

Представление о природе атерогенных нарушений у детей

Е.В. Неудахин¹, Т.В. Кожанова^{1,2}, А.А. Абрамов^{1,3}¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Understanding the nature of atherogenic disorders in children

E.V. Neudakhin¹, T.V. Kozhanova^{1,2}, A.A. Abramov^{1,3}¹V.F. Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;³RUDN University, Moscow, Russia

В статье представлена информация о природе атерогенных нарушений у детей. Большое внимание уделено проблеме патогенеза атеросклероза, обоснованию его стрессовой теории, отвергается его нозологическая сущность. Атеросклероз рассматривается как эволюционный, генетически детерминированный патофизиологический процесс, который сопровождает человека от зачатия до смерти, влияя на качество его здоровья и продолжительность жизни. Привлечено внимание к вопросам предрасположенности к развитию атерогенных нарушений у детей, ответы на которые позволяют решать задачи их предупреждения и профилактики.

Ключевые слова: дети, хронический стресс, атеросклероз, генетика, эпигенетика, фетальное программирование.

Для цитирования: Неудахин Е.В., Кожанова Т.В., Абрамов А.А. Представление о природе атерогенных нарушений у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 5–12. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-5-12

The article provides information about the nature of atherogenic disorders in children. Much attention is devoted to the problem of the pathogenesis of atherosclerosis, the substantiation of its stress theory, whereas nosological essence is rejected. Atherosclerosis is considered as an evolutionary, genetically determined pathophysiological process that accompanies a person from conception to death, affecting the health quality and life expectancy. Attention is drawn to the issues of susceptibility to atherogenic disorders in children, which explanation allows us to solve the problems of their prevention and prophylaxis.

Key words: children, chronic stress, atherosclerosis, genetics, epigenetics, fetal programming.

For citation: Neudakhin E.V., Kozhanova T.V., Abramov A.A. Understanding the nature of atherogenic disorders in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(2): 5–12 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-5-12

Наиболее дискуссионной в медицине была и остается проблема атеросклероза. Он влияет на качество здоровья, продолжительность жизни. Однако до настоящего времени нет точного обоснованного определения атеросклероза, а следовательно, нет и глубокого его понимания. Выдающийся

отечественный кардиолог академик Е.И. Чазов с горечью признавал, что «не раскрыта суть атеросклероза, его исходные причины», что нет точного ответа на вопрос, «атеросклероз — это больше болезнь или больше здоровье?».

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения атеросклероз — это вариативная комбинация изменений внутренней оболочки интимы (артерий), включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медиа). По нашему мнению, это слишком суженное представление об атеросклерозе, не отражающее системность и многоэтапность его развития, молекулярно-генетические аспекты, особенности альтернативного взаимодействия многочисленных его патогенетических звеньев [1]. В современной литературе определения атеросклероза очень противоречивы. Некоторые считают его хроническим сосудистым *очаговым заболеванием*, большинство авторов — хроническим (воспалительным, аутоиммунным, метаболическим, дегенеративным и т.д.) *системным заболеванием*, меньшинство — процессом. И.В. Давыдовский

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Неудахин Евгений Васильевич — д.м.н., проф., засл. врач РФ, гл. науч. сотр. Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, ORCID: 0000-0002-9124-1306
e-mail: pediatr_ev@mail.ru

Кожанова Татьяна Викторовна — к.м.н., вед. науч. сотр., доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-лабораторный генетик Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, ORCID: 0000-0001-9101-5213

Абрамов Александр Андреевич — науч. сотр., врач-лабораторный генетик Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ; учебный мастер кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0003-0481-483X
119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

отвергал его нозологическую сущность, рассматривая как биологическое явление. По его мнению, *атеросклероз — естественный возрастной процесс*, который начинается в детстве и которого не миновать никому. В связи с этим напрашивается вывод, что атеросклероз характеризуется не преимущественно очаговым поражением стенки артерий, а преимущественно общим нарушением обмена веществ у человека. Таким образом, по данным литературы, атеросклероз представляет собой закономерный (генетически запрограммированный) процесс развития живого организма от жизни к смерти. Его можно считать переходным (между здоровьем и болезнью), нозологическим (патофизиологическим по своей сути) процессом, который на разных этапах жизни человека может осложняться нозологическими состояниями — заболеваниями.

Согласно нашим представлениям *атеросклероз — это генетически запрограммированный мультифакторный патофизиологический процесс, характеризующийся альтернативным взаимодействием прогрессирующих обменных изменений в организме, ассоциированных с активностью адапционно-компенсаторных реакций, который в финальной стадии своего развития проявляется атероматозным повреждением артерий эластического и мышечно-эластического типов* [1]. Следовательно, атеросклероз — закономерный биологический процесс, протекающий в живом организме от зачатия до смерти. Его основу составляют адапционно-компенсаторные реакции, свидетельствующие о состоянии хронического стресса.

