

# Репродуктивні токсиканти у навколишньому середовищі та їхня роль у виникненні деяких захворювань людини (Клінічна лекція)

**З.М. Дубоссарська**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» Міністерства охорони здоров'я України, м. Дніпро

В останні десятиліття фахівці досить активно дискутують про роль генетичної схильності, середовищних факторів, несприятливих впливів репродуктивних токсикантів, інфекцій, порушень соціальної поведінки, що включають шкідливі звички, на виникнення захворювань людини і на реалізацію її репродуктивних планів. Екологічні катастрофи, пандемія Covid-19, надходження у середовище проживання сучасної людини промислових і побутових відходів, лісові пожежі, надмірна радіація після національної трагедії Чорнобиля набули глобального характеру щодо виникнення не тільки вік-залежних захворювань, але і розладів основних функціональних систем жіночого і чоловічого організму. Це призводить до порушення репродуктивної функції, зниження якості і тривалості життя. З огляду на несприятливі середовищні впливи, які порушують процес взаємодії генотипу організму із навколишнім середовищем при формуванні фенотипу, ця інформація необхідна лікарям для розроблення периконцептології, що і є метою цієї клінічної лекції.

**Ключові слова:** епігенетика, репродуктивні токсиканти, гормоноподібні ксенобіотики, ендокринні дезінтегратори.

## Reproductive toxicants in the environment and their role in some human diseases (Clinic lecture)

**Z.M. Dubossarskaya**

In recent decades, there has been a fairly active debate on the role of genetic predisposition, average factors, adverse effects of reproductive toxins, infections, special behaviour that includes harmful habits for human diseases and not to implement their reproductive plans. Environmental disasters, the Covid-19 pandemic, the incorporation of the modern human and industrial waste, forest fires, excessive radiation following the national tragedy of Chernobyl has become global, not only the age of dependent diseases, but the disorders of the main functional systems of the female and male organism that result in reproductive function, reduce the quality of life and duration. Unfavourable medium effects, disturb the process of interacting with the genotype of the organism in shaping the phenotype.

This information is needed by doctors to develop periconceptology, which is the task of this clinical lecture.

**Keywords:** epigenetics, reproductive toxicants, hormonopody xenobiotics, endocrine disintegrators.

## Репродуктивные токсиканты во внешней среде и их роль в возникновении некоторых заболеваний человека (Клиническая лекция)

**З.М. Дубоссарская**

В последние десятилетия специалисты достаточно активно дискутируют о роли генетической предрасположенности, средовых факторов, неблагоприятных воздействий репродуктивных токсикантов, инфекций, нарушений социального поведения, включающих вредные привычки, на возникновение заболеваний человека и на реализацию его репродуктивных планов. Экологические катастрофы, пандемия Covid-19, поступление в среду обитания современного человека промышленных и бытовых отходов, лесные пожары, чрезмерная радиация после национальной трагедии Чернобыля приобрели глобальный характер в возникновении не только возраст-зависимых заболеваний, но и расстройств основных функциональных систем женского и мужского организма. Это приводит к нарушению репродуктивной функции, снижению качества жизни и ее продолжительности.

Учитывая неблагоприятные средовые воздействия, которые нарушают процесс взаимодействия генотипа организма с окружающей средой при формировании фенотипа, эта информация необходима врачам для разработки периконцептологии, что и является задачей этой клинической лекции.

