



# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ ПИЩИ: ПОТЕНЦИАЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НУТРИГЕНЕТИКИ, НУТРИГЕНОМИКИ И ДРУГИХ ПОСТГЕНОМНЫХ ОМИКС-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПЛАТФОРМ В ПРАКТИКЕ ДИЕТОЛОГА

С.Т. Омельчук<sup>1</sup>, доктор мед. наук, профессор, Н.В. Великая<sup>1</sup>, кандидат мед. наук,  
В.Н. Залесский<sup>2</sup>, кандидат мед. наук,

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ Национальный научный центр «Институт кардиологии  
имени Н.Д. Стражеско НАМН Украины», г. Киев, Украина

**РЕЗЮМЕ.** Оптимизация питания за счет включения в рацион компонентов пищи растительного происхождения привлекла большое внимание исследователей в аспекте возможности предотвращения развития многих хронических неинфекционных заболеваний человека, включая сердечно-сосудистые нарушения, онкологические заболевания и метаболические расстройства. Эти компоненты пищи отдельно или в сочетании с другими, как полагают исследователи, могут инициировать благоприятные последствия и играть ключевую роль в контроле метаболических нарушений, таких как дислипидемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, нарушения толерантности к глюкозе, уровней системного воспаления и окислительного стресса. Однако детальные и углубленные знания о конкретных молекулярных мишенях каждого из фитохимических соединений крайне важны и необходимы для обеспечения безопасного использования этих биологически активных соединений в качестве терапевтических агентов. В работе рассмотрены молекулярно-генетические механизмы действия компонентов пищи и потенциал использования нутригенетики, нутригеномики, а также других постгеномных омикс-платформ для предупреждения хронических неинфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** питание, компоненты пищи, молекулярно-генетические механизмы, нутригенетика, омикс-платформы, хронические неинфекционные заболевания, профилактика, лечение.

## Молекулярно-генетические механизмы действия питательных веществ

До середины XX века из-за несбалансированного рациона питания отмечалось распространение заболеваний, связанных с дефицитом витаминов и минералов, поэтому их функциональные свойства изучались особенно активно [9]. Сегодня развитые страны столкнулись с другими последствиями нерационального питания — ожирением, диабетом II типа и другими заболеваниями [36]. Более того, обнаружено, что продолжительность жизни и развитие «убийственной трой-

ки» — сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и опухолевых заболеваний — зависит от рациона питания человека [10, 16, 57]. Становится очевидным, что для эффективного лечения и профилактики вышеупомянутых болезней необходимо понять механизмы влияния компонентов пищи на организм на тканевом, клеточном и внутриклеточном уровнях регуляции.

В начале XXI века завершились международные геномные проекты [17], предоставив научному сообществу множество генетических данных, стали развиваться методы молекулярно-генетических исследований,

что привело к развитию новой научной дисциплины нутригеномики [34, 48]. Безусловно, определение биохимических путей взаимодействия компонентов пищи и генов позволит эффективно лечить многие хронические неинфекционные заболевания (например, диабет, новообразования и сердечно-сосудистые заболевания), а также предотвращать их развитие благодаря выявлению ранних маркеров нарушений метаболизма, составляя персонализированные планы здорового питания [34, 54].

Известно, что экспрессия гена — это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена преобразуется в функциональный продукт — РНК или белок. Экспрессия генов регулируется на разных стадиях, но главным «контрольным пунктом» остается начало транскрипции (синтез РНК на матрице ДНК). Инициация транскрипции зависит как от наличия необходимых белков (транскрипционных факторов, ферментов и прочее), так и от доступности (сродства) ДНК для этих белков (т.е. от эпигенетических модификаций). Выявлены факты влияния компонентов пищи на оба эти процесса [21, 34, 46].

Все клетки организма от нейронов до лейкоцитов несут идентичный генетический материал. Но в каждой клетке экспрессируется специфический набор генов, что определяют специализацию клеток. Включение/выключение генов регулируется эпигенетическими модификациями (такие модификации не затрагивают последовательность ДНК, но меняют её внешнюю «геометрию»). В клетке ДНК компактизирован, т.е. намотан на «бусины», комплекс белков гистонов, различные модификации которых включают или выключают гены. Помимо этого, включение генов происходит при модификации непосредственно молекулы ДНК — процесс метилирования [46].

Оказалось, что некоторые компоненты пищи влияют на эти процессы [26]. Так, ацетилирование гистонов (включение генов) вызывает сульфорафан (содержащийся в капусте, брокколи, цветной капусте) и диаллилдисульфид (из мякоти чеснока) путем включения генов, подавляющих ферменты, которые репрессируют ген посредством снятия ацетиловой метки с гистонов. Поэтому сульфорафан способен включать молчащие гены раковых клеток. Эти гены регулируют

процесс нормального клеточного деления, что приводит к подавлению роста blastom. Масляная кислота, которая образуется микрофлорой кишечника человека при употреблении клетчатки, оказывает аналогичное влияние на работу генов, а также активирует работу клеток иммунной системы, что подавляет рост раковых клеток. Ингибирующее действие масляной кислоты на метастазирование было выявлено у крыс на модели рака прямой кишки [35].

