

МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭПИГЕНЕТИКА СТРЕССА, ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЗДОРОВЬЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ

УДК 614.39

Шендеров Б.А.

ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского», г. Москва, Россия

MICROECOLOGICAL EPIGENETICS OF STRESS, DISEASES, HEALTH AND LONGEVITY

Shenderov BA.

Moscow Research Institute of Epidemiology & Microbiology after G.N.Gabrichesky, Russia

Введение

Человек – сложный «надорганизм», симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических клеток и различных микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших, археи). Взаимоотношения хозяина с его микробиотой в конкретных условиях среды обитания – один из основных факторов, определяющих рост, развитие, здоровье и среднюю продолжительность жизни человека. «Метагеном» этого надорганизма состоит из генов собственно *Homo sapiens* и генов (микробиома) микроорганизмов, колонизирующих его тело [1; 2]. Человек в большей степени сообщество прокариотических, чем эукариотических клеток, поскольку количество видов собственно клеток тканей и органов человека не многим более 200, а общее содержание этих клеток находится в пределах 5–10 триллионов. Количество видов бактерий пищеварительного тракта человека достигает 10 тысяч, штаммов – до 50 тысяч. Количественное содержание этих бактерий находится в пределах сотен триллионов, а с вирусами – превышает квадриллион. Количество генов в хромосомах человека достигает 25000; микробиома включает до 5–10 миллионов генов. Замена всех эукариотических клеток у человека требует не менее 20–25 лет; за это время все симбиотические микроорганизмы меняются не менее пяти-шести раз, что свидетельствует о высокой адаптационной способности человеческого надорганизма. 80 % энергии человека синтезируется в митохондриях (древнейших микробных эндосимбионтов эукариотических клеток); 20% энергетического обеспечения человека приходится на микроорганизмы кишечника. Следует помнить, что 90% энергии для клеток пищеварительного тракта производится кишечными бактериями [3–8]. Именно микроорганизмы являются ключевым звеном, стартерами возникновения, а затем эволюции и разнообразия биологической жизни, включая человека, на нашей планете. Молекулярными, клеточными и средовыми основами здоровья и долголетия являются метагеном и эпигеном человека и полноценность их реализации в конкретных условиях его жизни. Риск преждевременного старения и хронических заболеваний зависит не только от индивидуального метагенома и эпигенома человека, но и определяется неадекватным их ответом на различные стрессовые экзогенные и эндогенные факторы и агенты

(лекарственные препараты, химические и физические загрязнители среды обитания, неполноценность питания, дисбаланс индигенной микробиоты, патогенные микроорганизмы и т.д.) [9–11].

Нейро-эндокринные и другие системы, ответственные за поддержание гомеостаза организма и адекватный ответ на стрессовые воздействия

Молекулярные механизмы формирования, поддержания и изменения социально-поведенческого фенотипа человека под влиянием факторов среды в последние годы привлекают внимание все большего количества исследователей и клиницистов. Эпигенетические процессы, включая метилирование ДНК, посттрансляционные изменения гистонов, модификация количества и спектра микроРНК, вовлеченных в модуляцию экспрессии генов в гормональных и нервных клетках играют важнейшую роль при формировании поведенческих ответов на факторы среды. Исследования на таких общественных живых существах, как колонии пчел, с их уникальной социальной иерархией, поведенческой пластичностью, связанной с возрастом и метилированным импринтингом, показало, какие генетические и эпигенетические изменения определяют их социальное поведение [11]. Оказалось, что ответы мозга на биологический, химический или физический стресс осуществляются схожим образом через активацию симпатической системы в виде ответа «сражайся или беги» с высвобождением стероидных гормонов (прежде всего, кортизола) и/или через включение генов, регулирующих продукцию других нейротрансмиттеров и рецепторов к ним. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (паравентрикулярное ядро гипоталамуса, гипофиз, кора надпочечников, глюкокортикоиды) [ГГНС], предложенная ранее для объяснения динамики всех протекающих в организме реакций в ответ на воздействие стрессовых факторов и агентов, в последующем пополнилась новыми медиаторами (кортикотропин-релизинг гормон (КРГ) и его рецепторы; КРГ-схожие пептиды (урокортин I–III), гипофизарный аденокортикотропный гормон и его рецепторы, вазопрессин, окситоцин, опиоидные пептиды, грелин, интерлейкины (*IL-1*, *IL-3*, *IL6*, *TNF-α*) [12; 13]. В последние десятилетия появились экспериментальные данные и клинические наблюдения, свидетельствующие,

что традиционная ГГНС включает в себя не более 50% всех участников сложного многоуровневого стрессового ответа. Среди других участников этого процесса наиболее изученными являются серотонинэргическая система (триптофан – серотонин – мелатонин и др.) [14], система регуляции, связанная с нейроактивными аминокислотами (глутамат, глицин, аспартам и др.), катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин). Дофамин и норадреналин являются одновременно нейромедиаторами и гормонами (норадреналин – гормон надпочечников, дофамин – гормон гипоталамуса, регулирующий лактацию у женщин, адреналин – гормон надпочечников, не обладающий функциями нейромедиатора). Катехоламины выделяются также нейронами энтерической нервной системы в просвет кишечника [13]. Взаимодействие различных стрессовых медиаторов позволяет тонко отвечать на широкий спектр внутренних и внешних биологических, жизненных и иных вызовов среды обитания. Традиционные (стероидные гормоны) и другие нейротрансмиттеры (нейропептиды – эндорфины, аминокислоты, биогенные амины, газовые молекулы, катехоламины), высвобождающиеся в ответ на стресс, модулируют нейронное окружение и пластичность мозга с индивидуальными и интегральными эффектами. В модельных исследованиях показано, что физиологические стрессоры, такие как социальная изоляция, вносят свой негативный вклад в ухудшение психического здоровья. При этом показано, что стрессовые гормоны и другие нейротрансмиттеры, в этих условиях начинают образовываться в избыточных по сравнению с нормой количествах. Это, в свою очередь, приводит к исчерпанию многих адаптивных резервов субстратов, ко-субстратов, ко-факторов биохимических реакций, сигнальных и других молекул, участвующих в синтезе соответствующих соединений, связанных со стрессовыми процессами. В результате развивается дистресс, который в свою очередь, способствует риску заболеваний сердечно-сосудистой системы, диабету 2-го типа, депрессии и другим патологиям [15]. Нарушение регуляции генов, связанных с иммунитетом, в период хронического воздействия различных по природе стрессовых агентов, сопровождается возникновением острых и хронических инфекционных заболеваний, хронического воспаления, аллергии, аутоиммунных заболеваний. Эти нарушения нередко приобретают длительный характер и сохраняются даже после прекращения стрессовых воздействий. В последние годы установлена важная роль симбиотических бактерий в реализации ответов многоклеточных организмов на стрессовые эффекты. Ежедневно микробной метаболизации в пищеварительном тракте взрослых людей подвергается до 350 г эндогенных и поступающих с пищей субстратов, что составляет около трети общей массы потребляемых продуктов питания. В результате пищеварительной деятельности кишечной микробиоты образуется огромное количество разнообразных низкомолекулярных соединений, в том числе и обладающих нейро-гормональной активностью [13; 16–18]. Так, при микробной ферментации сложных полисахаридов, молочной кислоты, этанола, сукцината и формиата в пищеварительном тракте образуются значительные количества летучих жирных кислот (ЛЖК), способных локально или системно оказывать разнообразные воздействия на различные функции и реакции организма [19]. Пропионат способен модифицировать социальное

