mark. Focus on the Histone Code, TET Family Proteins, and Polycomb Group Proteins / V. Dehennaut, D. Leprince, T. Lefebvre // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2014 Sep. – Vol. 5. – P. 155.
  24. Rousseaux, S. Histone Acylation beyond Acetylation: Terra Incognita in Chromatin Biology / S. Rousseaux, S. Khochbin // *Cell. J.* – 2015 Spring. – Vol. 17, N 1. – P. 1–6.
  25. Feng, S. Epigenetic reprogramming in plant and animal development / S. Feng, S. E. Jacobsen, W. Reik // *Science*. – 2010 Oct. – Vol. 330, N 6004. – P. 622–627.
  26. Reik, W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development / W. Reik // *Nature*. – 2007 May. – Vol. 447, N 7143. – P. 425–432.
  27. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity / P. Dadvand [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2013 Mar. – Vol. 121, N 3. – P. 267–373.
  28. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944–45 / T. J. Roseboom [et al.] // *Heart*. – 2000 Dec. – Vol. 84, N 6. – P. 595–598.
  29. King, B. R. Placental corticotrophin-releasing hormone, local effects and fetomaternal endocrinology / B. R. King, R. C. Nicholson, R. Smith // *Stress*. – 2001 Dec. – Vol. 4, N 4. – P. 219–233.
  30. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta / B. G. Robinson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1988 Jul. – Vol. 85, N 14. – P. 5244–5248.
  31. Prenatal maternal cortisol concentrations predict neurodevelopment in middle childhood / E. P. Davis [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2017 Jan. – Vol. 75. – P. 56–63.
  32. Prenatal corticosterone exposure programs sex-specific adrenal adaptations in mouse offspring / J. S. Cuffe [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2017 Jan. – Vol. 232, N 1. – P. 37–48.
  33. Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms / C. L. McTernan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001 Oct. – Vol. 86, N 10. – P. 4979–4983.
  34. Inhibition of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by catecholamines via alpha-adrenergic signaling / S. Sarkar [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2001 Dec. – Vol. 281, N 6. – P. R1966–R1974.
  35. Oxygen regulation of placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2: physiological and pathological implications / N. Alfaidy [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002 Oct. – Vol. 87, N 10. – P. 4797–4805.
  36. Proinflammatory cytokines inhibit human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity through Ca<sup>2+</sup> and cAMP pathways / I. Kossintseva [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006 Feb. – Vol. 290, N 2. – P. E282–E288.
  37. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11beta-HSD2 / K. J. O'Donnell [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012 Jun. – Vol. 37, N 6. – P. 818–826.
  38. Xiong, F. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in developmental programming of health and disease / F. Xiong, L. Zhang // *Front. Neuroendocrinol.* – 2013 Jan. – Vol. 34, N 1. – P. 27–46.
  39. Chrousos, G. P. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications / G. P. Chrousos, D. J. Torpy, P. W. Gold // *Ann. Intern. Med.* – 1998 Aug. – Vol. 129, N 3. – P. 229–240.
  40. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree / C. Krebs [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996 Dec. – Vol. 175, N 6. – P. 1534–1542.
  41. Myatt, L. Placental adaptive responses and fetal programming / L. Myatt // *J. Physiol.* – 2006 Apr. – Vol. 572, pt. 1. – P. 25–30.
  42. Regulation of human placental development by oxygen tension / O. Genbacev [et al.] // *Science*. – 1997 Sep. – Vol. 277, N 5332. – P. 1669–1672.
  43. Brower, V. Nutraceuticals: poised for healthy slice of the healthcare market? / V. Brower // *Nat. Biotechnol.* – 1998 Aug. – Vol. 16, N 8. – P. 728–731.
  44. USDA National Nutrient Database for Standard Reference [Electronic resource] / United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service. – 2019. – Mode of access: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/04589>. – Date of access: 13.08.2019.
  45. Burdge, G. C. Dietary alpha-linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective / G. C. Burdge, P. C. Calder // *Nutr. Res. Rev.* – 2006 Jun. – Vol. 19, N 1. – P. 26–52.
  46. Abedi, E. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties / E. Abedi, M. A. Sahari // *Food Sci. Nutr.* – 2014 Sep. – Vol. 2, N 5. – P. 443–463.
  47. Pathways of polyunsaturated fatty acid utilization: Implications for brain function in neuropsychiatric health and disease / J. J. Liu [et al.] // *Brain. Res.* – 2015 Feb. – Vol. 1597. – P. 220–246.
  48. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women / D. Mozaffarian [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004 Apr. – Vol. 79, N 4. – P. 606–612.
  49. Effects of cigarette smoke on cell viability, linoleic acid metabolism and cholesterol synthesis, in THP-1 cells / S. Ghezzi [et al.] // *Lipids*. – 2007 Jul. – Vol. 42, N 7. – P. 629–636.
  50. Cicero, A. F. G. Krill oil: evidence of a new source of polyunsaturated fatty acids with high bioavailability / A. F. G. Cicero, A. Colletti // *Clin. Lipidol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1–4.