Метилирование ДНК ассоциируется с выключением гена. Источники метильных групп (холин, метионин, фолиевая кислота) содержатся в яйцах, шпинате, бобовых и печени. У взрослых животных (крысы) хронический дефицит метильных групп обуславливает спонтанные появления новообразований [41], а также ведет к активации мобильных элементов генома [20]. В опытах с трансгенными грызунами *agouti* ( $A^{vy}$  *agouti*), которые имеют желтую окраску и предрасположенность к ожирению, диабету, установлено, что при добавлении в корм беременным самкам — *agouti* холина, метионина и фолиевой кислоты, у них рождалось нормальное потомство с коричневой окраской шерсти и без отклонений от нормального функционирования организма [56]. Как оказалось, в присутствии источников метильных групп в пище матери достигалось метилирование (и, соответственно, выключение) гена *agouti*, вызывавшего патологический фенотип у эмбрионов.

Для нормального развития плода и протекания беременности у женщин необходимы источники метильных групп, в частности, фолиевая кислота. При её дефиците повышается риск преждевременных родов, выкидышей, а также возможно возникновение патологии нервной системы у плода и низкий вес новорожденного [49]. Тонкие механизмы действия фолиевой кислоты до сих пор не установлены, известно лишь, что усиливается метилирование гена IGF2 (инсулиноподобный фактор роста 2), участвующего в росте и развитии плода [52].

Известен ещё один механизм, посредством которого пища изменяет экспрессию генов. В рамках схемы (компонент пищи → рецептор → сигнальный путь → транскрипционный фактор → включение генов [18], рецепторы распознают строго определенную структуру питательных веществ, поэтому схожие по

строению компоненты пищи не одинаково воздействуют на организм (например, насыщенные и ненасыщенные жиры). К тому же, ядерные рецепторы совмещают в себе функции рецептора и транскрипционного фактора: они распознают различные гидрофобные компоненты пищи или их производные (жирные кислоты, витамин D, ретиноевую кислоту, желчные соли и пр.), а затем изменяют активность регулируемых ими генов [22, 45].

Состав пищи включает белки, жиры и углеводы: компоненты пищи расщепляются в процессе пищеварения до более простых веществ (аминокислоты, моносахара, жирные кислоты), которые далее транспортируются в клетки и связываются рецепторами. Сигнал от рецептора распространяется внутри клетки, доходит до ядра и изменяет экспрессию генов. При этом длительные изменения экспрессии генов, в конечном счете, сказываются на состоянии здоровья, продолжительности жизни и возникновении заболеваний [4, 5, 45].

Высокие концентрации аминокислот после распада белков пищи в цитоплазме активируют молекулы mTOR (“mammalian target of rapamycin”), которые регулируют многочисленные аспекты метаболизма в клетке. Примечательно, что сигнальный путь mTOR — высококонсервативный биохимический путь, регулирующий старение у животных. Поскольку mTOR активируется аминокислотами, то можно ожидать, что рацион с ограниченным содержанием белков будет благоприятно сказываться на здоровье и долголетию. Действительно, потребление малого количества белков или метионина (незаменимой аминокислоты) повышает продолжительность жизни у животных [29].

У людей пища с низким соотношением белков и углеводов снижает риск развития опухолей, ожирения и нейродегенеративных заболеваний [51]. Согласно исследованиям, люди пожилого возраста (50–65 лет), получающие из белков более 21 % суточных калорий в четыре раза чаще умирают от злокачественных новообразований, а уровень их общей смертности на 75 % выше по сравнению с людьми, потребляющими низкобелковую пищу (то есть менее 10 % суточных калорий) [55]. Считается, что это обусловлено аминокислотным составом растительных белков, которые содержат малые количества метионина и цистеина [55].

Повышение уровня глюкозы в крови, самого известного представителя класса моносахаров, вызывает выработку гормона инсулина. Инсулин улавливается рецепторами на поверхности клеток, что приводит к активации сигнального пути IIS (“insulin/insulin-like grow factor signaling”), который запускает процесс поглощения клетками глюкозы, а также стимулирует клеточный рост и деление. Сигнальный путь IIS тесно связан с mTOR-каскадом и, соответственно, уровень его активации имеет последствия для здоровья и продолжительности жизни.

