

Функциональное и персональное питание. Современное состояние и перспективы

Б.А. Шендеров

Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского,
e-mail: shenderof@yandex.ru

Согласно современным представлениям [1], организм человека-сложнейший «суперорганизм», симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и архибактерий. Общее число соматических и зародышевых клеток этого «суперорганизма» достигает 1 триллиона, микробных клеток – свыше 100 триллионов [2, 3]. С химической точки зрения «суперорганизм» состоит из 2,5 миллионов различных молекул, включая около 1 миллиона различных белков [4], 300 тысяч различных липидов [5] и сотен тысяч других простых и сложных соединений. Взаимоотношения между хозяином и его микробиотой – главный фактор, влияющий на рост, развитие и здоровье человека. Эти взаимоотношения определяются координированной работой генов *Homo sapiens* и триллионов симбиотических микроорганизмов и среды обитания (питание, физические, химические, биологические, социально-психические стрессы и их комплексы). Любые нарушения этой координированной работы, выходящие за пределы компенсаторных возможностей «суперорганизма», приводят вначале к функциональным изменениям в физиологических функциях и метаболических реакциях, а затем и к развитию разнообразных заболеваний, число которых у человека превышает 10000 нозологических форм. Среди последних особое место занимают, так называемые, «болезни цивилизации», заболеваемость и смертность от которых достигает соответственно 46% и 59%.

В конце прошлого века известный хирург академик Н.М. Амосов утверждал, что «Медицина сама по себе неплохо лечит многие болезни, но не может сделать человека здоровым. Для здоровья одинаково необходимы четыре условия: физические нагрузки, **правильное питание**, закаливание, время отдыха и умение отдыхать. И еще пятое – счастливая жизнь». В последние годы положение И.П. Павлова, что «над всеми явлениями человеческой жизни господствует забота о хлебе насущном» приобретает новое концептуальное звучание, поскольку накапливается все большее количество экспериментальных данных и клинических наблюдений, что пища является важным, а порой и ведущим лечебно-профилактическим средством при многих хронических заболеваниях. Питание, по мнению академика РАМН Д.Ф. Чеботарева, практически единственное средство, пролонгирующее видовую принадлежность жизни на 25-40%. С другой стороны, эпидемиологические исследования убедительно показали, что в США 68% всех случаев смерти является следствием заболеваний, связанных с «неправильным питанием» [6]. К настоящему времени из пищевого сырья и продуктов питания выделены и охарактеризованы более 20 тысяч разнообразных физиологически активных макро- и микронутриентов. Длительное время полагали, что единственным источником этих многочисленных нутриентов являются только пищевые продукты. Однако, исследования последних лет убедительно показали, что симбиотическая кишечная микрофлора также принимает активное участие в эндогенном синтезе и рециркуляции многих макро- и микронутриентов, сигнальных молекул, регуляторов взаимоотношений эукариотических и прокариотических клеток человека [7].

К началу этого тысячелетия в нутрициологии были разработаны и обоснованы ряд фундаментальных положений, касающихся роли правильно организованного питания в поддержании здоровья человека и профилактике многих его заболеваний. Основными из них являются следующие: человеку для нормального роста, развития и поддержания здоровья постоянно требуются сотни и тысячи различных нутриентов; обеспеченность этими пищевыми ингредиентами зависит от того, насколько хорошо человек обеспечивается сбалансированными продуктами питания и от состояния его кишечной микробиоты; нутриенты не только удовлетворяют энергетические и пластические потребности макроорганизма, но также участвуют в модуляции определенных физиологических функций, метаболических и поведенческих реакций; нарушения пищевого статуса и распространенность алиментарно обусловленных заболеваний обусловлены изменением пищевого поведения человека, стрессами, постоянно воздействующими на него, нарушениями кишечной микробной экологии, индустриализацией сельского хозяйства и пищевой промышленности; для снижения риска «болезней цивилизации», в значительной степени связанных с хроническим дефицитом в соответствующих нутриентах и их комплексах, пищевой рацион человека должен быть сбалансированным путем включения в него разнообразных традиционных, органических и функциональных продуктов питания [7, 8].