**Ключевые слова:** эпигенетика, репродуктивные токсиканты, гормоноподобные ксенобіотики, ендокринные дезінтегратори.

Мільйони років живі організми мали справу лише зі «знайомими сигналами» середовища, позаяк їхні функціональні зв'язки із зовнішнім світом формувалися на основі хімічних і фізичних чинників, суворо відповідали за складом і рівнем специфічним земним умовам. Це забезпечувало ефективне функціонування і відтворення організмів. З появою «людини розумної» почався «антропогенний тиск» на біосферу, який до середини ХХ століття набув глобального характеру, що супроводжувалося масивним надходженням у середовище проживання промислових, сільськогосподарських і побутових відходів. Зумовлені цими змінами фізичні і хімічні параметри зовнішнього середовища, адаптація до яких не була вироблена у процесі еволюції, стали представляти реальну загрозу здоров'ю людини. Слід особливо зазначити несприятливий вплив середовища на репродуктивну сис-

тему, позаяк порушення репродуктивної функції стосуються здоров'я не тільки існуючих, але й майбутніх поколінь.

Серед шкідливих для репродуктивної системи чинників спеціально була виділена група так званих репродуктивних токсикантів, і перш за все гормоноподібних ксенобіотиків (ГПК). Найбільш відомі з них – ДДТ і його метаболіти, інші пестициди хлорорганічного ряду, низка фосфорорганічних сполук, деякі фунгіциди, група поліхлорованих біфенілів (ПХБ), діоксини, полімери і пластифікатори та ін. Багато з ГПК характеризуються здатністю до накопичення в тканинах організму людини, особливо у жировій тканині, а також високою стійкістю у зовнішньому середовищі [1].

Загальновідома роль жирової тканини, як білої, так і брурої, що не тільки здійснює депонування енергії і метаболізм стероїдних гормонів, а й є самостійним активним ендокрин-

ним органом. Жирова тканина виділяє понад 20 біологічно активних речовин, які беруть участь в регуляції споживання їжі, витрати енергії, нейроендокринних функцій, процесів метаболізму. Формування вісцерального ожиріння – найважливіша клінічна ознака схильності до метаболічних порушень, яка посилюється під впливом репродуктивних токсинів більше, ніж абсолютні величини жирової маси в організмі жінки. Результат вивчення взаємозв'язку топографії жирової тканини і метаболічних порушень дозволили розглядати абдомінальне ожиріння як відображення існуючої в організмі генетично зумовленої резистентності.

Роль ГПК у порушеннях репродуктивної функції зумовлена їхньою здатністю зв'язуватися з рецепторами статевих стероїдів, позаяк подібно до останніх багато з ГПК є за хімічною структурою фенолами або містять «еквівалент фенолу». У свою чергу, стероїдні рецептори можуть мати спорідненість не тільки до власних гормонів організму, але і до «подібних до них за біологічною активністю молекул». Маскуючись під природні статеві гормони, вони «втручаються» у регуляцію репродуктивної функції, блокуючи або модифікуючи дії ендогенних гормонів. У зв'язку з цим можна стверджувати, що поява в біосфері Землі ГПК принципово змінила екологічну ситуацію на планеті [3].

Більшість ГПК чинять естрогенну та антиандрогенну дію. За образним висловом R. Sharpe et al. (1993), сучасна людина «мешкає у віртуальному морі естрогенів». Тому збільшення у зовнішньому середовищі «ноші» ГПК позначилося насамперед на чоловічому організмі. Цим пояснюють «головну світову сенсацію XX століття» – прогресивне зниження концентрації сперматозоїдів в еякуляті людини. Дослідження R. Dougherty одними з перших встановили, що у чоловіків США за останні 5 років середня концентрація сперматозоїдів знизилася більш ніж у 2 рази (зі 140 до 60 млн/мл). Погіршення показників спермограми пов'язано з впливом антропогенних забруднювачів, оскільки описані тенденції спостерігаються переважно у чоловіків промислово розвинених країн Європи і Америки і менш характерні для Азії і Африки [3]. Про це саме свідчить їхня найбільша вираженість у чоловіків, які працюють на хімічних підприємствах, які проживають у сільськогосподарських районах з інтенсивним «пестицидним навантаженням».