Мыши, гетерозиготные по рецептору IGF-1 (“insulin-like grow factor”) — линия  $igfl_2^{+/-}$ , в среднем жили на 26 % дольше, чем их гомозиготные братья ( $igfl_2^{+/+}$ ). Что касается людей, то генетические полиморфизмы, снижающие уровень сигнала IIS пути, ассоциированы с долголетием [55]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ограничение калорий у животных снижает уровень IGF в крови; вместе с IGF падает и риск развития атеросклероза, злокачественных новообразований и других хронических неинфекционных заболеваний [51]. У людей процедура голодания по несколько дней в неделю (потребление менее 25 % от суточной нормы калорий) улучшает такие маркеры сердечно-сосудистых заболеваний как уровень холестерина (ЛПНП) в крови и чувствительность к инсулину [55].

Биохимические эффекты жирных кислот активно исследуются в нутригеномике, так как они запускают многочисленные сигнальные пути и многие заболевания связаны именно с нарушением липидного обмена [3].

Жирные кислоты подразделены на два основных класса: ненасыщенные (к которым относятся полиненасыщенные жирные кислоты, а также трансжиры) и насыщенные.

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) содержатся в оливковом масле, семечках, тунце, лососе. Внутри клетки ПНЖК распознаются ядерными рецепторами PPAR (“peroxisome proliferator-activated receptor”), которые выполняют функции транскрипционных факторов и регулируют гены метаболизма. Активация PPAR $\alpha$  в печени способствует катаболизму жиров в организме (т.е. их утилизации). Также ПНЖК снижают экспрессию генов, вовлеченных в синтез холестерина и жирных кислот. Особенно полезны для организма  $\omega$  3-жирные кислоты, которыми

богаты: рыбий жир, льняное масло и грецкие орехи. Рыбий жир снижает уровень холестерина в крови и печени [25].

Исследования демонстрируют, что  $\omega$  3-жирные кислоты (но не  $\omega$  6-жирные кислоты) ингибируют рост рака ободочной кишки *in vitro* и *in vivo* [13]. Помимо этого,  $\omega$  3-ЖК обладают противовоспалительным действием, так как функционируют в качестве субстрата для синтеза противовоспалительного простагландина E<sub>3</sub>, протектинов и резолвинов, участвующих в разрешении воспаления и защите клеток [3, 53]. Кроме того,  $\omega$  3-жирные кислоты изменяют ацетилирование гистонов и, таким образом, подавляют действие транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B на гены иммунного ответа и апоптоза, которые он регулирует [1, 2].

Трансжиры, которые образуются в пищевой индустрии из ненасыщенных жирных кислот при производстве маргарина, используются в приготовлении выпечки, крекеров, чипсов. Исследования демонстрируют, что существует прямая зависимость между потреблением трансжиров и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, ожирения, аллергии, опухолей молочной железы, а также — сокращением периода беременности [11, 14, 15, 31].

В экспериментах, проведенных на мышах, ученые установили, что транс-жиры усиливают в печени экспрессию PGE-1-ключевого фактора регуляции липидного обмена. Это способствует экскреции липопротеинов низкой плотности в крови и отложению холестерина в сосудах [30, 31]. Также трансжиры встраиваются в клеточную мембрану, вызывают воспалительный ответ и нарушают работу клеток [14, 33].

Насыщенные жирные кислоты (НЖК) содержатся в сливочном масле, сыре, мясе, желтках, кокосовом масле и масле какао. Существуют данные, что НЖК способствует воспалению путем активации рецептора TLR4 ("Toll-like receptor 4") на макрофагах [1, 23]. Receptor TLR4 — это рецептор врожденного иммунитета, распознающий определенный компонент клеточной стенки бактерий, в состав которого входит липид. Сигнал от TLR4 активирует ключевой транскрипционный фактор иммунного ответа, NF- $\kappa$ B. Несмотря на то, что результаты исследований относительно неблагоприятного воздействия НЖК на здоровье противоречивы, ВОЗ рекомендует

сократить долю насыщенных жирных кислот в рационе до 5–10% (от общего количества калорий) [44].

Известно, что одинаковые факторы (идентичные диеты, степень физической активности) могут по-разному сказаться на метаболизме индивидов. Например, недавно было выявлено, что у женщин в зависимости от типа аллеля (формы одного и того же гена) потребление ПНЖК способно оказывать противоположные эффекты на уровни липопротеинов высокой плотности в крови [38]. Поэтому важно проведение нутригенетических исследований для обязательного персонализированного учета молекулярного профиля генетических и геномных особенностей индивида.

### **Нутригенетика и нутригеномика**

Нутригенетика изучает, как вариации в генах отражаются на усвоении и метаболизме пищи и соответственно выявляет генетические предрасположенности к возникновению заболеваний [37]. Генетически обусловленные заболевания подразделяются на моногенные (определяются вариацией в одном гене) и полигенные (определяются комбинацией генов + факторами внешней среды) [12].