До последнего времени при конструировании оптимальных пищевых рационов специалисты мало учитывают индивидуальные пищевые особенности конкретного человека, его предков, их расовую, национальную и этническую принадлежность, специфические эколого-биохимические условия среды проживания. Лишь относительно недавно увеличение количества случаев «болезней цивилизации» и снижение средней продолжительности жизни стали связывать как с изменением качества продуктов питания, обусловленным индустриализацией сельского хозяйства и модернизацией пищевой промышленности, с нарушением микробной экологии человека, так и с возросшим полиморфизмом генов в метагеноме человека и изменением его эпигеномной регуляции. Оказалось, что «метагеном» человека состоит из генов *Homo sapiens* (около 30000) и микробиома (400000–600000 генов симбиотических микроорганизмов, колонизирующих его тело) [1, 9, 10, 11]. При этом в составе персонального метагенома имеются не только стабильные редко меняющиеся гены, но и гены, подверженные изменениям даже в течение жизни отдельного человека. Среди трех млрд. нуклеотидов, присутствующих в ДНК хромосом человека, имеется около 15 млн. нуклеотидов, по которым каждый отдельный индивидуум отличается один от другого. В среднем геномы отдельных людей различаются на 9 млн оснований. К настоящему времени более трех млн. таких измененных нуклеотидов уже картированы; и именно по этим генам люди наиболее часто различаются между собой. Таким образом, полиморфизм генов – это структурные модификации ДНК эукариотических и прокариотических клеток, определяющие генетическое разнообразие индивидуально-

Таблица 1. Некоторые примеры пищевых ингредиентов, участвующих в поддержании стабильности генома, микробиома и эпигеномной регуляции экспрессии генов [16, 18, 19]

Место приложения	Примеры нутриентов-регуляторов
Стабильность ДНК и РНК	Жирные кислоты, селен, железо, кальций, витамины А, Е, фолаты, никотиновая кислота, рибофлавин, пантотенат, биотин
Экспрессия генов:	
Транскрипция генов	Омега-3 и омега-6 ПНЖК, холестерин, витамин D, фолиевая кислота, витамин В ₁₂ , цинк
Процессинг иРНК и мРНК	Жирные кислоты, глюкоза, биотин, цинк
Трансляция мРНК	Аминокислоты, железо, цинк, РНК
Посттрансляционная модификация (расщепление протеазами, ацилирование, ацетилирование, гликозилирование, метилирование и т.д.)	Различные ферменты (такие, например, как серпины, сиртуины), витамины, минералы, РНК

го реагирования клеточных организмов на любые изменения окружающей среды, включая особенности пищевого рациона. Эти варианты генов или удаляются или закрепляются в популяции, формируя разнообразие признаков внутри вида. Генный полиморфизм, таким образом, является основой внутривидовой изменчивости. Полиморфными называют гены, которые представлены в популяции несколькими аллелями и если наименее распространенный аллель встречается более чем у 1% особей в популяции. Наиболее часто встречаются структурные изменения генов, затрагивающие замену одиночных нуклеотидов (*single nucleotide polymorphism*). На долю подобных мутаций приходится около 80% вариаций в геноме человека. Частота различий между неродственными людьми составляет примерно один нуклеотид на тысячу. Это означает, что два гаплоидных генома, состоящих из трех млрд. пар нуклеотидов каждый, может отличаться по трем млн. позиций. Чаще всего человек наследует полиморфные варианты генов от своих родителей, реже изменения происходят *de novo* в процессе индивидуального развития. Если эти изменения расположены вне половых клеток, они не передаются по наследству. Однако и в этом случае полиморфный вариант гена может послужить причиной возникновения тех или иных признаков в течение индивидуальной жизни человека [8, 12, 13]. Кишечная микробиота каждого человека также индивидуальна и на 80% отличается на штаммовом уровне [1, 11]. Наиболее часто затрагиваются полиморфизмом гены, участвующие в метаболизме углеводов, полисахаридов, белков и жиров, гликозидов (биофлавоноидов и других), продукции витаминов, пептидов, лектинов и других микронутриентов, деструкции ксенобиотиков. Именно от количества подобных структурных изменений и их локализации во многом зависят не только текущая жизнь конкретного индивидуума в определенных условиях среды обитания, но и склонность к «болезням цивилизации», а также его продолжительность жизни, «печальная» или социально и физически активная старость [8, 11].