Сложность и многогранность этого процесса, альтернативное его взаимодействие с процессами во всех органах и системах организма, активное участие в адапционно-компенсаторных реакциях — причина множества теорий и научных взглядов на патогенетическую сущность атеросклероза. К настоящему времени, по нашим данным, предложено больше 40 его теорий. Это связано с наличием многочисленных экзо- и эндогенных факторов, формирующих отдельные патогенетические звенья, объединяющей сущностью которых служат адапционно-компенсаторные реакции, обеспечивающие сохранения гомеостаза организма. Мобилизация адаптивных реакций организма, т.е. гиперadaptation (хронический стресс), по мнению В.М. Дильмана, формирует типичную болезнь старения — атеросклероз. Согласно его точке зрения механизмы развития хронического стресса, атеросклероза и старения — одна и та же категория явлений, представляющих болезни гомеостаза. Таким образом, атерогенез — универсальный ответ организма на патологические воздействия, ассоциированные с хроническим стрессом. Основными его патогенетическими звеньями служат окислительный стресс, дисфункция эндотелия, хронический воспалительный процесс, дислипиде-

мия, пролиферация клеток, ремоделирование тканей, гомеостатические нарушения.

При исследовании адапционно-компенсаторных реакций у детей с гипотрофией (в том числе родившихся с задержкой внутриутробного развития), с ожирением, а также у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, нами определялись признаки хронического стресса и атерогенных нарушений, которые коррелировали между собой [1, 2]. Полученные данные позволили сделать вывод, что патогенетической основой атеросклероза служит хронический стресс.

Стрессовая теория атеросклероза объединяет и объясняет все предложенные ранее теории, которые, безусловно, являются правильными, но отражающими лишь определенные его патогенетические звенья. Можно не сомневаться, что в источниках литературы еще неоднократно будут появляться сообщения об открытии новых обоснованных патогенетических звеньев атеросклероза. Для правильной интерпретации этих сообщений уместно напомнить точку зрения о стрессе А. Эйнштейна, по мнению которого *стрессовую теорию следует рассматривать как «единую теорию медицины»*. Мы считаем, что именно «единая теория медицины» и должна лежать в основе теории атеросклероза.

Атеросклероз — это проблема здоровья человека, качества его жизни, ее продолжительности, старения. В связи с этим проблема атеросклероза должна рассматриваться с позиции персонализированной медицины. В настоящее время происходит активное формирование основных принципов персонализированного обеспечения диагностических и профилактических мероприятий при развитии атеросклеротического процесса. Скорости развития атеросклероза и старения зависят от сопровождающего их хронического стресса, который представляет собой неизбежный, но управляемый процесс. На него можно воздействовать с помощью методов персонализированной медицины.

Определяющую роль в развитии атеросклероза и старения играет индуцированная хроническим стрессом митохондриальная недостаточность, сопровождающаяся нарушением образования АТФ, развитием энергетического дефицита, повреждением митохондриальной ДНК. Для нормального функционирования цикла трикарбоновых кислот и дыхательной цепи в митохондриях необходимо оптимальное генетическое обеспечение синтеза белков, ферментов и коферментов, связанных с определенными витаминами и микроэлементами, а также восстановление релевантной (существенной) активности митохондриальной ДНК.

Генетическая предрасположенность

Генетическое тестирование позволяет диагностировать заболевания, рассчитывать их риск

для пациентов, выявлять биологических родственников и предлагать на основе выявленных мутаций персонализированный подход к терапии. В настоящее время еще недостаточно широко используется генетическое тестирование при нарушениях липидного обмена, но со временем оно будет играть ключевую роль в лечении и ведении детей с такими нарушениями. Большинство лиц, имеющих генетическую предрасположенность к атеросклерозу из-за моногенных форм дислипидемий, остаются невыявленными и, следовательно, не имеют возможности для проведения своевременной профилактики данной патологии. В связи с этим одна из основных задач здравоохранения состоит в выявлении лиц с повышенным риском развития атеросклероза вследствие моногенных наследственных заболеваний. Применение метода массового параллельного секвенирования (секвенирование последующего поколения — next-generation sequencing — NGS) при обследовании пациентов с симптомами заболевания произвело революцию не только в изучении атеросклероза (открытие новых генов), но и в более глубоком понимании его патогенеза. Использование геномных технологий откроет путь к внедрению персонализированной профилактики атеросклероза [3].