К моногенным заболеваниям относят, например, фенилкетонурию, непереносимость лактозы, глютеновую болезнь [8]. Причина таких заболеваний ясна, поэтому внешние их проявления предотвратить довольно просто: исключить из рациона неусваиваемый компонент пищи [8]. Для профилактики полигенных заболеваний — ожирения, диабета II типа, новообразований, нарушений сердечно-сосудистой системы — необходимо контролировать не только пищевой рацион, но и следить за степенью физической активности, уровнем стресса и пр. Однако накапливающиеся знания по нутригенетике и нутригеномике позволяют в зависимости от генотипа выявлять группы риска и определять, какие продукты питания следует избегать данному индивиду, а какими, наоборот, дополнить свой ежедневный рацион, чтобы минимизировать риски возникновения заболеваний [21].

Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) чрезвычайно комплексный процесс, поэтому ученые еще далеки от установления всех факторов риска и способов их

устранения. В тоже время в генах липидного обмена аполипопротеинов E (A1, A2, A54), PPARs, липокси-геназы-5 и др. выявлены вариации, у обладателей которых быстрее развивается сердечно-сосудистый ответ от высококалорийной пищи [37]. Известно также, что у людей с медленным метаболизмом кофеина повышается риск сердечных атак при его употреблении в кофейных зернах [12]. При этом доказан основной риск развития ССЗ — наличие метаболического синдрома, который характеризуется «смертельной четверкой»: повышением артериального давления, уровня сахара и липидов в крови, ожирением. Поэтому наиболее актуальной задачей в этой области является установление молекулярных механизмов общих патологических процессов, которые приводят к таким разным метаболическим нарушениям [39].

От особенностей транспорта и метаболизма питательных веществ зависит и развитие (или предотвращение) опухолевых заболеваний. Например, распространена мутация, снижающая эффективность фермента, необходимого для метилирования ДНК. При недостатке в пище источников метильных групп (фолатов и холина) носители такой мутации имеют повышенную вероятность заболеть колоректальным раком. Для таких людей употребление алкоголя — это дополнительный усугубляющий фактор, так как алкоголь снижает абсорбцию фолатов и увеличивает его выведение из организма [39]. Употребление красного мяса существенно повышает риск развития колоректального рака как у обладателей N-ацетилтрансферазы, так и у носителей особой комбинации полиморфизмов в гене цитохрома P450 [12, 38]. Обнаружено также, что вероятность онкологических заболеваний возрастает при наличии мутации в гене одного из типов глутатионтрансфераз (ферментов, участвующих в детоксикации) и постоянном поступлении в организм токсинов (при курении, в процессе токсических производств). Поэтому употребление капусты и прочих крестоцветных овощей наоборот будет крайне полезным, так как они содержат вещества, увеличивающие активность глутатионтрансфераз [39].

Необходимо отметить, что вариант гена FTO (“fat mass — and obesity-associated gene”) ассоциирован у людей с ожирением и диабетом [19, 28]. Во время проведения исследований

выяснилось, что при неограниченном доступе к еде дети с таким вариантом FTO склонны потреблять более калорийную пищу. При этом эффект подобного генетического варианта легко модулировался физической активностью и сбалансированным питанием [42].

Несмотря на существование генетических предрасположенностей к ожирению, диабету, сердечно-сосудистым заболеваниям и онкологическим процессам, доказано также, что еще и факторы окружающей среды играют существенную роль в развитии вышеперечисленных патологий. Поэтому ВОЗ представлены базовые рекомендации для поддержания здоровья: употребление разнообразных фруктов и овощей в течение дня, снижение потребления насыщенных трансжиров, копченостей, соленой пищи, умеренное употребление алкоголя, активный образ жизни, поддержание нормального веса.

Различные исследования подтвердили обратную зависимость между употреблением овощей, фруктов и частотой возникновения злокачественных новообразований. Кроме того, накапливающиеся данные о благотворном влиянии на здоровье пищевых рационов с низким содержанием животных белков уже сегодня заставляют диетологов выстраивать новую систему сбалансированного питания. Однако для полноценного понимания механизмов влияния ингредиентов пищи (а также их комбинаций) на организм и возможных отклонений такого влияния среди человеческой популяции предстоит еще решить ряд проблем, связанных с получением достоверной полногеномной информации у здоровых и пациентов, а также с её внедрением в персонализированную нутриентологию.

#### **Фундаментальные и прикладные аспекты нутриентно-метаболической профилактики и лечения наиболее распространенных заболеваний человека**

Персонализированная нутриентология — новая доктрина современной медицины, в основе которой лежит практическое применение наряду с нутригенетикой новых молекулярных технологий (т.н. омикс-платформ — нутригеномики [48], транскриптомики [24], метаболомики [24], пептидомики [27], микробиомики [50], системной биологии [7], фудомики [27, 43], нутримиромики [32], для совер-

шенствования оценки предрасположенности к болезням, выявления ранних маркеров нарушений в метаболизме, предупреждения и лечения хронических заболеваний.