В 2006 году Эндрю Файр (Stanford University, California, USA) и Крейг Мелло (University of Massachusetts Medical School in Worcester, USA) получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за открытие, получившее название РНК-интерференция. Авторы обнаружили, что небольшого размера двухцепочечные РНК, синтез которых детерминирован так называемыми «молчащими» генами, способны запускать механизмы подавления активности структурных генов (без повреждения целостности ДНК). Это позволило по-новому взглянуть на механизмы регуляции генов и обнаружить новые биохимические механизмы, участвующие во многих клеточных процессах живых организмов, включая человека. Как результат, в научной литературе резко увеличилось число публикаций, свидетельствующих о наличии у

живых организмов дополнительных механизмов контроля за хранением и реализацией генетической информации, так называемых эпигенетических механизмов наследственности и изменчивости. К настоящему времени известно уже достаточно большое количество эпигенетических механизмов, влияющих на рост, развитие, старение и возрастную патологию. Среди них наиболее изученными являются метилирование ДНК (например, прикрепление к цитозиновым основаниям метильной группы *CH₃*), ацетилирование и метилирование гистонов, входящих в состав хроматина, РНК-интерференция, вызываемая различными типами *microRNA*, многочисленные системы генов «токсин – антитоксин», посттрансляционная модификация белков (расщепление протеазами, ацилирование, ацетилирование, гликозилирование, метилирование и т.д.). Таким образом, с современных позиций при рассмотрении молекулярно-генетических основ здоровья и возникновения заболеваний, следует иметь в виду, что в генах любых живых организмов заключена лишь часть информации, необходимой для формирования и функционирования организма. Традиционную генетическую информационную систему следует дополнить эпигенетической системой, ответственной за включение или выключение этих генов в ответ на различные воздействия. При этом эпигенетические процессы крайне чувствительны к физическим, химическим и биологическим сигналам среды обитания, в том числе к дефициту или избытку определенных нутриентов. Спектр «работающих и неработающих» генов в эукариотических, прокариотических клетках и вирусах в различных стрессовых условиях может меняться на протяжении всей индивидуальной жизни. Более того, возникшие в раннем онтогенезе эпигенетические изменения, нередко могут стать ключевыми механизмами в процессах, связанных с возникновением и последующим развитием многих хронических заболеваний (новообразования, сахарный диабет, ожирение и т.д.) [14-17]. Особую роль в реализации эпигенетических механизмов, контролирующих фенотипическую экспрессию генов, придают полноценности питания, поскольку многие нутриенты напрямую или опосредованно способны участвовать в различных эпигенетических процессах (табл. 1).

В реализации генетической информации и, следовательно, в поддержании жизнеспособности многих организмов большая роль принадлежит также процессам, связанным с обменом информацией внутри и между популяциями прокариотических и эукариотических клеток. Многочисленные исследования последних лет показали, что низкомолекулярные соединения пищевого, микробного, животного и растительного происхождения, имеющие различную химическую природу, служат универсальными регуляторами внутри и межпопуляционной информационной коммуникации любых живых организмов вне зависимости от уровня их эволюционной орга-

Таблица 2. Низкомолекулярные соединения, участвующие в информационном обмене прокариотических и эукариотических клеток [20]