Клинически выраженная дислипидемия — результат взаимодействия между факторами генетической предрасположенности и вторичными негенетическими факторами. В большинстве случаев диагноз дислипидемии и назначение лекарственных препаратов базируется на клинических и биохимических данных. Однако в ряде стран ДНК-диагностика представляет собой составную часть диагностических алгоритмов. В настоящее время молекулярная основа большинства моногенных дислипидемий с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования достаточно хорошо изучена [4].

В последние годы выявлено большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом. Их число быстро растет. Они включают гены, ассоциированные с метаболизмом липидов (*LDLR*, *LRP*, *apoB*, *apoE*, *PCSK9*, *CYP7A1*, *LCAT*, *apoA-I*, *PON1*, *PON2* и *PON3*. *PON1* и *PON3*, *ABCA1*, *LIPC*, *ABCG5/ABCG8*), с метаболизмом триглицеридов (*LPL*), гены, ассоциированные с функцией эндотелия (*MnSOD*, *NOS3*, *VEGF*), с окислительным стрессом (*CYBA*, *MPO*, *EC-SOD*, *GPX1*, *GST*, *UCP2*, *HO-1*), с воспалением (*IL-1*, *IL-6*, *IL-18*, *IL-10*, *TNF-α*, *TNF-β*, *TLR*), с моделированием сосудистой сети (*TGF-β1*, *MMP-3*, *MMP9*, *MMP-7* и *MMP-12*), с артериальным тромбозом (ген фактора V, ген тромбомодулина), а также гены, модулирующие восприимчивость к атеросклерозу (*PPARγ*, *PPARα*, ген тромбоспондина-4 и -2, *MTHFR*, *PDE4D*) и др.

В настоящее время известно о 25 генах, мутации в которых приводят к развитию дислипидемий: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *STAP1*, *APOE*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *ABCG5*, *ABCG8*, *MTTP*, *SAR1B*, *ANGPTL3*, *CETP*, *LIPC*, *SCARB1*, *ABCA1*, *APOA1*, *LCAT*, *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *GPD1*, *APOC3*. В некоторых случаях гетерозиготные мутации в более чем одном гене могут привести к фенотипу, схожему с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией. В остальных случаях различные фенотипы (фенотипическая вариабельность) могут наблюдаться в результате разных мутаций в пределах одного и того же гена, например мутации в генах *APOB* и *PCSK9*, кодирующие аполипопротеин В и пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*) соответственно. Это может привести к развитию (в зависимости от их функционального влияния) либо гиперхолестеринемии, либо гипохолестеринемии. В дополнение к биохимическим нарушениям некоторые моногенные дислипидемии могут проявляться специфическими симптомами и признаками, представляющими известные синдромы.

В генетической диагностике заболеваний технология массового параллельного секвенирования применяется в виде использования отдельных панелей генов (таргетные панели), секвенирования экзона и секвенирования генома. Таргетные панели позволяют секвенировать определенную группу клинически значимых генов и проводить фенотип-генотипические корреляции. Однако увеличивающееся количество вновь открытых новых генов сместило их использование в пользу полноэкзомного и полногеномного секвенирования.

Полногеномное и полноэкзомное секвенирование успешно применяются в клинической практике для выявления причинной мутации в генах при большом количестве различных моногенных заболеваний. Учитывая многочисленные данные литературы, исследователи в большинстве случаев с целью диагностики моногенных дислипидемий с применением технологии NGS нацеливаются на поиск мутаций в генах *ABCG5*, *APOE*, *APOB*, *LIPA*, *ABCA1*, *LPL* и *ANGPTL3*. Благодаря технологии NGS открываются новые гены, ассоциированные с нарушением липидного обмена, как, например, ген *STAP1*, мутации в котором приводят к аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии [5].

Генетическое тестирование может подтвердить диагноз моногенной формы гиперхолестеринемии. В мире много людей с уровнем липопротеидов низкой плотности в «промежуточной зоне», у которых диагноз не определен. В данном случае трудно предположить, что у индивидуума имеется моногенная форма гиперхолестеринемии, так как такое содержание липопротеидов низкой плотности клинически может не проявляться. Особенно это актуально для детей подросткового возраста, у которых имеется

мутация в причинном гене. Раннее выявление и лечение таких детей снизит заболеваемость и смертность от данной патологии [6].