поведение, изменять фосфолипидный состав клеток головного мозга, а также влиять на уровни нейропептидов (серотонина, глутамата, дофамина) в мозговой и периферийной нервных тканях. Бутират является важным участником энергетического гомеостаза, регулирует настроение и многие поведенческие реакции. Ацетат является основным субстратом для синтеза ацетил-КоА, главного субстрата, участвующего в ацетилировании гистонов в нейронах и клетках глии, ответственных за поддержание долговременной памяти. ЛЖК также участвует в регуляции метаболизма одноуглеродистых соединений, что модулирует пул доноров метильных групп, участников процессов метилирования ДНК и гистонов хроматина. Триметиламин – продукт микробного метаболизма холина, способен участвовать в социальной коммуникации (привлекательный запах). Около 5–10% желчных кислот ежедневно подвергаются биотрансформации кишечными бактериями. При дисбиозе, сопровождающимся нарушением метаболизма желчных кислот, нередко развивается синдром печеночной энцефалопатии. Ежедневно в результате метаболической активности в пищеварительном тракте взрослого человека образуется порядка 50–100 мг летучих фенолов. У детей с аутизмом и больных с шизофренией в моче, как правило, накапливаются повышенные количества этих соединений. Они также участвуют в ингибировании превращения дофамина в норадреналин. Индол является исключительно микробным метаболитом, образующимся из триптофана. Индол-3-пропионовая кислота защищает нейроны от окислительного повреждения и гибели, вызываемых воздействием бета-амилоидных белков у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера. Триптофан декарбоксилаза преобразует триптофан в триптамин – нейροпептид, стимулирующий высвобождение серотонина. Низкий уровень триптамина обнаружен у пациентов с тяжелой депрессией. Витамины B12, K, биотин, кобаламин, фолаты, никотиновая и пантотеновая кислота, пиридоксин, рибофлавин, тиамин помимо пищевого происхождения, в значительной степени синтезируются микроорганизмами пищеварительного тракта. Все эти витамины прямо или опосредовано необходимы не только для развития нервной системы, но и участвуют в качестве ко-факторов в различных нервно-психических и эпигенетических реакциях, происходящих в центральной и энтеральных звеньях нервной системы. Спермидин (полиамин микробного происхождения) оказывает благотворное влияние на возрастное ухудшение памяти. Многие представители кишечной микробиоты являются активными продуцентами ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты, катехоламинов и серотонина. Компоненты микробных клеток и их метаболиты способны стимулировать образование эпителиальными и кишечными эндокринными клетками пептида YY, нейропептида Y, холецистокинина, глюкагоноподобного пептида-1,2, и вещества P. Бактериальные метаболиты (например, метан) активно участвуют в моторике толстой и тонкой кишки. Отметим, что нередко нарушение двигательной функции кишечника (запоры) возникают задолго до появления клинических проявлений многих нейродегенеративных заболеваний. Способность представителей симбиотической микробиоты, прежде всего, кишечной, продуцировать многочисленные низкомолекулярные соединения, участвующие в обеспечении нейрогуморальной регуляции всех тканей и орга-

нов человека, позволило говорить о существовании единой микробиота-кишечник-гормоны-мозговой оси, поддерживающей единство и гомеостаз человека, как надорганизма [5; 13; 14; 18; 20]. Важно, что между многими метаболическими и сигнальными молекулами, синтезируемыми клетками млекопитающих, индигенными и пробиотическими микроорганизмами, а также нутриентами, существует значительное химическое и функциональное сходство. Это позволяет говорить, что многие низкомолекулярные соединения пищевого, эндогенного и микробного происхождения являются универсальными регуляторами внутри- и межпопуляционного нервного, гормонального, иммунного, метаболического, информационного и эпигенетического взаимодействия всех клеток, а также между симбиотическими бактериями и их хозяином. Симбиотическая микробиота оказывает свои нейрогенные эффекты на стресс и поведение через нейро-эндокринные, иммунные, метаболические и эпигенетические механизмы [6; 8; 17; 21–24]. Она имеет стратегическую и эволюционную важность для каждого живого организма из-за своего обязательного участия в ответах на стрессы и в поведенческих реакциях, ответственных за выживаемость любого вида [6]. К сожалению, микробная экология человека, формировавшаяся в течение многомиллионных лет эволюции, в последние годы подвергается массивному разрушению в результате воздействия на него многочисленных техногенных, природных, социально-бытовых и других неблагоприятных факторов и агентов [3; 25]. Комплексное их воздействие, превышающее адаптационные возможности организма успешно им противостоять, индуцируют микробиологический дисбаланс, сопровождающийся нередко дисстрессом в различных тканях, органах и системах человека, который в последующем нередко сопровождается преждевременным старением и риском хронических заболеваний. Именно поэтому, несбалансированность питания, также как и дисбаланс симбиотической микробиоты, следует рассматривать в качестве ведущих средовых факторов, вызывающих нарушения клеточного метагенома и метазпигенома человека, риск дисстрессов и нейродегенеративных, метаболических, психических и других заболеваний.