Так, під час дослідження у зв'язку з безпліддям біопатів яєчок робочих, які контактували на виробництві нематодцидів з дибромхлор-пропаном, було виявлено зниження кількості стовбурових сперматогенних клітин, дегенерацію сперматогоній, зменшення числа спермій в еякуляті (до 200 000 в 1 мл), зниження їхньої рухливості і збільшення морфологічно аномальних форм. Ступінь погіршення показників спермограми у робочих сільськогосподарських ферм прямо корелював з вмістом у крові або спермі обстежуваних багатьох токсикантів [1].

Результатом погіршення сперматогенезу стало значне зменшення у людей так званого запасу міцності – величини концентрації спермій, що перевищує нижній пороговий рівень (20 млн/мл); при показниках цього рівня фертильність різко падає. Зараз загальна середня концентрація сперматозоїдів у людини перевищує пороговий рівень у 3–4 рази. При збереженні тенденції до погіршення показників сперматогенезу людство може перейти поріг, за яким проблема чоловічого безпліддя набуде характеру глобальної катастрофи.

Зараз, у період тривалої пандемії Covid-19 і систематичних локдаунів, діяльність шкідливих і не тільки виробництв призупинена, а питання роботи і матеріального забезпечення людей особливо актуальні. Люди готові на будь-яку шкідливу роботу, щоб забезпечити існування своєї сім'ї, тому гігієна праці відсунута на задній план.

ГПК здатні проникати у різні тканини організму жінки. У первікальному слизі, фолікулярній рідині, грудному молоці виявлено ДДТ, гептахлор, хлордан, гексахлорбензол, диль-

дрин, карбомати й інші токсиканти. Багато з них проникають через плацентарний бар'єр. У вагітних, які контактували з бензином, хлорвмісним гербіцидом рівень цих токсикантів у тканинах плода в 1,5–2,5 разу перевищує їхню кількість у крові самих робітниць [4].

Була також виявлена залежна від характеру діючого фактора певна фазність (стадійність) в реакції репродуктивної системи жінки на вплив шкідливих агентів: фаза первинних порушень, фаза адаптації та стадія виснаження. Остання відзначена у жінок зі стажем роботи понад 5–10 років. При цьому спостерігалось зниження чутливості нейронів гіпоталамуса до естрогенів і яєчників до гонадотропінів, що супроводжувалося порушеннями фертильності аж до безпліддя, розвитком гіперпластичних процесів в органах статевої системи.

Низка дослідників позначили це явище як неспецифічну реакцію адаптації репродуктивної системи на вплив шкідливих факторів. Неважко помітити, що ця стадійність добре вкладається в рамки описаного Г. Сельє загального адаптаційного синдрому [2]. У робітниць шкідливих виробництв частіше виникають ускладнення вагітності, патологічний перебіг пологів і підвищена частота патології плода та новонародженого. Важливим фактором, що призводить до цих порушень, є розвиток плацентарної дисфункції.

В експерименті щодо впливу репродуктивних токсикантів до зачаття встановлено підвищення частоти загибелі ембріонів у перед- і постімплантаційний періоди (домінантні літали), поява у плодів гідронефрозу, гідроцефалії, аплазії яєчок і нирок. Відзначено затримку мейотичних перетворень ооцитів на стадії метафази і збільшення числа яйцеклітин з чисельними хромосомними аберациями. Останнє, імовірно, пов'язано з виникненням феномену перезрівання (старіння) яйцеклітин, зумовленого десинхронізацією процесів овуляції і запліднення.

З огляду на дані про дію на дозрівання і запліднення ооцитів інших шкідливих чинників, періодуляторний період менструального циклу слід розглядати як один з критичних етапів онтогенезу. У практичному плані це передбачає необхідність його особливої охорони і виключення у цей час контакту жінки, яка планує вагітність, з репродуктивними токсикантами [2].