Генетический диагноз в некоторых случаях может помочь прогнозировать ответ на терапию, особенно при использовании новых методов лечения. Например, ингибиторы PCSK9 малоэффективны у пациентов с мутацией в гене *LDLR*, которая приводит к полной остановке синтеза соответствующего функционального белкового продукта. Тщательные попытки увеличить количество рецепторов липопротеидов низкой плотности при такой мутации не приводят к снижению уровня липопротеидов низкой плотности. Однако у лиц с остаточной функцией рецептора ингибиторы PCSK9 бывают полезными терапевтическими препаратами. Чувствительность генетического тестирования при семейной гиперхолестеринемии зависит также от этнической принадлежности. У 15–40% людей с семейной гиперхолестеринемией мутации в генах могут быть не идентифицированы современными молекулярными методами. Это все равно не исключает данный диагноз у них. Кроме того, современные методы не всегда способны идентифицировать мутации в промоторном участке гена (3'UTR), ответственного за гиперхолестеринемия.

В последнее время секвенирование экзона стало более доступным. Перед назначением этого исследования с целью выявления мутаций в генах, ответственных за развитие атеросклероза, необходимо убедиться, что интересующие типы мутаций в генах определяются с помощью данной технологии. Независимо от используемого метода молекулярного тестирования следует получить консультацию клинического генетика для правильной интерпретации результатов исследования, особенно в случае выявления варианта с неизвестной клинической значимостью.

Развитие генетического тестирования привело к изменению парадигмы в клинической практике. В настоящее время мы вступаем в эру персонализированной медицины, и в конечном счете превентивной медицины. В ближайшие годы существующие методы и результаты станут понятнее, а дополнительные тесты, вероятно, более доступными, точными и широко используемыми, что может привести к смещению фокуса клинического подхода с фенотипа на генотип.

Очень актуальной для персонализированной медицины остается информация о генных сетях, представляющих собой группу функционально взаимосвязанных генов, обеспечивающих формирование фенотипических признаков организма. Информация о генных сетях у пациента с конкретным мультифакториальным заболеванием позволяет разработать комплекс индивидуальных профилактических мероприятий.

Эпигенетические процессы при атерогенезе

Накоплено много данных о том, что в патогенезе заболеваний важную роль играют эпигенетические механизмы, влияющие на экспрессию генов. Формирование эпигенома под действием факторов окружающей среды модулирует фенотип человека в краткосрочной и долгосрочной перспективах, осуществляя так называемое эпигенетическое программирование. Благодаря эпигенетической изменчивости организм способен адаптироваться к действию неблагоприятных факторов окружающей среды, а из-за эпигенетических аберраций формируется предрасположенность к развитию определенных заболеваний. Важный аспект, который следует учитывать при работе с эпигенетикой, заключается в том, что эпигенетические модификации так же, как и изменения в генах, наследуются. Эпигенетические сигналы, полученные в течение жизни, передаются потомству и принимают дальнейшее участие в определении существенных изменений фенотипа.

Эпигенетические модификации изменяют экспрессию генов без изменения последовательности ДНК. Они оказывают большое влияние на функциональную активность генома. Их действие осуществляется с помощью метилирования ДНК, модификации гистонов и экспрессии некодирующих РНК (микроРНК). Один из эпигенетических механизмов, влияющих на развитие плода, — питание матери во время беременности. Дефицит белка в пренатальном периоде может быть причиной нарушения метилирования промоторов генов глюкокортикоидных, ангиотензиновых рецепторов — PPAR γ , что влечет за собой их изменение. Показано, что и диета отца в период зачатия влияет на уровень метилирования ДНК с последующим формированием соответствующего фенотипа. В целом эти данные предполагают, что эпигенетическая модуляция метаболических путей недостаточным питанием в пренатальном периоде может способствовать развитию неблагоприятных кардиометаболических фенотипов в детстве.

Сниженное метилирование ДНК служит важным признаком атеросклеротических поражений у людей. Некоторые исследования показали выраженные изменения специфичных для атеросклероза метилированных CpG в атеросклеротических бляшках человека (гипометилирование 3997 промоторных сайтов = 84%) с прогрессивным увеличением метилирования генов по мере созревания поражений. Глобальное гипометилирование ДНК при поражениях аорты человека было результатом почти полного деметилирования CpG-островков, которые были гиперметилированы в контрольных аортах [7]. Помимо глобальных вариаций в статусе метилирования, изменения в паттерне метилирования конкретных генов были связаны с патогенезом атеросклероза.