Эпигенетика и энергетический обмен

Эпигенетика – быстро развивающийся раздел генетики. В простейшем смысле эпигенетика это химико-физическая маркировка результатов взаимодействия генома и микробиома многоклеточных организмов с широким спектром внутриклеточных, внеклеточных и внешних средовых факторов и агентов на протяжении всей жизни, от эмбриональной стадии до старости. Это проявляется в виде оставления в нуклеиновых кислотах, гистонах, других белках и в хроматине в целом обратимых химических пометок. В качестве таковых выступают различные метильные, ацетильные, фосфорные, рибозильные и иные группы, а также микроРНК, которые, не меняя последовательности нуклеотидов в ДНК, отражаются на экспрессии определенных клеточных, митохондриальных и/или микробных генов. При этом низкомолекулярные цитокины, факторы роста, гормональные медиаторы, нейротропные соединения, образующиеся в организме эукариотическими и прокариотическими клетками в ответ на различные индукторы (активаторы), приобретают функции биологически активных стрессовых молекул, модифицирующих работу эпигенетической программы развития, здоровья и заболеваний у кон-

кретного субъекта. Действуя отдельно или в комплексе, эти разнообразные молекулы, возникшие в ответ на воздействие тех или иных стрессовых агентов, либо модулируют исходный эпигенотип, либо формируют новый, адекватно реагирующий на эндогенные и/или экзогенные эффекторные молекулы (триггеры) среды обитания [9; 10; 22; 26]. В последние годы получены убедительные данные о связи эпигенетических модификаций с энергетическим обменом. Известно, что у эукариотических организмов синтез энергии происходит в митохондриях, у прокариотических – в клеточных мембранах. У прокариотов и эукариотов имеются схожие пути синтеза энергии, в особенности в цикле Кребса. В энергетических процессах, помимо синтеза АТФ, образуются также разнообразные активные радикалы, формируются различные микроРНК и множество других соединений, ответственных за мутационные и эпигенетические изменения ядерной и митохондриальной ДНК и моделирование хроматина. Энергетические процессы в митохондриях и их функциональных аналогах (внутренние мембраны) у бактерий требуют десятки ферментов, витаминов, минералов, аминокислот, органических кислот, нуклеотидов, микроРНК и других субстратов и кофакторов. Резкие и продолжительные дисфункции энергетического метаболизма в митохондриях и в бактериальных мембранах, обусловленные дефицитом или избыточным поступлением в энергетические машины субстратов, ко-факторов или ферментативными нарушениями в энергетическом цикле, вызывают нарушения функционирования микробиота-митохондрии-эпигенетика аксиса, что сопровождается недостаточным образованием АТФ, возрастанием в клетках высоко реактивных свободных радикалов кислорода, азота и продуктов перекисного окисления, дефектом системы антиоксидантной защиты, дисбалансом соединений, участвующих в процессах регуляции экспрессии генов и в пост-трансляционной модификации конечных продуктов этих генов и, как следствие, могут приводить к ускоренному старению и риску хронических патологий (нейродегенеративных, метаболических, аутоиммунных, поведенческих, психических, опорно-двигательных, воспалительных заболеваний, хронических инфекций и раку) [4; 10; 22; 27]. Например, нарушение питания у детенышей крыс при повреждении поведенческого лизательного рефлекса сопровождается у них повышением метилирования *NGF1-A* промоторного участка гена *NR3C1*, регулирующего синтез глюкокортикоидного рецептора. Эпигенетические изменения в этом гене могут приводить к ментальным, физиологическим и иммунным нарушениям [28]. Тип стрессовых ответов может наследоваться трансгенеративно через передачу материнской и возможно отцовской эпигенетически модифицированной ДНК; понятие «кто мы» и «как мы отвечаем» поведенчески в стрессовых ситуациях может зависеть от жизненного опыта наших родителей и бабушек/дедушек [29; 30].

Заключение

Каждый человек – уникален на метагеномном, метазпигеномном и микробиологическом уровнях. Ранее считалось, что преждевременное его старение и многие хронические заболевания обусловлены дефектами эндокринной, нейроэндокринной и нейронной коммуникации на уровне только собственных эукариотических клеток млекопитающих. В последние годы убедительно продемонстрировано, что многие низкомолекулярные участники этой коммуникации имеют не только организменное, но и пищевое и

микробное происхождения. Дистресс, нейро-психические и другие хронические заболевания, при которых имеют место такие патофизиологические проявления как нестабильность генома и эпигенома, окислительный стресс, хроническое воспаление, укорочение теломера, утрата протеостаза, митохондриальные дисфункции, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации преимущественно инициируются несбалансированным питанием и дисбалансом симбиотической кишечной микробиоты [10; 11; 13; 18; 22; 26; 31–33]. Известно, что с возрастом эффективность работы системы активные радикалы/антиоксидантная защита снижается, что приводит к нарушению работы дыхательной цепи переноса электронов и уменьшению образования АТФ. Увеличение образования активных радикалов кислорода и липидов в митохондриях сопровождается повреждением функций последних и приводит к преждевременной гибели клеточных структур и клеток. Долголетию способствует повышенная активность ряда белков, связанных с антиоксидантной защитой (*Mn-SOD*; *Cu/Zn SOD*; митохондриальная каталаза). С другой стороны, активные радикалы усиливают пролиферативные процессы и выживаемость клеток в ответ на физиологические стрессы и сигналы, активируя компенсаторные гомеостатические ответы [31]. Постоянным спутником старения у млекопитающих является низкоуровневое хроническое воспаление (*"inflammaging"*). Потребление альбумина, зеина, глютен или возникающих при нагревании белков пептидов, микробиологический дисбаланс в кишечнике, повышенное образование эндотоксина грамотрицательными и/или пептидогликана грамположительными бактериями, провоспалительные субстанции из поврежденных тканей или стареющих клеток, неспособность иммунных клеток удалять патогенные микроорганизмы и нефункционирующие клетки хозяина, повышенная активация *NF-κB* транскрипционного фактора, нарушенный аутофагальный ответ, уменьшение уровня *SIRT1* и другие факторы и агенты predisposing развитию этого воспаления. Неадекватная активация провоспалительных сигнальных путей усиливает инфламмосом-связанную индукцию секреции интерлейкинов *IL-1β*, *IL-17A*, *IL-17F*, *IL-21*, *IL-22*, *TNF-β* и интерферонов, участвующих в воспалительных реакциях. Заметно падает также функциональная активность адаптивного иммунного ответа, которая усугубляет хроническое воспаление у лиц старших возрастных групп на системном уровне вследствие нарушения способности иммунной системы распознавать и удалять инфекционные агенты, инфицированные и стареющие клетки, а также клетки на начальной стадии опухолевой трансплантации [33]. Все клетки макроорганизма способны осуществлять контроль за стабильностью и функциональностью своего протеома. Протеостазис включает в себя различные механизмы стабилизации правильно структурированных клеточных белков. Все нарушенные белки удаляются путем их деградации в протеосомах (лизосомах). Поддержание протеостаза идет либо за счет механизмов восстановления нарушенных белков либо их элиминации. С возрастом эти механизмы повреждаются. Структурно и функционально измененные белки начинают формировать различные агрегаты, что вносит свой вклад, например, в развитие болезней Альцгеймера, Паркинсона и других [32]. На концах линейных ДНК хромосом существуют области (теломеры), особенно чувствительные к