Известно, что клеточный фенотип отличается высокой пластичностью и управляется посредством продуктов питания, физических нагрузок и изменением микробиома. На сегодняшний день системная биология формирует у нас знания, позволяющие успешно внедрять новую форму терапевтического вмешательства — персонализированную нутригеномную терапию [7].

Установлено, что кишечные бактерии выделяют белки, которые действуют не только на стенку кишечника, влияя на пищеварение, но и через сосудистую стенку достигают структур головного мозга и активируют нервные клетки, регулирующие чувство насыщения [58]. Более того, антитела, вырабатываемые иммунной системой против таких белков, могут вызывать нарушения пищевого поведения [47]. Это подтверждает потенциальную роль микробиоты кишечника в качестве диагностической и терапевтической мишеней в условиях таргетной нутригеномной модуляции.

Отдельно взятый прием пищи оказывает слабое влияние на организм, поэтому при проведении омиксных исследований очень важна длительность потребления исследуемых нутриентов, что несколько усложняет проведение изысканий. Для анализа изменений в экспрессии генов и метаболизме клетки используются следующие методы: эпигенетический анализ, анализ клеточных мРНК (транскриптома), белков (протеома) и метаболитов (метаболома). К сожалению, на сегодняшний день методы получения протеома, пептидома, метаболома дорогие и развиты ещё недостаточно, а количество мРНК (транскриптома) не всегда пропорционально количеству белка (протеома) в клетке. Это не дает полной информации о специфической белковой активности. Кроме того, для исследований требуются большие количества биологического материала, поэтому анализируются в основном такие субстраты как кровь, в частности — белые кровяные клетки (жировая и мышечная ткани — на втором месте). Однако до сих пор полностью не ясно, насколько точно они отражают ранние нарушения в метаболизме [6].

Открытие биомаркеров питания стало перспективным направлением на основе разви-

тия омикс-платформ [40]. В этой связи омикс-технологические платформы открыли новые возможности в пищевой индустрии. Достигнутый прогресс в использовании методов масс-спектрометрии, ядерного магнитного резонанса, нового поколения секвенаторов и технологий микрочипирования в условиях дальнейшего развития омикс-платформ позволит обнаружить и охарактеризовать молекулярные маркеры пищи в соответствии с определенным пищевым статусом как отдельных лиц, так и групп населения, а также помогут позиционировать наиболее эффективные биологически активные соединения, ответственные за состояние здоровья человека.

### Заключение

Несмотря на то, что пока не накоплено достаточного объема достоверных данных для внедрения омикс-платформ в повседневную практику диетолога, уже появляются компании, предлагающие, часто на уровне слабой научной релевантности, использование нутригенетических и других тестов в клинике ([http://www.gao.gov/nev\\_items/do\\_6977.pdf](http://www.gao.gov/nev_items/do_6977.pdf)). В дальнейшем установление молекулярных механизмов взаимодействия «пища-гены» и выявление специфических ранних маркеров нарушений клеточного метаболизма позволит осуществлять оптимальное превентивное лечение.

В будущем планируется составлять индивидуальные планы сбалансированного питания на основе особенностей метаболизма и генетических предрасположенностей с помощью специальных приложений для смартфонов (“Biogenetica. sjo. br.”). К тому же, продукты питания будут проверяться не только на безопасность, но и на эффективность их действия на организм.