Различные химические компоненты пищи могут приводить в действие эпигенетические механизмы уже в фетальном периоде жизни, когда характер питания беременной женщины, а следовательно, и плода может воздействовать на дальнейшее состояние здоровья ребенка и повзрослевшего человека. В основе фетального программирования развития атеросклероза у детей лежат различные эпигенетические изменения, которые возникают в геноме человека, и прежде всего в генах, играющие важную роль в процессах реализации окислительного стресса и воспалительных реакций. Существует большое количество исследований *in vivo*, демонстрирующих, что модификация гистонов заложена в ранний период развития плода. Растущее количество исследований указывает на то, что посттрансляционные модификации гистонов, в основном по остаткам лизина и аргинина, значительно влияют на доступность хроматина. Они активируют клеточно-специфические программы транскрипции, участвующие в патофизиологии атеросклеротического сосудистого заболевания [8].

Эпигенетические сигналы, полученные на протяжении жизни, могут использоваться в качестве потенциальных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, эпигенетическая информация способна объяснить изменения в траекториях экспрессии сердечно-сосудистых генов и предложить биомаркеры для последующего наблюдения за этими пациентами. «Эпигенетический ландшафт» предлагает реальный постгеномный инструмент для построения индивидуальных карт риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Таким образом, эпигенетические изменения, накопленные в течение жизни, могут использоваться для разработки диагностических и терапевтических подходов к первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Эпигенетические показатели стали использоваться для прогнозирования продолжительности жизни, определения скорости развития атеросклероза и старения. Относительно недавно в литературе появилось сообщение о методе определения биологического возраста с помощью «эпигенетических часов». Автор этого метода, впервые представленного в 2013 г., — сотрудник Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, профессор генетики человека Стив Хорват. В основе его метода лежат изменения эпигенома, ассоциированные с метилированием ДНК. Представленные данные об открытии Стива Хорвата дают в руки ученых неограниченные возможности для разработки методов диагностики ранних, доклинических проявлений патологических процессов, методов их профилактики, возможности предвидения риска развития возрастных заболеваний, прогнозирования продолжительности жизни.

«Омные» характеристики атерогенных нарушений

Повышение персонализации лабораторных методов стало возможным при использовании геномных методов исследования. Благодаря технологическому процессу были открыты новые, так называемые омные, области исследования, отличающиеся характером изменений генной экспрессии на разных стадиях: 1) на стадии изменения матричных и других РНК (транскриптомика); 2) белков (протеомика); 3) метаболитов (метабомика) [10].

Объектом изучения транскриптомики — раздела функциональной геномики — являются все РНК-транскрипты, которые образуются в клетке. Среди них различают кодирующие (рибосомные, матричные, транспортные) и некодирующие РНК. Методология транскриптомики базируется на определении набора РНК с помощью микрочипов и секвенирования нуклеиновых кислот. Транскриптомика позволяет установить адреса наиболее активных клеточных процессов, ассоциированных с уровнем экспрессии определенных генов в клетках тех или иных тканей в тот или иной момент времени. Эти данные позволяют углубить представления о молекулярных аспектах атеросклероза у человека, что может быть использовано в его персонализированной диагностике и профилактике.

Протеомика — это область молекулярной биологии, основная задача которой состоит в идентификации и количественном анализе вновь образующихся белков в различных клетках и тканях организма. Метод протеомики используется для детекции биомаркеров, идентификации белков, экспрессирующихся при разных заболеваниях, в первую очередь — при злокачественных новообразованиях. Этот метод позволяет судить о механизмах действия лекарственных средств, об индивидуальной чувствительности к ним организма, что обозначается термином «фармакопротеомика». С помощью метода протеомики углубляется представление о патогенезе многих заболеваний. Важную роль протеомика может сыграть в разработке новых методов лечения пациентов. Среди протеомных методов к наиболее перспективным для персонализированной медицины относятся методы иммунохимического анализа и электрофореза, метод масс-спектрометрической визуализации тканей человека, а также белковые биочипы, ассоциированные с антигенами, антителами, ферментами. Эти методы позволяют осуществлять полный анализ протеома. Качественный и количественный состав всех белков, содержащихся в клиническом материале, может помочь наблюдать за динамикой их изменений при атеросклерозе. Протеомные методы широко применяются и в педиатрии, подтвердив свою высокую информативность [11].

Отдельную основополагающую область персонализированной медицины составляет метабомика,

изучающая широкий ассортимент низкомолекулярных продуктов различного происхождения. Чаще всего это промежуточные и конечные продукты обмена веществ, вторичные метаболиты, гормоны и другие сигнальные молекулы, совокупность которых формирует метаболический профиль. Характер изменений метаболитов может быть индикатором обменных процессов в организме. Изменения метаболизма фиксируются при многих заболеваниях, сопровождающихся развитием стрессовых реакций. Они предшествуют структурным изменениям органов, в связи с этим способствуют ранней диагностике формирующихся повреждений. Анализ метаболического профиля крови особенно актуален для изучения атеросклероза. Установлено, что образованию атеросклеротической бляшки предшествуют нарушения окислительно-восстановительных процессов и энергетического обеспечения тканей, накопление полиненасыщенных сложных эфиров холестерина с длинноцепочечными жирными кислотами. Особое внимание уделяется повышению концентрации пальмитиновой кислоты, которая ускоряет развитие атеросклероза и в связи с этим может использоваться для диагностики ранних его признаков. Для диагностики метаболомных нарушений в основном используются газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрическим детектором, жидкостная хроматография высокого разрешения в сочетании с тандемным масс-спектрометрическим детектором, спектрометрия ядерного магнитного резонанса, капиллярный электрофорез [10].