ГПК депонуються у тканинах материнського організму під час вагітності, особливо у другій її половині, коли збільшується потреба в енергетичному і пластичному матеріалі для росту плода. Вони вивільнюються у кров'яне русло і, долаючи плацентарний бар'єр, надходять до плода. На етапах органогенезу їхня дія реалізується шляхом впливу на фундаментальні процеси, які забезпечують диференціацію тканин, проліферацію, міграцію та асоціацію клітин. Результатом цього може бути порушення формування статевої системи плода і нейроендокринних центрів головного мозку, а також виникнення вад інших органів.

Особливо небезпечні наслідки шкідливих впливів у пренатальний період на органи чоловічого організму, що формуються. Про це свідчать дані про збільшення у нащадків чоловічої статі вроджених вад фемінізуючого типу – крипторхізму та гіпоспадії. Хоча вважається, що вони мають мультифакторіальну природу, підвищення їхньої частоти в останні десятиріччя переважно в індустріально розвинених країнах дозволяє зв'язати це явище з антиандрогенною дією ГПК на плід через організм матері [4].

Агенти, які володіють тератогенними властивостями, у разі дії на плід після закінчення органогенезу можуть індукувати появу у нащадків пухлин, у тому числі новоутворень органів репродуктивної системи. Прикладом трансплацентарного канцерогенезу може слугувати виникнення карциноми піхви у дівчаток і молодих жінок, матері яких під час вагітності вживали діетилstilbestрол, який також належить до групи ксенобіотиків. Є відомості про зв'язок раку грудної

залози у молодих чоловіків з дією шкідливих агентів у період внутрішньоутробного розвитку.

Результатом тривалої дії на організм жінки хімічних чинників є можлива поява так званого синдрому передчасного виснаження яєчників (передчасна менопауза). Як фундаментальні і постійно зростаючі фактори забруднення біосфери розглядаються діоксини. Вони утворюються під час виробництва гербіцидів, в процесах нафтопереробки, металургії, виділяються при горінні великих обсягів речовин, що містять хлор (пакувальна плівка, вироби з полімерів тощо), при лісових пожежах, містяться у вихлопних газах автомобілів. Сьогодні одним з джерел діоксинів стають сміттєспалювальні заводи.

Особлива токсичність діоксинів зумовлена їхньою активною взаємодією з внутрішньоклітинними рецепторами. Це призводить до активації низки репресованих генів, у тому числі онкогенів. Відбуваються також зміни клітинного метаболізму, що супроводжуються утворенням вільних радикалів, інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів (оксидативний стрес) і накопиченням у клітинах токсичних речовин. Висока токсичність діоксинів для репродуктивної системи була встановлена після використання препарату «помаранчевий агент» (дефоліант, застосований у В'єтнамі), що містить велику кількість тетрахлордibenзодіоксину [1, 9].

«Постачальником» гормоноподібних сполук в організм є також такі складові екосистеми, як рослини. Уперше це було описано у 1946 році у овець Австралії під назвою «коношинова хвороба», яка характеризувалася порушенням функції яєчників і зниженням плодючості. Дане явище пов'язали зі сполуками у коношині, що належать до класу так званих біофлавоноїдів і виводять естрогенними властивостями (фітоестрогени – ФЕ). Головним у механізмі розладів при коношиновій хворобі є зміна рецепції гормоночутливості клітинами гіпоталамуса ендогенних естрогенів внаслідок інтенсивного зв'язування ФЕ з естрогенними рецепторами цих клітин. У баранів, в їжу яких включали велику кількість коношини, спостерігали зниження концентрації сперматозоїдів в еякуляті [5].

Низка авторів розцінюють появу у складі рослин речовин з гормоноподібними властивостями як результат екофізіологічних взаємин флори і фауни у процесі еволюції. Будучи основним джерелом їжі для трав'яних тварин, рослини виступають у ролі «хижака». Вони виробили своєрідний механізм захисту від знищення за допомогою синтезу речовин з гормоноподібними властивостями і «регулювання» чисельності стад трав'яних шляхом зниження їхньої плодючості [8].