Поступила 27.02.2019 г.

Принята в печать 25.07.2019 г.

## References

- On approval of the State program «People's Health and Demographic Security of the Republic of Belarus» for 2016-2020: postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus', 14 marta 2016 g, № 200. Nats Reestr Pravovykh Aktov Resp Belarus'. 2016;(5/41840). (In Russ.)
- Barker DJ. In utero programming of chronic diseases. *Clin Sci (Lond)*. 1998 Aug;95(2):115-28.
- Belyaeva LE, Shebeko VI. Gynecological endocrinology: pathophysiological basis. Moscow, RF: Med lit, 2009. 256 p. (In Russ.)
- Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Compr Physiol*. 2015 Apr;5(2):997-1025. doi: 10.1002/cphy.c140036
- Robinson R, Lahti-Pulkkinen M, Heinonen K, Reynolds RM, Räikkönen K. Fetal programming of neuropsychiatric disorders by maternal pregnancy depression: a systematic mini review. *Pediatr Res*. 2019 Jan;85(2):134-145. doi: 10.1038/s41390-018-0173-y
- Brannigan R, Cannon M, Tanskanen A, Huttunen MO, Leacy FP, Clarke MC. The association between subjective maternal stress during pregnancy and offspring clinically diagnosed psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Apr;139(4):304-310. doi: 10.1111/acps.12996
- Kirkbride JB, Susser E, Kundakovic M, Kresovich JK, Davey Smith G, Relton CL. Prenatal nutrition, epigenetics and schizophrenia risk: Can we test causal effects? *Epigenomics*. 2012 Jun;4(3):303-15. doi: 10.2217/epi.12.20
- Izvol'skaia MS, Sharova VS, Ignatiuk VM, Voronova SN, Zakharova LA. Abolition of prenatal lipopolysaccharide-induced reproductive disorders in rat male offspring by fulvestrant. *Andrologia*. 2019 Apr;51(3):e13204. doi: 10.1111/and.13204
- Ignatiuk VM, Izvol'skaya MS, Sharova VS, Voronova SN, Zakharova LA. Disruptions in the reproductive system of female rats after prenatal lipopolysaccharide-induced immunological stress: role of sex steroids. *Stress*. 2019 Jan;22(1):133-141. doi: 10.1080/10253890.2018.1508440
- Suh DI, Chang HY, Lee E, Yang SI, Hong SJ. Prenatal Maternal Distress and Allergic Diseases in Offspring: Review of Evidence and Possible Pathways. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 May;9(3):200-211. doi: 10.4168/air.2017.9.3.200
- Rosa MJ, Hsu HL, Just AC, Brennan KJ, Bloomquist T, Kloog I, et al. Association between prenatal particulate air pollution exposure and telomere length in cord blood: Effect modification by fetal sex. *Environ Res*. 2019 May;172:495-501. doi: 10.1016/j.envres.2019.03.003
- Zhang Q, Berger FG, Love B, Banister CE, Murphy EA, Hofseth LJ. Maternal stress and early-onset colorectal cancer. *Med Hypotheses*. 2018 Dec;121:152-159. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.035
- Sharma A. Transgenerational epigenetics: Integrating soma to germline communication with gametic inheritance. *Mech Ageing Dev*. 2017 Apr;163:15-22. doi: 10.1016/j.mad.2016.12.015
- Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006 Feb;31(2):89-97. doi: 10.1016/j.tibs.2005.12.008
- Lister R, Mukamel EA, Nery JR, Urich M, Puddifoot CA, Johnson ND, et al. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science*. 2013 Aug;341(6146):1237905. doi: 10.1126/science.1237905
- Guo JU, Su Y, Zhong C, Ming GL, Song H. Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain. *Cell*. 2011 Apr;145(3):423-34. doi: 10.1016/j.cell.2011.03.022
- Maor GL, Yearim A, Ast G. The alternative role of DNA methylation in splicing regulation. *Trends Genet*. 2015 May;31(5):274-80. doi: 10.1016/j.tig.2015.03.002
- Lay FD, Liu Y, Kelly TK, Witt H, Farnham PJ, Jones PA, et al. The role of DNA methylation in directing the functional organization of the cancer epigenome. *Genome Res*. 2015 Apr;25(4):467-77. doi: 10.1101/gr.183368.114
- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 2007 Feb;128(4):693-705. doi: 10.1016/j.cell.2007.02.005
- Oliver SS, Denu JM. Dynamic Interplay between histone H3 modifications and protein interpreters: emerging evidence for a «histone language». *Chembiochem*. 2011 Jan;12(2):299-307. doi: 10.1002/cbic.201000474
- Price BD, D'Andrea AD. Chromatin Remodeling at DNA Double Strand Breaks. *Cell*. 2013 Mar;152(6):1344-54. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.011
- Li W, Nagaraja S, Delcuve GP, Hendzel MJ, Davie JR. Effects of histone acetylation, ubiquitination and variants on nucleosome stability. *Biochem J*. 1993 Dec;296 ( Pt 3):737-44. doi: 10.1042/bj2960737
- Dehennaut V, Leprince D, Lefebvre T. O-GlcNAcylation, an Epigenetic Mark. Focus on the Histone Code, TET Family Proteins, and Polycomb Group Proteins. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Sep;5:155. doi: 10.3389/fendo.2014.00155
- Rousseaux S, Khochbin S. Histone Acylation beyond Acetylation: Terra Incognita in Chromatin Biology. *Cell J*. 2015 Spring;17(1):1-6
- Feng S, Jacobsen SE, Reik W. Epigenetic reprogramming in plant and animal development. *Science*. 2010 Oct;330(6004):622-7. doi: 10.1126/science.1190614
- Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature*. 2007 May;447(7143):425-32. doi: 10.1038/nature05918
- Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, et al. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ Health Perspect*. 2013 Mar;121(3):267-373. doi: 10.1289/ehp.1205575
- Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart*. 2000 Dec;84(6):595-8. doi: 10.1136/heart.84.6.595
- King BR, Nicholson RC, Smith R. Placental corticotrophin-releasing hormone, local effects and fetomaternal endocrinology. *Stress*. 2001 Dec;4(4):219-33.
- Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, Majzoub JA. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Jul;85(14):5244-8. doi: 10.1073/pnas.85.14.5244
- Davis EP, Head K, Buss C, Sandman CA. Prenatal maternal cortisol concentrations predict neurodevelopment in middle childhood. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Jan;75:56-63. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.10.005
- Cuffe JS, Turton EL, Akison LK, Bielefeldt-Ohmann H, Moritz KM. Prenatal corticosterone exposure programs sex-specific adrenal adaptations in mouse offspring. *J Endocrinol*. 2017 Jan;232(1):37-48. doi: 10.1530/JOE-16-0417