Особенности фетального программирования атерогенных нарушений

В многочисленных источниках литературы постоянно декларируется, что забота о здоровье и увеличении продолжительности жизни человека должна начинаться до его зачатия. Для этого необходимо учитывать состояние здоровья его родителей, уделять повышенное внимание превентивной диагностике и профилактике будущих заболеваний, в том числе запрограммированных в период его внутриутробного существования. Нормальное существование плода обеспечивается способностью его организма отвечать адекватной реакцией на действие провоцирующих факторов с целью реализации генетической программы его онтогенетического развития. Особенно это важно в период раннего онтогенеза, когда осуществляется активное формирование регуляторных механизмов на всех иерархических уровнях: клеточном, органном, организменном [12].

Индивидуальное физическое и физиологическое развитие организма ребенка на протяжении всей жизни определяется во многом состоянием организма матери в период беременности и усло-

виями внутриутробного развития плода, начиная с раннего деления бластоцитов, имплантации их в материнский эндометрий. Недостаточное поступление нутриентов к плоду (пищевой стресс), другие повреждающие факторы пренатального периода вызывают у плода нарушение экспрессии генома, повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем. В связи с этим в его организме включаются механизмы «стратегии выживания», сохранения жизни «любой ценой»: путем либо скорейшего завершения беременности, либо замедления роста плода с целью максимальной экономии ресурсов, что служит причиной рождения детей недоношенными и/или с задержкой внутриутробного развития. Формирующаяся при этом генетически запрограммированная инсулинорезистентность способствует выживанию плода в условиях голода, а фетальное программирование, сформированное в клеточном внутриутробном периоде, определяет восприимчивость организма к заболеваниям во взрослом возрасте [13].

Суть теории фетального программирования заключается в том, что в условиях неблагоприятно протекающей беременности, сопровождающейся развитием плацентарной недостаточности, гипоксии, выраженного дефицита нутриентов, в организме плода возникает напряжение адаптационных механизмов (состояние внутриутробного хронического стресса). Этот «адаптивный ответ» необходим для его выживания. При адаптивном ответе в организме плода происходит «экономное» перераспределение кровотока, а следовательно, нутриентов, в первую очередь глюкозы, в пользу наиболее жизненно важных органов: головного мозга, сердца, надпочечников [14]. Одновременно с этим осуществляется перепрограммирование и регуляторных систем плода (вегетативной, эндокринной, иммунной и др.), обеспечивающее развитие стойких структурных и функциональных изменений в его организме. Фетальное программирование, патогенетически ассоциированное с хроническим стрессом, с помощью изменений в эпигенетическом коде модулирует фенотип плода, что способствует «планированию» заболеваний в краткосрочной и долгосрочной перспективе [15, 16, 17].

Физиологическая роль неспецифической хронической стрессовой реакции у плода заключается в основном в энергетическом обеспечении специфических адаптивных компонентов. В развитии хронического стресса мы выделяем энерготропную и трофотропную стадии, а в каждой стадии — фазы напряженной адаптации, относительной компенсации и декомпенсации [18]. Энерготропная стадия, фиксируемая у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, у детей старших возрастов и у взрослых часто трансформируется в трофотроп-

ную стадию, сопровождающуюся развитием ожирения, сахарного диабета 2-го типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы. Последняя группа заболеваний, по мнению многих авторов, представляет собой *метаболический синдром*. По нашему мнению, метаболический синдром — это *трофотропная стадия* хронического стресса.

Решающую роль в программировании атеросклероза у плода играет плацентарная недостаточность, индуцирующая развитие дисфункции митохондрий и ассоциированной с ней модификации эндотелия. При задержке внутриутробного развития плода определяются признаки хронического воспаления, активации эндотелиальных клеток, а в материнской плазме, пуповинной крови и плацентарной ткани беременных — увеличение концентрации биомаркеров окислительной и антиоксидантной систем [11].