повреждающим эффектам, в первую очередь, связанным со старением. Специфические репликативные ДНК-полимеразы (теломеразы) восстанавливают нарушенные терминальные регионы хромосом. Соматические клетки большинства млекопитающих не образуют теломеразы, что приводит к прогрессивному укорочению хромосом и к индукции их старения и/или апоптоза. У людей дефицит теломераз может сопровождаться преждевременным развитием легочного фиброза, апластической анемии, снижением регенеративной способности тканей и ускоренным старением; иногда это наблюдается при сохранении теломер нормальной длины. Активация теломеразы замедляет и даже вызывает обратимость старческих процессов в тканях и органах. При этом задержка старения может происходить без увеличения частоты канцерогенного перерождения клеток (модельные исследования на мышцах) [34, 35]. Клеточное старение (*cellular senescence*) – это стабильная остановка жизненного цикла клетки, сопровождающаяся замедлением скорости генерации поврежденных клеток и уменьшением их чувствительности к элиминации иммунными механизмами защиты; подобные клетки имеют увеличенную продолжительность жизни. Хотя клеточное старение рассматривается, как благоприятный компенсаторный ответ на повреждения, оно нарушает структуру и функции органов и тканей в силу истощения компенсаторных механизмов регенерации клеток. В молодом возрасте стареющие клетки составляют порядка 8–10%, у пожилых их число увеличивается до 20% и более. Число таких клеток в различных тканях может различаться. Увеличение числа стареющих клеток нередко связано с различными возраст-ассоциируемыми заболеваниями. Для стареющих клеток характерным является усиленная продукция провоспалительных цитокинов, индуцирующих хроническое воспаление. Обнаружение и подсчет числа стареющих клеток является важным молекулярно-клеточным биомаркером старения [32; 36]. Истощение пула стволовых клеток (гематопозитических, иммунных и других) приводит к различным возраст связанным повреждениям тканей и органов при старении. Избыточная пролиферация стволовых клеток и первых их регенераций может иметь негативные последствия в силу ускорения истощения этих прародительских клеток. Назначение пожилым лицам стволовых клеток для увеличения продолжительности жизни органа, ткани или всего организма может оказывать не только позитивное, но и негативное действия в силу возможности непредсказуемых системных эффектов на организм [32; 37]. Полагают, что различная степень манифестации вышеуказанных изменений в органах и тканях человека, также как и относительный «баланс» происходящих в них патофизиологических процессов, ответственны за фенотипическое проявление старения, определенного патологического синдрома или конкретной хронической болезни; степень выраженности и их длительность зависят от глубины нарушений адаптационных резервов организма [17; 22; 32; 38; 39]. Недоедание или переизбыток у беременных женщин и новорожденных, длительное их кормление «жирной» пищей, питание детей младшего возраста продуктами, дефицитными по белку, или не содержащим в необходимых количествах определенных макро- и микронутриентов, потребление алкоголя беременными и кормящими женщинами оказывают негативный эффект на формирование эпигеномной программы развития,

вызывают общие или локальные эпимутации, модифицируют экспрессию генов, повышающие риск метаболического дисбаланса и дисстресса в поздние периоды жизни человека. Негативные стрессовые воздействия множества биогенных и абиотических факторов и агентов вошли в противоречие с адаптационными возможностями современного человека и привели к заметной разбалансировке тех функций питания и кишечной микрофлоры и биохимических механизмов эпигенетических процессов, которые поддерживают пищевой и нейро-метаболический гомеостаз, формирование и реализацию эпигенетической программы роста и развития человека. Следует особо обратить внимание на роль в формировании и реализации эпигенетических программ древнейших газовых сигнальных молекул (NO , CO , H_2S), образуемых эукариотическими и прокариотическими клетками человека или имеющих только микробное происхождение (H_2). Обладая высокой реактогенной способностью, эти газы не накапливаются в месте своего образования; они быстро достигают своих клеточных мишеней, где они выступают в качестве микронутриентов, метаболитов или регуляторных молекул. Эти газовые молекулы способны ковалентно связываться с металло-комплексами рецепторных белков или формировать нековалентные связи с регуляторными субъединицами белков, модифицируя электролитный гомеостаз, электрохимическую коммуникацию различных клеток и, что особенно является важным, с нашей точки зрения, фенотипическую экспрессию хромосомных и митохондриальных генов и пост-трансляционную модификацию их продуктов. Перечисленные выше газы, как, возможно, и другие газы эндогенного и микробного происхождения, могут рассматриваться, как потенциальные кандидаты в реальные модуляторы эпигенетических процессов млекопитающих, их клеточных физиологических функций, метаболических, поведенческих и сигнальных реакций путем интерференции с работой редокс-сигнальных путей, ионных каналов и белков транспортеров [15; 21; 40–42].

Терапевтические и профилактические перспективы эпигенетически активных соединений

Хотя эпимутации возникают в организме человека в 100 и более раз чаще, чем мутационные изменения в хромосомных генах, многие эпигенетические нарушения являются обратимыми и могут ликвидироваться на протяжении жизни индивида, или в течение двух-трех поколений. Потенциальная обратимость эпигенетических модификаций позволяет разрабатывать приемы, повышающие устойчивость человека к негативным воздействиям окружающей среды и формирующие целевой эпигеном ребенка, а также дают возможность исправлять его дефекты в подростковом, взрослом и даже пожилом периодах его жизни и снижать интенсивность и прогрессирование стресс-обусловленных заболеваний, связанных с эпигенетическими нарушениями [4; 22; 26; 27; 43–45]. Обеспеченность женщин во время беременности и лактации, а также детей в детском и подростковом возрасте пищевым рационом на основе традиционных, органических, функциональных, а при необходимости, персонализированных продуктов питания, адекватным их пищевым потребностям, составу и функциям кишечной микробиоты, будет способствовать формированию у конкретного человека полноценной эпигеномной программы. Для компенсации истощения этих резервов рекомендуется использовать разнообразные по составу функциональные про-