За біохімічною структурою і біологічною дією ФЕ поділяються на ізофлавоноїди, що є похідними глікозидів, і відповідають за структуру гетероциклічним фенолам і лігнанам, які належать до дифенолу. Деякі автори виділяють в окрему групу так звані куместани, інші відносять останні до ізофлавоноїдів. Ізофлавоноїди (куместани) у великих кількостях містяться у соєвих бобах (до 300 мг на 100 г), інших стручкових рослинах, червоній коношині, сочевиці, гранатах, фініках, насінні соняшнику та ін. У результаті метаболізму біофлавоноїдів в організмі утворюються сполуки з естрогенною активністю. Основним представником куместанів є куместрол. Найбільш вивчені лігнани – ентеродіол і ентеролактон – є продуктами метаболізму їхніх попередників, які перебувають переважно у зовнішньому шарі зерен, особливо пшениці, жита і рису, у насінні льону, горіхах, деяких ягодах, фруктах (вишня, яблука) і овочах (часник, петрушка, морква та ін.).

ФЕ, як і інші ГПК, є фенолами, мають структуру, подібну, як у тварин, і близьку до них молекулярну масу. Це дозволяє їм «впізнавати» естрогенні рецептори і зв'язуватися з ними. Однак у процесі еволюції живі організми, постійно стикаючись з біологічно активними речовинами рослинного походження, виробили механізми захисту від можливого шкідли-

вого впливу ФЕ. Так, важливою властивістю останніх стала їхня здатність до утворення комплексів з глюкуроноювою кислотою, що швидко виводяться з організму. Активність гормоноподібних ФЕ значно менша від ендогенних гормонів. Однак постійне споживання рослинної їжі, молока і м'яса трав'яних тварин може приводити до значної концентрації ФЕ в організмі. Так, у спермі, слині, грудному молоці, рідині оваріальних кіст, секреті передміхурової залози людини ентеролактон і ентеродіол були виявлені у кількостях, що перевищують концентрацію ендогенних естрогенів [10].

Фактичні дані про вплив споживання їжі, багатой на фітоестрогени, на репродуктивну функцію людини нечисленні, що пояснюється методичними труднощами. Установлено, що щоденне (протягом 3–4 тиж) споживання раціону, який містить 60 г соєвого білка, що еквівалентно 45 мг ізофлавоноїдів, приводило до подовження (у середньому – на 2,5 доби) менструального циклу за рахунок фолікулярної фази, а також до різного ступеня вираженості супресії піків ФСГ і ЛГ. Схожі результати були отримані при додаванні у раціон насіння льону.

При споживанні багатой на ФЕ їжі жінками у постменопаузі виявлено ознаки естрогенного впливу і пом'якшення клімактеричного синдрому. За даними дослідників, у жінок країн Азії, де рослинна їжа (у тому числі продукти з сої) є традиційно переважаючою, рівень естрадіолу у сироватці крові у середньому на 40% нижче, ніж у жінок Європи і Америки, а розлади, які пов'язані з настанням менопаузи, виявляють рідше і у значно менш вираженій формі [6, 11].

В останні роки виявлено протективну роль ФЕ щодо розвитку гормонозалежних проліферативних і пухлинних процесів у грудній залозі і простаті. З'ясувалося, що західна дієта з переважанням м'ясопродуктів з високим вмістом тваринного білка і жирів (на відміну від вегетаріанської або напіввегетаріанської їжі народів країн Азії і деяких країн Північної Європи) асоціюється з більш частим виникненням значених вище пухлинних і пухлиноподібних процесів. Так, у жінок США рак грудної залози виникає у 5–7 разів частіше, ніж у мешканок Японії. Зміна способу життя жінок Сходу, включаючи традиційний характер харчування, призводить до почастішання виникнення пухлин даної локалізації. Це підтверджується дослідженнями про більш високу екскрецію ФЕ із сечею (як показник рівня їхнього споживання) у здорових жінок порівняно з хворими на рак грудної залози і в групах ризику його розвитку.