33. McTernan CL, Draper N, Nicholson H, Chalder SM, Driver P, Hewison M, et al. Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):4979-83.
34. Sarkar S, Tsai SW, Nguyen TT, Plevyak M, Padbury JF, Rubin LP. Inhibition of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by catecholamines via alpha-adrenergic signaling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001 Dec;281(6):R1966-74. doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.6.R1966
35. Alfaidy N, Gupta S, DeMarco C, Caniggia I, Challis JR. Oxygen regulation of placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2: physiological and pathological implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4797-805. doi: 10.1210/jc.2002-020310
36. Kossintseva I, Wong S, Johnstone E, Guilbert L, Olson DM, Mitchell BF. Proinflammatory cytokines inhibit human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity through Ca<sup>2+</sup> and cAMP pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Feb;290(2):E282-8
37. O'Donnell KJ, Bugge Jensen A, Freeman L, Khalife N, O'Connor TG, Glover V. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11beta-HSD2. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Jun;37(6):818-26. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.014
38. Xiong F, Zhang L. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in developmental programming of health and disease. *Front Neuroendocrinol.* 2013 Jan;34(1):27-46. doi: 10.1016/j.yfine.2012.11.002
39. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med.* 1998 Aug;129(3):229-40. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00012
40. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Dec;175(6):1534-42.
41. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol.* 2006 Apr;572(Pt 1):25-30. doi: 10.1113/jphysiol.2006.104968
42. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science.* 1997 Sep;277(5332):1669-72.
43. Brower V. Nutraceuticals: poised for healthy slice of the healthcare market? *Nat Biotechnol.* 1998 Aug;16(8):728-31. doi: 10.1038/nbt0898-728
44. United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference. 2019. Available from: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/04589> [Accessed 13th Aug 2019].
45. Burdge GC, Calder PC. Dietary alpha-linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. *Nutr Res Rev.* 2006 Jun;19(1):26-52. doi: 10.1079/NRR2005113
46. Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr.* 2014 Sep;2(5):443-63. doi: 10.1002/fsn3.121
47. Liu JJ, Green P, John Mann J, Rapoport SI, Sublette ME. Pathways of polyunsaturated fatty acid utilization: Implications for brain function in neuropsychiatric health and disease. *Brain Res.* 2015 Feb;1597:220-46. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.059
48. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr.* 2004 Apr;79(4):606-12. doi: 10.1093/ajcn/79.4.606
49. Ghezzi S, Risé P, Ceruti S, Galli C. Effects of cigarette smoke on cell viability, linoleic acid metabolism and cholesterol synthesis, in THP-1 cells. *Lipids.* 2007 Jul;42(7):629-36.
50. Cicero AFG, Colletti A. Krill oil: evidence of a new source of polyunsaturated fatty acids with high bioavailability. *Clin Lipidol.* 2015;10:1-4.

Submitted 27.02.2019

Accepted 25.07.2019

#### Сведения об авторах:

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Павлюкевич А.Н. – м.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

#### Information about authors:

*Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Pauliukevich A.N. – Master of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра патологической физиологии. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Lyudmila E. Belyaeva.