Накопленные в литературе данные позволяют провести более углубленное рассмотрение (в объеме отдельной монографии) вопросов современных молекулярных аспектов проблемы «питание и здоровье», а также фундаментальных и прикладных особенностей нутриентно-метаболической профилактики и терапии распространенных заболеваний на основе использования омикс-платформ для решения персонализированных задач молекулярной нутриентологии — высокотехнологической и наукоёмкой дисциплины персонализированной медицины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Omelchuk S.T. Abdominal obesity and low-grade inflammation : role of bioactive food factors in controlling inflammatory response / S.T. Omelchuk, N.V. Velikaja, V.N. Zalesky // Проблеми харчування. — 2013. — № 2. — С. 11–21.
2. Залесский В.Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении хронических неинфекционных (в том числе опухолевых заболеваний человека: монография // В.Н. Залесский, Н.В. Великая, С.Т. Омельчук. — Винница: Нова книга. — 736 с.
3. Залесский В.Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекция и терапия: монография // В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко. — К.: Віпол, 2008. — 591 с.
4. Залесский В.Н. Молекулярные механизмы нутриентзависимой регуляции экспрессии генов и стабилизации ДНК: основы диететики / В.Н. Залесский, Н.В. Великая // Проблеми харчування. — 2006. — № 1. — С. 17–23.
5. Залесский В.Н. Молекулярная медицина: методы протеомного анализа в нутриентологии и в стратификации высокого риска ухудшения соматического здоровья / В.Н. Залесский, Н.В. Великая // Проблеми харчування. — 2006. — № 4. — С. 14–23.
6. Afman L. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease / L. Afman, M. Miller // J. Am. Diet. Assoc. — 2006. — 106. — P. 569–576.
7. Badimon L. Systemic biology approaches to understand the effects of nutrition and promote health / L. Badimon // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2016. — Apr 7. doi 10. 1111/bcp. 12965.
8. Bascuñán K.A. Celiac disease: understanding the gluten-free diet / K.A. Bascuñán, M.C. Vespa, M. Araya // Eur. J. Nutr. — 2016. — Jun 22 (in press).
9. Boni R. What is the optimal nutrition for humans? / R. Boni // Praxis. — 2016. — 105 (9). — P. 517–521.
10. Caretto A. Non-communicable diseases and adherence to Mediterranean diet / A. Caretto, V. Lagattolla // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Target. — 2015. — 15(1). — P. 10–17.
11. Cascio G. Dietary fatty acids in metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular diseases / G. Cascio, G. Schiera, L. Di Litegro // Curr. Diabetes Rev. — 2012. — 8 (1). — P. 2–17.
12. Cornelis M.C. Coffee, caffeine and coronary heart disease / M.C. Cornelis, A. El-Sohemy // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2007. — № 10. — P. 745–751.
13. Davidson L.A. Chemopreventive n-3-polyunsaturated Fatty Acids Reprogram Genetic Signatures during Colon Cancer Initiation and Progression in the Rat / L.A. Davidson, Danh V. Nguyen // Cancer Res. — 2004. — № 64. — P. 6797–6804.
14. De Souza R.J. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies / R.J. De Souza, A. Mente, A. Maroleanu // BMJ. — 2015. — № 351. — P. h3978.
15. Dhaka V. Trans fats — sources, health risks and alternative approach — A review / V. Dhaka, N. Gulia, K.S. Ahlawat // J. Food Sci. Technol. — 2011. — № 48. — P. 534–541.
16. Dinn M. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: a systematic review with meta-analysis of observational studies / M. Dinn, R. Abbate, G.F. Gensini // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 2016. — Feb. 6 (in press).
17. Durmar A.A. Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond / A.A. Durmar, E. Karaca, U. Demkow // Biomed. Res. Int. — 2015. — P. 461524.
18. Efeyan A. Nutrient-sensing mechanism and pathways / A. Efeyan, W.C. Comb, D.M. Sabatini // Nature. — 2015. — № 517. — P. 302–310.
19. Ehrlich A.C. Genetic Associations of Obesity: The Fat-Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene / A.C. Ehrlich, F.K. Friedenbery // Clin. Transl. Gastroenterol. — 2016. — № 7. — P. e140.
20. Fenech M. The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis / M. Fenech // Mutagenesis. — 2001. — № 20. — P. 255–269.
21. Fenech M. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice / M. Fenech, A. El-Sohemy, L. Cahill // J. Nutrigenet. Nutrigenom. — 2011. — № 4. — P. 69–89.