При действии неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды на организм беременной женщины в нем возникают адаптивные реакции, инициирующие у плода определенные молекулярно-генетические и метаболические сдвиги, указывающие на состояние хронического стресса. Эта ситуация характеризуется модулированием экспрессии генов под влиянием эпигенетических механизмов: метелирования ДНК, модификации гистонов, действия микроРНК, что сопровождается ремодулированием хроматина. «При этом возникают процессы модификации действия факторов транскрипции, изменения метаболических процессов в органах и тканях, модуляции синтеза и секреции гормонов и факторов риска, а также других биологически активных веществ» (цит. по Л.Е. Беляевой) [19]. Повреждающие факторы, действующие на ранних этапах развития организма, особенно в период раннего онтогенеза, играют важную роль в формировании эпигенома, что отражается на формировании фенотипа в краткосрочной и долгосрочной перспективах [15, 16].

Состояние хронического стресса, возникающее при изменении внутриматочной среды обитания плода и задержке его внутриутробного развития, сопровождается признаками окислительного стресса, повреждением эндотелия, активацией макрофагов, усилением образования пенных клеток, развитием хронического воспалительного процесса, усилением атерогенных нарушений, что предлагается рассматривать как предварительную стадию атеросклероза [20–22]. При окислительном стрессе в результате повышения содержания активных форм кислорода модифицируются липиды, повреждаются белки, нуклеиновые кислоты, митохондриальные ДНК, в результате чего нарушается функция митохондрий, возникает митохондриальная (энергетическая) недостаточность. На этом фоне усиливаются дисфункция эндотелия, пролиферация гладкомы-

шечных сосудистых клеток, вследствие чего развивается атеросклероз.

Таким образом, перестройка, возникающая у плода, играет ключевую роль в обеспечении механизмов «стратегии выживания». При этом у плода возникают патогенетически оправданные реакции: задержка роста, атрофия тимуса, уменьшение активности метаболических, иммунологических, коагулостатических реакций, направленных на снижение энергетического обеспечения. Обмен веществ переключается с преимущественно углеводного на преимущественно липидный, что сопровождается развитием дисфункции эндотелия. Отмеченные эндокринные сдвиги, дислипидемия, дисфункция эндотелия служат убедительным свидетельством хронического стрессового состояния, признаком развивающихся атерогенных нарушений, что может характеризоваться как «предварительная стадия атеросклероза» [1, 18, 21].

Заключение

Анализ многочисленных источников литературы, а также данные собственных исследований позволяют прийти к заключению, что наиболее обоснована стрессовая теория атеросклероза. Скорость прогрессирования атерогенных нарушений, их выраженность зависят от уровня адаптационной способности детского организма, генетической, эпигенетической и «омной» предрасположенности, особенностей пренатального и постнатального развития ребенка.

В настоящее время для определения предрасположенности к развитию атеросклероза у детей необходимо использовать, кроме широко известных анамнестических данных, современные геномные технологии (метод массового параллельного секвенирования), эпигенетические параметры (метилование ДНК, посттрансляционную модификацию гистонов, соотношение про- и антиатерогенных микроРНК). Для оценки атерогенных нарушений у детей актуален анализ метаболического профиля крови (показатели липидного обмена, концентрация пальмитиновой кислоты, окислительные и антиоксидантные показатели и др.).