Ризик виникнення багатьох захворювань не може бути зведений тільки до певних генетичних детермінант. У деяких випадках вплив тих чи інших факторів навколишнього середовища призводить до збільшення темпу мутації, числа генетичних пошкоджень і внаслідок цього – до виникнення певних захворювань. До ксенобіотиків відносять чужорідні для живих організмів хімічні речовини, які у нормі не є компонентами біотичного кругообігу і, як правило, включаються до нього у зв'язку з господарською діяльністю людини. До них належать: пестициди, мінеральні добрива, миючі засоби (детергенти), радіонукліди, синтетичні барвники, поліароматичні вуглеводні, вільні метали та ін. У низці досліджень встановлено, що негативний вплив важких металів на здоров'я людей, таких, як хром, кадмій, свинець, миш'як і нікель, може бути пов'язаний не тільки з їхніми токсичними ефектами, але й з індукованими ними епігенетичними змінами [2].

Епідеміологічні дослідження відповідають даним експериментальних робіт і демонструють, що існує широкий спектр патологій, які корелюють з надмірним споживанням людьми миш'яку, у тому числі рак, атеросклероз, неврологічні патології і кардіоваскулярні захворювання (Waalkes et al., 2004). Було продемонстровано, що свинець і нікель також можуть призводити до трансплацентарних канцерогенних ефектів, мо-

дулюючи епігенетичні процеси. У низці досліджень було встановлено, що вплив важких металів може також призводити до модифікації гістонів і ремоделюванню хроматину [7, 12].

Схильність до вік-залежних захворювань може значною мірою визначатися не тільки впливом екзогенних факторів, а й ендогенними факторами, такими, як стероїдні гормони. За результатами досліджень останніх років виявлено, що ці гормони можуть істотно впливати на епігенетичні процеси і на онтогенетичну пластичність. Тому не дивно, що, як продемонстровано у роботах останніх років, на епігенетичні процеси можуть значно впливати ендокринні дезінтегратори – хімікати, які спотворюють процеси нормального синтезу, транспорту й елімінації гормонів.

Одним з найбільш добре вивчених з них є синтетичний естроген диетилстильбестрол (DES), який набув широкого використання у період з 1938 по 1971 р. для лікування жіночого безпліддя. У людей вплив диетилстильбестролу протягом «вікон чутливості» під час раннього розвитку призводить до порушення диференціації репродуктивної системи, а також до онкозахворювань різної локалізації в органах, чутливих до DES. У низці досліджень був виявлений зв'язок між впливом DES під час вагітності у жінок і збільшеною схильністю до раку репродуктивної системи у їхніх дочок. Установлено, що пренатальний вплив DES призводить до збільшення ризику раку шийки матки та піхви, проблем з виношуванням у жінок і дисфункцією яєчок у чоловіків [15].

До недавнього часу передбачалося, що ризик виникнення тих чи інших вік-залежних захворювань залежить від генетичної схильності і факторів навколишнього середовища, які є тригерами патологічних процесів (включаючи доступність харчових ресурсів, інфекції, фізичну активність, соціальну поведінку тощо). Домінувала думка, що на генетичному рівні схильність до захворювань залежить від змін лінійної структури ДНК у результаті мутацій (делецій, тандемних дуплікацій, ампліфікації генів і т.д.), що призводять до спотворення регулювання експресії генів [13].

У той самий час, ризик виникнення багатьох захворювань не може бути зведений тільки до певних генетичних детермінант. У деяких випадках вплив тих чи інших факторів навколишнього середовища призводить до збільшення темпу мутації, числа генетичних пошкоджень і, внаслідок цього, до виникнення певних захворювань. Середовищні фактори можуть також впливати на генетичну експресію, не впливаючи на послідовність нуклеотидних підстав, що входять до складу ДНК (тобто індукуючи певні епігенетичні зміни). До епігенетичних модифікацій відносять мітотично успадковані зміни (іноді – й мейотично), що не змінюють послідовності нуклеотидів у складі ДНК. На відміну від первинної структури ДНК організму, яка остаточно фіксується у процесі запліднення і в подальшому може змінюватися тільки за рахунок мутацій, епігенетичні мітки досить динамічні, вкрай чутливі до різних середовищ і можуть змінюватися протягом усього життя.