дукты питания и биологически активные пищевые добавки, содержащие индивидуально подобранные биологически активные соединения пищевого и/или микробного происхождения, способные предупреждать возникновение нарушений энергетического метаболизма и связанных с ними нежелательных модификаций эпигеномного программирования и репрограммирования (витамины *A, C, D, E*, тиамин, рибофлавин, никотиновая кислота, магний, кальций, фосфор, фосфолипиды мембран, ненасыщенные жирные кислоты, креатин, пируват, α -кетоглутаровая кислота, коэнзим Q10, α -липоевая кислота, лактоферрин, мелатонин, глутатион, *NAD*, *NADH*, *L*-карнитин, ненасыщенные жирные кислоты, куркумин, шизандрин и некоторые другие фенолсодержащие соединения, как в отдельности, так и в различных сочетаниях) [4; 10; 19; 22; 26; 45]. Понимание механизмов функционирования генома, эпигенома, их взаимоотношений с факторами среды повышает точность диагностики заболеваний, позволяет разрабатывать персонализированные диеты и выявлять среди известных или вновь созданных лекарственных средств те, которые имеют эпигеномную направленность. Иллюстрацией этого положения являются данные о том, что известный противосудорожный препарат вальпроат натрия способен селективно ингибировать гистондеацетилазы и, как следствие, повышать чувствительность раковых клеток к иммунным защитным механизмам; *azacitidine*, известный деметилирующий агент, оказался эффективным препаратом при болезни Альцгеймера; бор-содержащий ингибитор протеасом *Velcade-bortezomib* показал хорошие результаты в поддержании ремиссии у пожилых людей с миеломой; метформин, используемый для лечения диабета, способен ингибировать работу митохондриального комплекса I, а также подавлять глюконеогенез за счет модификации активности НАД-зависимой деацетилазы; статиновый препарат *Atorvastatin* заметно уменьшал уровень *miR-34a* и увеличивал уровень сиртуина 1. Детали эпигенетических эффектов вышеуказанных и других лекарственных препаратов обсуждаются в ряде работ [11; 26; 46; 47]. Недавно опубликованы данные, что назначение крысам в течение четырех недель питьевой воды, обогащенной повышенными концентрациями водорода, приводило к активации 548 и подавлению активности 695 генов клеток печени. Это свидетельствует о способности данного газа выступать в качестве антиоксиданта и модификатора экспрессии генов в условиях окислительного стресса [27]. В ближайшее десятилетие основное внимание для реализации этого подхода будет уделяться созданию персонализированных пищевых рационов для родителей (прежде всего женщин в детородном возрасте) и детей во все периоды их жизни после рождения, а также сохранению и восстановлению кишечной микробной экологии будущих матерей, беременных и кормящих женщин. Большое значение будет также иметь поддержание на нужном уровне всех этапов становления и сукцессии микробиоты кишечника будущего человека. В настоящее время все более широкое применение для оптимизации пищевых рационов населения находят, так называемые функциональные продукты питания, позволяющие целенаправленно конструировать пищевые рационы с учетом этнической принадлежности потребителей, их возраста, профессии, экологических и географических особенностей регионов их проживания. Такие продукты предназначены для систематического (регулярного) употребления

в составе обычных пищевых рационов всеми группами здорового населения, сохраняющие и улучшающие состояние их здоровья и снижающие риск алиментарных заболеваний, благодаря наличию в составе подобных продуктов функциональных нутриентов, способных оказывать благоприятный эффект на физиологические функции, метаболические и/или поведенческие реакции организма человека. В категорию функциональных продуктов относят продукты, естественно содержащие требуемые количества функционального ингредиента или группы их; натуральные продукты, дополнительно обогащенные каким-либо функциональным ингредиентом или группой их; натуральные продукты, из которых удален компонент, препятствующий проявлению физиологической активности присутствующих в них функциональных ингредиентов; натуральные продукты, в которых исходные потенциальные функциональные ингредиенты модифицированы таким образом, что они начинают проявлять свою биологически активную физиологическую активность или эта активность усиливается; натуральные пищевые продукты, в которых в результате тех или иных модификаций биоусвояемость входящих в них функциональных ингредиентов увеличивается; натуральные или искусственные продукты, которые в результате применения комбинации вышеуказанных технологических приемов, приобретают способность сохранять и улучшать физическое и психическое здоровье человека и/или снижать риск возникновения заболеваний [48]. Для оценки состояния адаптационных резервов требуются знания эколого-этнического и индивидуального нутригенного, микробиологического и метаболомного паспорта потребителя этих продуктов. Такой паспорт позволяет реконструировать происхождение и принадлежность потребителя к определенному нутритивному типу и установить пищевые предпочтения предков, эволюционно сложившиеся связи его метагенома и симбиотической микробиоты с отдельными нутриентами, выявлять аллельные варианты генов, связанные с нутритивным статусом, особенности их эпигенетической экспрессии в конкретных условиях жизни и, как следствие, предсказать склонность или устойчивость к риску алиментарно и микробиологически обусловленных патологий. Для коррекции несбалан-