22. Francis G.A. Nuclear receptors and the control of metabolism / G.A. Francis, E. Fayard, F. Pecard // *Ann. Rev. Physiol.* — 2003. — № 65. — P. 261–311.
23. Georgiadi A. Mechanisms of gene regulation by fatty acids / A. Georgiadi, S. Kersten // *Adv. Nutr.* — 2012. — № 3. — P. 127–134.
24. Glosch N. Transcriptomics, proteomics and metabolomics driven biomarker discovery in COPD: an update / N. Glosch, M. Dutta, B. Singh // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* — 2016. — jun 20. — P. 1–17.
25. Hosomi R. Effect of combination of dietary fish protein and fish oil on lipid metabolism in rats / R. Hosomi, K. Fukunaga, H. Arai // *J. Food Sci. Technol.* — 2013. — № 50. — P. 266–274.
26. Houghton C.A. Sulforaphane and Other Nutrigenomic Nrf2 Activators: Can the Clinician's Expectation Be Matched by the Reality? / C.A. Houghton, R.G. Fasset // *Oxid. Med. Cell Longev.* — 2016. — № 2016. — P. 7857186.
27. Ibáñez C. Metabolomics, peptidomics and proteomics applications of capillary electrophoresis-mass spectrometry in Foodomics: A review / C. Ibáñez, C. Simó, V. García-Cañas // *Ann. Chim. Acta.* — 2013. — № 803. — P. 1–13.
28. Kim Y.J. Association of Metabolites with Obesity and Type 2 Diabetes Based on FTO Genotype / Y.J. Kim, H.S. Lee, Y.K. Kim // *Plos One.* — 2016. — № 11(6). — P. e0156612.
29. Levine Low Protein Intake is Associated with a Major Reduction in IGF-1, Cancer, and Overall Mortality in the 65 and Younger but Not Older Population / Levine, E.A. Morgan, Jorge A. Suarez // *Cell Metab.* — 2014. — № 19. — P. 407–417.
30. Lin J. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1beta coactivation of SREBP / J. Lin, R. Yang, P.T. Tarr // *Cell.* — 2005. — № 120. — P. 261–273.
31. Mennitti L.V. Type of fatty acids in maternal diets during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring / L.V. Mennitti, J.L. Oliveira, C.A. Morais // *J. Nutr. Biochem.* — 2015. — № 26(2). — P. 99–111.
32. Micó V. Nutrigenetics and Nutrimiromics of the Circadian System: The Time for Human Health / V. Micó, L. Díez-Ricote, L. Daimiel // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — № 17 (3). — P. 1601–1613.
33. Dariush Mozaffarian Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease / Mozaffarian Dariush, M.D., M.P.H., Martijn B. Katan // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 354. — P. 1601–1613.
34. Muller M. Nutrigenomics: goals and strategies / M. Muller, S. Kersten // *Nat. Rev. Genet.* — 2003. — № 4. — P. 315–322.
35. Myzak M.C. Histone deacetylases as targets for dietary cancer preventive agents: lessons learned with butyrate, diallyl disulfide, and sulforaphane / M.C. Myzak, R.H. Dashwood // *Curr. Drug. Targets.* — 2007. — № 7. — P. 443–452.
36. Neeha V.S. Nutrigenomics research: a review / V.S. Neeha, P. Kinth // *J. Food Sci. Technol.* — 2013. — № 50. — P. 415–428.
37. Nuno N.B. Nutrigenetic associations with cardiovascular diseases / N.B. Nuno, R. Heuberger // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2014. — № 15. — P. 217–225.
38. Ordovas J.M. Polyunsaturated fatty acids modulate effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study / J.M. Ordovas, D. Corella, L.A. Cupples // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — № 75. — P. 38–46.
39. Ordovas J.M. Nutritional genomics / J.M. Ordovas, D. Corella // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* — 2004. — № 5. — P. 71–118.
40. Odriozola L. Discovery of nutritional biomarkers: future directions based on omics technologies / L. Odriozola, F.J. Corrales // *Int. J. Food Sci. Nutr.* — 2015. — № 66 (Suppl 1). — P. S31–S40.
41. Poirier L.A. The role of methionine in cancerogenesis in vivo / L.A. Poirier // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1986. — № 206. — P. 269–282.
42. Petkeviciene J. Physical activity, but not dietary intake, attenuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on obesity and metabolic syndrome in Lithuanian adult population / J. Petkeviciene, A. Smalinskiene, J. Klumbiene // *Public Health.* — 2016. — № 135. — P. 23–29.
43. Putignani L. Foodomics as part of the host-microbiota-exposome interplay / L. Putignani, B. Dallapiccola // *J. Proteomics.* — 2016. — Apr 26. — P. pii S1874–3919.
44. Raiten D.J. Inflammation and Nutritional Science for Programs/Policies and Interpretation of Research Evidence (INSPIRE) / D.J. Raiten, F.A. Sakr Ashour, A.C. Ross // *J. Nutr.* — 2015. — № 145(5). — P. 1039S–1108S.