Істотний внесок у питання, яке розглядається, зробив англійський дослідник Конрад Уоддінгтон, автор низки концепцій зародкового розвитку (Уоддінгтон, 1947, 1964). Йому ж належить термін «епігенетика», уведений у 40-х роках ХХ століття для опису змін експресії генів у ході розвитку. Це дало можливість припустити, що вплив певного середовищного фактора протягом критичних періодів розвитку може продукувати фенотипічні зміни, які зберігаються протягом усього життя і навіть можуть переходити у наступні покоління. Уоддінгтон назвав цей феномен «генетичною асиміляцією». У сучасній літературі частіше використовують термін «епігенетика». Предметом епігенетики є вивчення мітотично (а іноді – й мейотично) успадкованих змін у генетичній експресії, які виникають без змін у послідовності нуклеотидних основ, що входять до складу генів ДНК. Епігенетику можна

визначити як процес взаємодії генотипу організму із середовищем при формуванні фенотипу [14].

Більшість систем людського організму починають розвиватися невдовзі після настання вагітності і повністю дозрівають лише через тижні, місяці або навіть роки після народження. Організм найбільш чутливий до таких впливів, як гіпоксія, підвищений або знижений рівень материнської турботи, інфекції, гормональний вплив, вплив хімічних препаратів і токсинів, протягом відносно тривалого процесу внутрішньо-утробного розвитку і періодів постнатального і (ймовірно) препаубертатного дозрівання. Це призводить до того, що зміни протягом критичних періодів дозрівання, пов'язані з онтогенетичною пластичністю, призводять до перманентних змін у структурі і функції певних органів і систем організму [8].

У життя сучасної людини все більше входять синтетичні хімікати і штучні репродуктивні технології, які можуть індукувати онтогенетичне програмування з непередбачуваними результатами на пізніх етапах життя. Цілком можливо, що ці фактори значною мірою пояснюють епідемічний характер поширення різних хронічних патологій, який спостерігається в останні десятиліття. Розуміння того, яким чином середовищні фактори впливають на епігенетичні процеси, призводять до онтогенетичного програмування, може забезпечити нові підходи до ранньої діагностики, попередження та лікування цих захворювань.

В останні роки накопичено багато доказів того, що епігенетичні процеси відіграють важливу роль на пізніх етапах життя, зокрема, при старінні відбуваються широкомасштабні зміни патернів метилювання. Передбачається, що ці процеси знаходяться під генетичним контролем.

У низці епідеміологічних досліджень встановлено, що регулярне споживання алкоголю призводить до зміни рівня активності метилтрансферази і метилювання багатьох генів, у тому числі промоторів генів-супресорів пухлинного росту (Bleich et al., 2006), і до пригнічення внаслідок цього їхньої активності. Зокрема, важлива роль епігенетичних змін, індукованих регулярним споживанням алкоголю, продемонстрована при раку прямої кишки і гіпергомостеїнемії у хронічних алкоголіків. Зареєстровано, що алкоголь впливає на біодоступність фолату, що міститься у харчових продуктах і пригнічує фолатзалежні біохімічні реакції [15].

У низці популяційних й експериментальних досліджень встановлено, що вплив нікотину може призводити як до збільшення рівня метилювання генів-супресорів пухлин, так і до зниження рівня метилювання онкогенів. Індукція цих змін також залежить від модуляції активності ДНК-метильтрансферази [7].