Для профилактики атерогенных нарушений у детей наиболее широко рекомендуется назначение антиоксидантных препаратов. В литературе активно обсуждается проблема применения препаратов L-карнитина, но мнения о его эффективности противоречивы и требуются дальнейшие исследования. Учитывая чрезвычайную актуальность проблемы детского атеросклероза, ассоциированную с качеством здоровья и продолжительностью жизни человека, в настоящее время именно педиатры должны глубоко изучать различные аспекты этой проблемы, ориентируясь на принципы персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Неудакхин Е.В., Морено И.Г. К вопросу о патогенезе атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей. РМЖ. Мать и дитя 2018; 9: 62–68. [Neudakhin E.V., Moreno I.G. To the question of the pathogenesis of atherosclerosis and the correction of atherogenic disorders in children. RMZh Mat' i ditya 2018; 9:62–68. (in Russ.)]
2. Неудакхин Е.В. Хронический стресс в общей патологии у детей. Вопросы детской диетологии 2014; 12(5): 44–49. [Neudakhin E.V. Chronic stress in general pathology in children. Voprosy detskoi dietologii 2014; 12(5): 44–49. (in Russ.)]
3. Peterlin A., Petrovič D., Peterlin B. Screening for Rare Genetic Variants Associated with Atherosclerosis: Opportunity for Personalized Medicine. Curr Vasc Pharmacol 2019; 17(1): 25–28. DOI: 10.2174/1570161116666180206111725
4. Hegele R.A., Ban M.R., Cao H., McIntyre A.D., Robinson J.F., Wang J. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. Curr Opin Lipido 2015; 26(2): 103–113. DOI: 10.2174/1570161116666180206111725
5. Fouchier S.W., Dallinga-Thie G.M., Meijers J.C., Zelcer N., Kastelein J.J. et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. Circ Res 2014; 115: 552–555. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304660
6. Ding Q., Strong A., Patel K.M., Ng S.L., Gosis B.S. et al. Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. Circulation Res 2014; 115: 488–492. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304660
7. Aavik E., Babu M., Yla-Herttuala S. DNA methylation processes in atherosclerotic plaque. Atherosclerosis 2019; 281: 168–169. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.006
8. Jiang W., Agrawal D.K., Boosani C.S. Cellspecific histone modifications in atherosclerosis (review). Mol Med Rep 2018; 18 (2): 1215–1224. DOI: 10.3892/mmr.2018.9142
9. Constantino S., Libby P., Kishore R., Tardif J.C., El-Osta, Pane-ni F. Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena. Eur Heart J 2018; 39(47): 4150–4158. DOI: 10.3892/mmr.2018.9142
10. Коробкова Е.О., Кожевникова М.В., Ильгисоникс И.С. Метаболическое профилирование больных с метаболическим синдромом. Кардиология 2020; 60(3): 37–62. [Korobkova E.O., Kozhevnikova M.V., Ilgisoniks I.S. Metabolic profiling of patients with metabolic syndrome. Kardiologiya 2020; 60(3): 37–62. (in Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n903
11. Young J., Stone W.L. Pediatric proteomics: an introduction. Front Biosci 2012; 4: 1078–1087. DOI: 10.2741/s319
12. Копец Г., Shekhawat P.S., Mhanna M.J. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. Diabetes Metab Syndr Obes 2017; 10: 285–295. DOI: 10.2147/DMSO.S115890
13. Godfrey K.M., Barker D.J.P. Fetal programming and adult health Public. Health Nutrition 2007; 4(2b): 611–624. DOI: 10.1079/phn2001145
14. Barker D.J., Osmond C., Forsen T.J., Kajantie E., Eriksson J.G. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. N Engl J Med 2005; 353(17): 1802–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa044160
15. Lane R.H. Fetal programming epigenetic and adult-onset disease. Clin Perinatol 2014; 41(4): 815–831. DOI: 10.1016/j.clp.2014.08.006
16. Van Oterdijk S.G., Michels K.B. Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: how good is the epigenetic? Faseb J 2016; 30(7): 24570–24654. DOI: 10.1096/fj.201500083
17. Morgan H.L., Watkins A.J. Transgenerational impact of environmental change. Adv Exp Med Biol 2019; 1200: 71–89. DOI: 10.1007/978–3–030–23633–5 - 4
18. Неудакхин Е.В., Морено И.Г. Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса. Вопросы практической педиатрии 2016; 11(54): 28–37. [Neudakhin E.V., Moreno I.G. Deepening of ideas about some mechanisms of chronic stress formation. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2016; 11(54): 28–37. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2016–5–28–37
19. Беляева Л.Е., Павлюкевич А.Н. Раннее программирование заболеваний человека и использование нутрицевтиков с профилактической целью: фокус на рыбий жир. Обзор литературы. Часть I. Вестник ВГМУ 2019; 18 (4): 7–16. [Belyaeva L.E., Pavlyukevich A.N. Early programming of human diseases and preventive use of nutraceuticals: focus on fish oils. Literature review. Part I. Vestnik VGMU 2019; 18(4): 7–16. (in Russ.)] DOI: 10.22263/2312–4156.2019.4.7
20. Tzschoppe A.I., von Kries R., Struwe E., Rascher W., Dörr H.G. et al. Intrauterine growth Restriction (IUGR) Induces Signs of Subclinical Atherosclerosis in 6-Year-old infants Despite Absence of Excessive Growth. Kein Pediatr 2017; 229(4): 209–215. DOI: 10.1055/s-0043–104528
21. Van de Maele K., Devliger R., Gies I. In utero programming and early detection of cardiovascular disease in the offspring of mothers with obesity. Atherosclerosis 2018; 275: 182–195. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.016
22. Yao B.C., Meng L.B., Hao M.L., Zhang Y.M., Gong T., Guo Z.G. Chronic stress a critical risk factor for atherosclerosis. J Int Med Res 2019; 47(4): 1429–1440. DOI: 10.1177/0300060519826820

Поступила: 20.02.23

Received on: 2023.02.20

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.