45. Romagnolo Donato F. Nuclear Receptors and Epigenetic Regulation: Opportunities for Nutritional Targeting and Disease Prevention / F. Romagnolo Donato, Janos Zemleni, Ornella I. Selmin // *Adv. Nutr.* — 2014. — № 5(4). — P. 373–385.
46. Nutriepigenomics: the role of nutrition in epigenetic control of human diseases / M. Remely, B. Stefanska, L. Lovrecic [et al.] // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2015. — № 18(4). — P. 328–333.
47. Rothhammer V. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor / V. Rothhammer, I.D. Mascanfroni, L. Bunse // *Nat. Med.* — 2016. — № 22(6). — P. 586–597.
48. Sales N.M. Nutrigenomics: Definition and Advances of This New Science / N.M. Sales, P.B. Pelegrini, M.C. Goersch // *J. Nutr. Metab.* — 2014. — P. 202–759.
49. Scholl T.O. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy / T.O. Scholl, W.G. Johnson // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — № 71. — P. 1295S–1303S.
50. Shukla S.K. Personalized medicine going precise: from genomics to microbiomics / S.K. Shukla, N.S. Murali, M.H. Brilliant // *Trends. Mol. Med.* — 2015. — № 21(8). — P. 461–462.
51. Solon-Biet S.M. Macronutrients and caloric intake in health and longevity / S.M. Solon-Biet, S.J. Mitchell, R. de Cabo // *J. Endocrinol.* — 2015. — № 226. — P. 17–28.
52. Steegers-Theunissen. Periconceptual Maternal Folic Acid Use of 400 µg per Day Is Related to Increased Methylation of the IGF2 Gene in the Very Young Child / Steegers-Theunissen, P. Régine, A. Sylvia // *Plos One.* — 2009. — № 4. — P. e7845.
53. Tall A.R. Cholesterol, inflammation and innate immunity / A.R. Tall, L. Yvan-Charvet // *Nat. Rev. Immunol.* — 2015. — № 15. — P. 104–116.
54. Vecha V.S. Nutrigenomics research: a review / V.S. Vecha, P. Kintz // *J. Food Sci. Technol.* — 2013. — № 50(3). — P. 415–428.
55. Verburgh K. Nutrigenetics: why we need a new scientific discipline to develop diets and guidelines to reduce the risk of aging-related diseases / K. Verburgh // *Aging Cell.* — 2015. — № 14. — P. 17–24.
56. Waterland R.A. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation / R.A. Waterland, R.L. Jutle // *Mol. Cell. Biol.* — 2003. — № 23. — P. 5293–5300.
57. Willett W.C. Balancing life-style and genomics research for diseases prevention / W.C. Willett // *Science.* — 2002. — № 296. — P. 695–698.
58. Yarandi S.S. Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases / S.S. Yarandi, D.A. Peterson, G.J. Treisman // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2016. — № 22(2). — P. 201–212.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ КОМПОНЕНТІВ ЇЖИ: ПОТЕНЦІАЛ ВИКОРИСТАННЯ НУТРИГЕНЕТИКИ, НУТРИГЕНОМІКИ ТА ІНШИХ ПОСТГЕНОМНИХ ОМІКС-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПЛАТФОРМ У ПРАКТИЦІ ДІЄТОЛОГА**

С.Т. Омельчук<sup>1</sup>, Н.В. Велика<sup>1</sup>, В.М. Залеський<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ Національний науковий центр "Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска НАМН України", м. Київ, Україна

**РЕЗЮМЕ.** Оптимізація харчування за рахунок включення до раціону фітохімічних сполук рослинного походження привернула велику увагу дослідників щодо можливості попередження розвитку багатьох хронічних неінфекційних захворювань людини, в тому числі серцево-судинних порушень, онкологічних захворювань та метаболічних розладів. Ці компоненти їжі окремо або у поєднанні з іншими, на думку дослідників, можуть ініціювати позитивні наслідки та відігравати ключову роль у контролі метаболічних порушень, зокрема таких як дисліпідемія, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози, рівнів системного запалення та окислювального стресу, проте детальні та поглиблені знання про конкретні молекулярні мішені кожної з фітохімічних сполук є вкрай важливими і необхідними для безпечного використання цих біологічно активних сполук в якості терапевтичних агентів. У роботі розглянуто молекулярно-генетичні механізми дії компонентів їжі та потенціал використання нутригенетики, нутригеноміки, а також інших постгеномних омікс-технологічних платформ для попередження хронічних неінфекційних захворювань.

Ключові слова: харчування, молекулярно-генетичні механізми, нутригенетика, нутригеноміка, омікс-платформи, хронічні неінфекційні захворювання, профілактика, лікування.

**MOLECULAR AND GENETIC ACTION MECHANISM OF THE FOOD COMPONENTS:  
NUTRIGENETIC, NUTRIGENOMICS AND OTHER POSTGENOMIC OMIX-PLATFORM  
POTENTIAL IN DIETOLOGISTS' PRACTICE**

S. Omelchuk<sup>1</sup>, N. Velikaya<sup>1</sup>, V. Zalessky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Scientific Center "N.D.Strazhesko Institute of Cardiology, NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

*Summary. Optimized nutrition through supplementation of diet with plant derived food components has attracted significant attention to prevent the onset of many chronic diseases including cardiovascular impairment, cancer and metabolic disorders. These food components alone or in combination with other are believed to impair beneficial effects and play pivotal role in metabolic abnormalities such as dislipidemia, insulin resistance, hypertension, glucose intolerance, systemic inflammation and oxidative stress. However, detailed and profound knowledge on specific molecular target of each phytochemical is very important to ensure safe of these active food components as a therapeutic agents. Thus, this paper review the molecular/genetic mechanisms action food components factors and nutrigenetic, nutrigenomic and other postgenomic omix-platform potential for prevention of chronic diseases.*

*Key words: nutrition, food factors molecular and genetic mechanisms, chronic noncommunicative diseases, prevention, intervention, nutrigenomics, omix-platform potential.*

Надійшла до редакції 21 квітня 2017 р.