Є актуальним подальше розроблення спеціального напрямку – периконцептології або гігієни зачаття у широкому сенсі. Його кінцевою метою є створення системи охорони здоров'я потенційних батьків і майбутньої дитини. Важлива для цього умова – проведення заснованих на наукових рекомендаціях заходів з профілактики патологічних запліднень шляхом організації спеціалізованої консультативної допомоги подружнім парам, які планують вагітність, зазнають впливу шкідливих виробничих факторів та проживають в екологічно несприятливих регіонах. Це особливо стосується молодих людей. Для профілактики репродуктивних порушень їм у першу чергу повинна бути надана повна і достовірна інформація про професійні фактори, небезпечні як для їхнього репродуктивного здоров'я, так і для нащадків. Ці стратегії можуть включати різні зміни у режимі харчування, корекцію способу життя, а також застосування певних фармакологічних засобів.

Майбутні клінічні практики, спрямовані на поліпшення здоров'я людей, ймовірно, будуть еволюціонувати від сучасної паліативної допомоги до персоналізованої превентивної медицини, значною мірою заснованої на визначенні епігенетичних маркерів.



**Відомості про автора**

**Дубоссарська Зінаїда Михайлівна** – Кафедра сімейної медицини ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9; тел.: (050) 320-34-55  
ORCID:0000-0002-9271-7601

**Information about the author**

**Dubossarskaya Zinaida M.** – Department of Family Medicine FPE SE «Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipro, 9 V. Vernadskogo Str.; tel.: (050) 320-34-55  
ORCID:0000-0002-9271-7601

**Сведения об авторе**

**Дубоссарская Зинаида Михайловна** – Кафедра семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (050) 320-34-55  
ORCID:0000-0002-9271-7601

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Никитин А.И. Эстрогены во внешней среде // Акуш.и гинек. – 2006. – №3. – С. 7–13.
2. Вайсерман А.М., Войтенко В.П., Мехова Л.В. Эпигенетическая эпидемиология возраст-зависимых заболеваний // Онтогенез. – 2011. – Т. 42, №1. – С. 1–21.
3. Akhtar A, Cavalli G (2005). The Epigenome Network of Excellence. PLoS Biol. 3(5):177. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030177>
4. Anway M.D., Leathers C., Skinner M.K. (2006). Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult onset disease. Endocrinology. 147:5515–5523.
5. Ballestar E., Esteller M. (2008). Epigenetic gene regulation in cancer Adv. Genet. 61:247–267.
6. Cravo M.L., Camilo M.E. (2000) Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relations to folic acid and vitamins B(6) and B(12) status. Nutrition. 16:296–302.
7. Fraga M.F., Esteller M. (2007). Epigenetics and aging: the targets and the marks. Trends Genet. 23:413–418.
8. McLachlan J.A., Simpson E., Martin M. (2006). Endocrine disruptors and female reproductive health. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 20:63–75.
9. Hatchwell E., Grealley J.M. (2007). The potential role of epigenomic dysregulation in complex human disease. Trends Genet. 23: 588–595.
10. Cobiac L. (2007). Epigenomics and nutrition. Forum Nutr. 60: 31–41.
11. Leopardi P., Marcon F., Caiola S. et al. (2006). Effects of folic acid deficiency and MTHFR C677T polymorphism on spontaneous and radiation induced micronuclei in human lymphocytes. Mutagenesis. 21:327–333.
12. Maffini M.V., Rubin B.S., Sonnenschein C., Soto A.M. (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol A. Mol. Cell Endocrinol. 254–255:179–186.
13. McLachlan J.A., Simpson E., Martin M. (2006). Endocrine disruptors and female reproductive health. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 20:63–75.
14. Meng Z., Qin G., Zhang B. (2005) DNA damage in mice treated with sulfur dioxide by inhalation. Environ. Mol. Mutagen. 46:150–155.
15. Miller R.L., Ho S.M. (2008). Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 177:567–573.

Стаття надійшла до редакції 04.03.2021