сированного питания и дисбаланса кишечной микробиоты рекомендуется использовать функциональные продукты питания, восстанавливающие нутритивный статус человека, оптимизирующие pH и окислительно-восстановительный потенциал в пищеварительном тракте, стимулирующие местный и общий иммунитет и другие системы, изменения в которых позволяет их рассматривать, как биомаркеры здоровья и заболеваний. Для восстановления кишечной микробиоты используют различные по составу и механизму действия пробиотики, симбиотики, пребиотики, синбиотики, комбиотики, генно-инженерные пробиотики, аутопробиотики и метабиотики [3]. При создании рецептуры функциональных продуктов персонализированного назначения следует шире использовать комплекс ОМИК-технологий и различные гнотобиологические модели [49; 50]. Персонализированные рационы питания позволяют компенсировать последствия экспрессии полиморфных генов, неблагоприятных для здоровья, и, напротив, оптимизировать эпигеномный контроль и реализацию тех аллельных генов, которые обеспечивают лучшую адаптацию человека как «надорганизма» и гармоничную работу его симбиотических составляющих в обычных условиях, при нагрузках и экстремальных состояниях, включая преждевременное старение. Создание и внедрение в практическую жизнь современного человека продуктов питания эпигенетической направленности будет способствовать уменьшению или даже ликвидации негативных последствий, связанных с геномной нестабильностью, митохондриальными дисфункциями, окислительным стрессом, нарушениями экспрессии генов, клеточным старением, истощением стволовых клеток, хроническим низкоуровневым воспалением, дисбалансом кишечной микробиоты, изменениями информационного диалога организма хозяина и его микробиоты. Для успешной реализации этого направления настало время создать в Российской Федерации междисциплинарную программу «Нутритивные и микробиологические стратегии профилактики стресс-обусловленных заболеваний», которая бы объединила усилия не только представителей фундаментальных наук, но и клиници-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Уголев АМ. Теория адекватного питания и Трофология. Л. Наука, 1991, 272 с.
2. Lederberg J. Infectious history. Science 2000; 288: 287–93.
3. Шендеров БА. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. Метаморфозы 2014. №5: 72–80.
4. Шендеров БА, Голубев ВЛ, Данилов АБ, Прищепа АВ. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания. Поликлиника 2016; №1: 1–7.
5. Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J., Stanton C., Cryan J.T., Dinan T.G. Gut microbiota: the neglected endocrine organ. Mol. Endocrinol. 2014; 28 (8): 1221–1238.
6. Galland L. The gut microbiome and the brain. Journal Medicinal Food. 2014; 17 (12): 1261–1272.
7. Sharkey K. A., Savidge T. C. Reprint of: Role of enteric neurotransmission in host defense and protection of the gastrointestinal tract. Anatomic Neuroscience: Basic and Clinical 2014; 182: 70–82.
8. Mika A, Fleshner M. Early life exercise may promote lasting brain and metabolic health through gut bacterial metabolites. Immunology and Cell Biology 2016; 94: 151–7.
9. Kanherkar RR, Bhatia-Dey N, Csoka AB. Epigenetics across the human lifespan. Front Cell Develop Biol 2014; 2: Article 49. Doi: 10.3389/fcdev.2014.00049
10. Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W, Morrow C, Salvador C, Skibola C, Tollefsbol OT. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. Clinical Epigenetics 2015; 7: 112. DOI 10.1186/s13148-015-0144-7.
11. Rea IM, Dellet M, Mills KI, The ACUME2 Project. Living long and ageing well: is epigenomics the missing link between nature and nurture? Biogerontology 2016; 17 (1): 33–54.
12. Ермакова ИВ. Современные представления о механизмах регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ж. Новые исследования 2014; 4(41): 77–86.
13. Олескин А В, Эль-Регистан Г И, Шендеров Б А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота–хозяин: роль нейромедиаторов. МИКРОБИОЛОГИЯ 2016; 85, № 1: 1–24.
14. O'Mahony SM, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome and childhood diseases: Focus on brain-gut axis. Birth Defects Res C Embryo Today 2015; 105 (4): 296–313. Doi: 10.1002/bdrc.21118.
15. Savidge TC. Epigenetic Regulation of Enteric Neurotransmission by Gut Bacteria. Front Cell Neurosci. 2015; 9: 503. doi: 10.3389/fncel.2015.00503.
16. Lyte M. Microbial endocrinology and nutrition: A perspective on new mechanisms by which diet can influence gut-to brain-communication. Pharma Nutrition 2013; 1: 35–9.
17. Шендеров БА. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей. Вестник восстановительной медицины 2013; Специальный выпуск: 102–7.
18. El Aidy S, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JT. Chapter 15. Microbiome to Brain: Unravelling the multidirectional axes of communication. In: M. Lyte (ed). Microbial

- Endocrinology: Interkingdom signaling in infectious disease and health. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 874, Springer International Publishing AG 2016: 301–336. Doi: 10.1007/978-3-319-20215_15.
19. Шендеров БА. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. *Современная медицинская наука* 2013; № 1–2: 21–50.
 20. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome* 2014; 25: 49–74.
 21. Шендеров БА. Роль эндогенных и микробных газовых молекул в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы. *Вестник восстановительной медицины* 2015; №5: 58–65.
 22. Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programming: a future way to health. *Microbial Ecology in Health & Disease* 2014; 25: 24145 <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v25.24145>.
 23. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015; 17 (5): 565–76. Doi: 10.1016/j.chom.2015.04.011.
 24. Oriach CS, Robertson RC, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Food for thought : the role on nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clinical Nutrition Experimental* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnex.2016.01.003>.
 25. Dietert RR, Dietert JM. The Microbiome and Sustainable Healthcare. *Healthcare* 2015; 3: 100–129; doi:10.3390/healthcare3010100.
 26. Шендеров БА. Молекулярно-генетические основы активного долголетия и метаболический профиль. В кн. *Anti-Age medicine: наука оставаться молодым*. (под редакцией Арсения Труханова). – Москва. ACBOMED. – 2012; 212–239.
 27. Nicolson GL, de Mattos GF, Settineri R, Costa C, Ellithorpe R, Rosenblatt S, La Valle J, Jimenez A, Ohta S. Clinical Effects of Hydrogen Administration: From Animal and Human Diseases to Exercise. *International Journal of Clinical Medicine*, 2016, 7, 32–76 <http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2016.71005>.
 28. Yehuda R., Daskalakis NP, Lehrner A, Desarnaud F, Bader HN, Makotkine I, Flory JD, Bierer LM, Meaney MJ. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry* 2014; 171 (8): 872–80.
 29. Laland KN, Odling-Smee J, Mylesw S. How culture shaped the human genome: bringing genetics and the human science together. *Nature Reviews Genetics* 2010; 11: 137–48.
 30. Schulz LC. The Dutch Hunger Winter and the development origins of health and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (39): 16757–58.
 31. Москалев АА. Генетика и эпигенетика старения и долголетия. *Экологическая генетика* 2013; 11, № 1: 3–11.
 32. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153: 1194–217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
 33. Bengmark, S. (2013). Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol. Res.* 69, 87–113. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.002.
 34. Boonekamp JJ, Simons MJP, Hemerik L, Verhulst S. Telomere length behaves as biomarker of somatic redundancy rather than biological age. *Aging Cell* 2013; 12: 330–32.
 35. Chial HJ. Telomeres, Aging and Cancer. *Nature Education* 2015; 8 (2): 1.
 36. Gozalez LC, Ghadaoui S, Martinez A, Rodier F. Premature aging/senescence in cancer cells facing therapy: good or bad? *Biogerontology* 2016; 17(1). Doi : 10.1007/s10522-015-9593-9.
 37. Pollina EA, Brunet A. Epigenetic regulation on aging stem cells. *Oncogen* 2011; 30: 3105–26.
 38. Bomba A, Brandeburova A, Ricanyova J, Strojny L, Chmelarova A, Szabadosova V, et al. The role of probiotics and natural bioactive compounds in modulation of the common molecular pathways in pathogenesis of atherosclerosis and cancer. *Biologia* 2012; 67: 1–13.
 39. Fulop T. Biological research into aging: from cell to clinic. *Biogerontology* 2016; 17: 1–6. Doi 10.1007/s10522-016-9633-0.
 40. Althaus M, Clauss WG. Gasotransmitters: novel regulators of ion channels and transporters. *Front Physiol.* 2013; 4: 27. doi: 10.3389/fphys.2013.00027.
 41. Farrugia G, Szurszewski JH. Carbon monoxide, hydrogen sulfide, and nitric oxide as signaling molecules in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 303–313 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.041.
 42. Tinajero-Trejo M, Jesse HE, Poole RK. Gasotransmitters, poisons, and antimicrobials: it's a gas, gas, gas! *F1000Prime Report* 2013; 5:28 doi:10.12703/P5-28
 43. Shenderov BA. Probiotic (syntrophic) bacterial languages. *Anaerobe* 2011; 17: 4905.
 44. Shenderov BA, Aleshkin VA. Functional dairy foods in human epigenetic regulation. IDF world dairy summit. November 2012. Cape Town. Abstract Book. Poster 0121.
 45. Remely M, Lovrecic L, de la Garza AL, Migliore L, Peterlin B, Milagro FI, Martinez AJ, Haslberger AG. Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients. *British Journal of Pharmacology* 2015; 172: 2756–68.
 46. Tassara M, Dohner K, Brossart P, Held G, Gotze K, Horst H, Ringhoffer M, Kohne C-H, Kremers S et al. Valproic acid in combination with all-trans retinoic acid and intensive therapy for acute myeloid leukemia in older patients. *Blood* 2014; 123 (26): 4027–36. Doi: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-12-546283>.
 47. Reddy MA, Sumanth P, Lanting L, Yuan H, Wang M, Mar D, Alpers CE, Bomsztyk K, Natarajan R. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice. *Kidney International* 2014; 85(2): 362–73.
 48. Шендеров БА. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. Москва. Дели принт, 2008. – 319 с.
 49. Шендеров БА. «ОМИК»-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине. *Вестник восстановительной медицины* 2012; №3: 70–8.
 50. Шендеров БА. Направления развития гнотобиологии: теоретические и практические аспекты. *Журнал «Профилактика и лечение»* 2014; 1 (9): 80–84.

REFERENCES:

1. Ugolev AM. Theory of adequate nutrition and Trophicology. St-P. Science, 1991, 272 p.
2. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 288: 287–93.
3. Shenderov BA. Microbial human ecology and its role in the health. *Metamorphose* 2014; №5: 72–80.
4. Shenderov BA, Golubev VL, Danilov AB Prishchepa A.V. Gut human microbiota and neurodegenerative diseases. *Polyclinica* 2016; №1: 1–7.
5. Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J., Stanton C., Cryan J.T., Dinan T.G. Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol. Endocrinol.* 2014; 28(8): 1221–38.
6. Galland L. The gut microbiome and the brain . *Journal Medicinal Food.* 2014; 17(12): 1261–72.
7. Sharkey K.A., Savidge T. C. Reprint of: Role of enteric neurotransmission in host defense and protection of the gastrointestinal tract. *Anatomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2014; 182: 70–82.
8. Mika A, Fleshner M. Early life exercise may promote lasting brain and metabolic health through gut bacterial metabolites. *Immunology and Cell Biology* 2016; 94: 151–7.
9. Kanherkar RR, Bhatia-Dey N, Csoka AB. Epigenetics across the human lifespan. *Front Cell Develop Biol* 2014; 2: Article 49. Doi: 10.3389/fcell.2014.00049.
10. Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W, Morrow C, Salvador C, Skibola C, Tollefsbol OT. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clinical Epigenetics* 2015; 7: 112. DOI 10.1186/s13148-015-0144-7.
11. Rea IM, Dellet M, Mills KI, The ACUME2 Project. Living long and ageing well: is epigenomics the missing link between nature and nurture? *Biogerontology* 2016; 17 (1): 33–54.
12. Ermakova IV. Modern imaginations concerning mechanisms of hypothalamic –hypophysis- adrenal axis regulation. *J Novel investigations* 2014; 4(41): 77–86.
13. Oleskin A V, El'-Registan G I, Shenderov BA. Role of Neuromediators in the Functioning of the Human Microbiota: "Business Talks" among Microorganisms and the Microbiota-Host Dialogue. *Microbiology* 2016; 85 (1): 1–22.
14. O'Mahony SM, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome and childhood diseases: Focus on brain-gut axis. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105(4): 296–313. Doi: 10.1002/bdrc.21118.
15. Savidge TC. Epigenetic Regulation of Enteric Neurotransmission by Gut Bacteria. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 503. doi: 10.3389/fncel.2015.00503
16. Lyte M. Microbial endocrinology and nutrition: A perspective on new mechanisms by which diet can influence gut-to brain-communication. *Pharma Nutrition* 2013; 1: 35–9.
17. Shenderov BA. Role of nutrition and gut microbiology in epigenomic programming health and disease. *Journal of restorative medicine & rehabilitation* 2013. Special issue: 102–7.
18. El Aidy S, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JT. Chapter 15. Microbiome to Brain: Unravelling the multidirectional axes of communication. In: M. Lyte (ed). *Microbial Endocrinology: Interkingdom signaling in infectious disease and health. Advances in Experimental Medicine and Biology* 874, Springer International Publishing AG 2016: 301–336. Doi: 10.1007/978-3-319-20215_15.
19. Shenderov BA. Targets and effects of short-chain fatty acids. *Current medical science* 2013; № 1–2: 21–50.
20. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome* 2014; 25: 49–74.
21. Shenderov BA. The role of endogenous and microbial gas molecules in physiology and pathophysiology of cardiovascular system. *Journal of restorative medicine & rehabilitation* 2015; №5 (accepted to publish).

22. Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programming: a future way to health. *Microbial Ecology in Health & Disease* 2014; 25: 24145 <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v25.24145>.
23. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015; 17 (5): 565–76. Doi: 10.1016/j.chom.2015.04.011.
24. Oriach CS, Robertson RC, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Food for thought: the role on nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clinical Nutrition Experimental* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnex.2016.01.003>.
25. Dietert RR, Dietert JM. The Microbiome and Sustainable Healthcare. *Healthcare* 2015; 3: 100–129; doi: 10.3390/healthcare3010100.
26. Shenderov BA. Molecular and genetic bases of active longevity and metabolic profile. In: *Anti-Age medicine: The science of staying young* (Ed. Arseny Trukhanov) - M. ASVOMED. – 2012; 212–239.
27. Nicolson GL, de Mattos GF, Settineri R, Costa C, Ellithorpe R, Rosenblatt S, La Valle J, Jimenez A, Ohta S. Clinical Effects of Hydrogen Administration: From Animal and Human Diseases to Exercise. *International Journal of Clinical Medicine*, 2016, 7, 32–76 <http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2016.71005>.
28. Yehuda R., Daskalakis NP, Lehrner A, Desarnaud F, Bader HN, Makotkine I, Flory JD, Bierer LM, Meaney MJ. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry* 2014; 171 (8): 872–80.
29. Laland KN, Odling-Smee J, Mylesw S. How culture shaped the human genome: bringing genetics and the human science together. *Nature Reviews Genetics* 2010; 11: 137–48.
30. Schulz LC. The Dutch Hunger Winter and the development origins of health and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (39): 16757–58.
31. Moskalev AA. Genetics and Epigenetics of aging and longevity. *Ecological genetic* 2013; 11, № 1: 3–11.
32. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153: 1194–217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
33. Bengmark, S. (2013). Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol. Res.* 69, 87–113. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.002.
34. Boonekamp JJ, Simons MJP, Hemerik L, Verhulst S. Telomere length behaves as biomarker of somatic redundancy rather than biological age. *Aging Cell* 2013; 12: 330–32.
35. Chial HJ. Telomeres, Aging and Cancer. *Nature Education* 2015; 8 (2): 1.
36. Gozalez LC, Ghadaoui S, Martinez A, Rodier F. Premature aging/senescence in cancer cells facing therapy: good or bad? *Biogerontology* 2016; 17(1). Doi : 10.1007/s10522-015-9593-9.
37. Pollina EA, Brunet A. Epigenetic regulation of aging stem cells. *Oncogen* 2011; 30: 3105–26.
38. Bomba A, Brandeburova A, Ricanyova J, Strojny L, Chmelarova A, Szabadosova V, et al. The role of probiotics and natural bioactive compounds in modulation of the common molecular pathways in pathogenesis of atherosclerosis and cancer. *Biologia* 2012; 67: 1–13.
39. Fulop T. Biological research into aging: from cell to clinic. *Biogerontology* 2016; 17: 1–6. Doi 10.1007/s10522-016-9633-0.
40. Althaus M, Clauss WG. Gasotransmitters: novel regulators of ion channels and transporters. *Front Physiol.* 2013; 4: 27. doi: 10.3389/fphys.2013.00027.
41. Farrugia G, Szurszewski JH. Carbon monoxide, hydrogen sulfide, and nitric oxide as signaling molecules in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 303–313 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.041.
42. Tinajero-Trejo M, Jesse HE, Poole RK. Gasotransmitters, poisons, and antimicrobials: it's a gas, gas, gas! *F1000Prime Report* 2013; 5:28 doi:10.12703/P5-28
43. Shenderov BA. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *Anaerobe* 2011; 17: 4905.
44. Shenderov BA, Aleshkin VA. Functional dairy foods in human epigenetic regulation. IDF world dairy summit. November 2012. Cape Town. Abstract Book. Poster 0121.
45. Remely M, Lovrecic L, de la Garza AL, Migliore L, Peterlin B, Milagro FI, Martinez AJ, Haslberger AG. Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients. *British Journal of Pharmacology* 2015; 172: 2756–68.
46. Tassara M, Dohner K, Brossart P, Held G, Gotze K, Horst H, Ringhoffer M, Kohne C-H, Kremers S et al. Valproic acid in combination with all-trans retinoic acid and intensive therapy for acute myeloid leukemia in older patients. *Blood* 2014; 123 (26): 4027–36. Doi: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-12-546283>.
47. Reddy MA, Sumanth P, Lanting L, Yuan H, Wang M, Mar D, Alpers CE, Bomsztyk K, Natarajan R. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice. *Kidney International* 2014; 85 (2): 362–73.
48. Shenderov BA. Functional foods and its role in metabolic syndrome prophylaxis. Moscow. Deli Print, 2008–319 p.
49. Shenderov BA. «OMIC»-technologies and their importance in modern protective and rehabilitation medicine. *Journal of restorative medicine & rehabilitation* 2012; №3: 70–8.
50. Shenderov BA. Gnotobiology: theoretical and practical aspects. *J Prophylaxis and treatment* 2014; 1 (9): 80–4.

РЕЗЮМЕ

Симбиотическая микробиота кишечника – активный участник многих эпигенетических, физиологических функций, метаболических, поведенческих и сигнальных реакций человека. Разнообразие эффектов, производимых ею, определяются продукцией множества низкомолекулярных соединений, спектр и количественное содержание которых зависит от видовой принадлежности и специфических особенностей конкретного штамма. Целенаправленная манипуляция симбиотической микробиотой беременных и кормящих женщин, а также детей первых лет жизни будет способствовать формированию у них оптимальной эпигенетической программы здоровья. Поиски новых биохимических механизмов, участвующих в программировании и репрограммировании эпигенома хозяина, создание криогенных банков естественных микробиоценозов здоровых детей, производство аутопробиотиков персонального назначения, промышленный выпуск целевых метабиотиков на основе природных штаммов бактерий человеческого происхождения для профилактики и лечения отдельных метаболических заболеваний является приоритетным направлением современной микробиологической инженерии и биотехнологии.

Ключевые слова: стресс, нейромедиаторы, симбиотическая микробиота, нутриенты, эпигенетическое программирование, клеточные и молекулярные биомаркеры.

ABSTRACT

Gut symbiotic microbiota is active participant of many epigenetic, physiological functions, metabolic, behavior and signal reactions in humans. Variety of effects produced by indigenous microbiota is determined by many low molecular weight microbial compounds, the spectrum and number of which depends on the species and the strain specific characteristics. Targeted manipulation of symbiotic microbiota of pregnant and lactating women and children during the first years of their life will contribute to forming of optimal epigenetic health programs. The searching for novel biochemical mechanisms of host epigenomic programming and reprogramming, establishment of the national banks of cryogenic natural microbial associations of health children, production of personal autoprobiotics and metabiotics based on natural strains of human origin are priority areas of contemporary microecological engineering and biotechnology.

Keywords: stress, neurotransmitters, symbiotic microbiota, nutrients, epigenetic programming, cell and molecular biomarkers.

Контакты:

Шендеров Б.А. E-mail: shenderof@yandex.ru