- Лактоны, пептидные феромоны и другие биологически активные пептиды
- Фураноны
- Летучие жирные и другие органические кислоты
- Разнообразные ферменты (протеазы, пептидазы, ацилазы, ацетилазы, метилазы, гликозидазы, лактоназы и др.)
- Стресс-протеины
- Аминокислоты (глутамат, β-аланин и другие)
- ДНК, РНК, нуклеотиды
- Некоторые витамины
- Некоторые амины и полиамины
- Гормоноподобные субстанции
- Полисахариды, олигосахариды, липополисахариды, гликопептиды, пептидогликаны и др.
- Антимикробные соединения (антибиотики, бактериоцины, оксид азота, дефензиноподобные субстанции и т.д.)
- Лектины
- Биосурфактаны
- Пигменты
- Разнообразные гликозиды
- Другие соединения

низации (табл. 2). При этом обнаружилось большое химическое и функциональное сходство пробиотических сигнальных молекул с аутоиндукторами, образуемыми эукариотическими клетками и симбиотическими микроорганизмами человека, животных и растений, а также со многими функционально активными минорными нутриентами, присутствующими в пищевых продуктах [20].

Полученные в последние 5–7 лет научные данные в области метагенома человека, пищевой антропологии, нутригеномики, нутригенетики, пищевой метабономики, медицинской микробной экологии, пищевой химии убедительно показали тесную взаимосвязь позитивных эффектов на состояние здоровья физиологически активных макро- и микронутриентов и индивидуальных генетических и физиологических особенностей каждого конкретного человека. Эти данные явились основанием для возникновения и бурного развития нового направления в нутрициологии, получившее название «Концепция персонального питания». В ее основе лежат следующие положения: все представители *Homo sapiens* на генетическом уровне чрезвычайно индивидуальны; многие нутриенты, модифицирующие метаболизм и физиологические функции, проявляют свои молекулярные, эффекты воздействуя на стабильность метагенома, на эпигеномный контроль экспрессии генов, на информационный обмен между эукариотическими и прокариотическими клетками; метаболизм нуклеиновых кислот (включая репарацию возникающих в них нарушений) зависит от пищевых ингредиентов, способ-

ных выступать в качестве кофакторов или субстратов в этих фундаментальных генетических процессах; умеренный дефицит или избыток потребления отдельных микронутриентов может нарушать стабильность метагенома, структуру ДНК и РНК и/или процессы транскрипции, трансляции и посттрансляционной модификации продуктов фенотипической экспрессии генов; уровень подобных нарушений, нередко сопоставим или превышает таковые, вызываемыми известными химическими мутагенами и радиацией [8, 19].

Важнейшим этапом в практической реализации концепции персонального питания может явиться создание антропологических нутригеномных и нутригенетических паспортов (АННИП), позволяющих наиболее полно характеризовать особенности человека, состояние его микробиоты и среды обитания. АННИП – это филогеографический нутригеномный портрет этносов и отдельных лиц, позволяющий реконструировать происхождение нутритивных гаплогрупп и гаплотипов. Эти паспорта позволяют определить пищевые предпочтения предков, устанавливать эволюционно сложившиеся связи метагенома конкретного человека и его микробиоты с отдельными нутриентами, выявлять аллельные варианты генов, участвующих в формировании его нутритивного статуса и определяющих склонность или устойчивость к риску алиментарно обусловленной патологии в определенных условиях среды обитания [8].

Таким образом, лечебно-профилактическая эффективность продуктов питания, в том числе индивидуального назначения, определяется многочисленными факторами и условиями. Наиболее важными из них являются физиологический портрет конкретного индивидуума, состояние симбиотической микрофлоры его пищеварительного тракта, индивидуальная нутригеномика потребителя и его микрофлоры, персональные адаптационные резервы микронутриентов, качественный и количественный состав пищевых продуктов, физико-химическая характеристика присутствующих в продуктах нутриентов, их биоусвояемость, технология пищевых продуктов и характеристика биогеохимической провинции, из которой получено сельскохозяйственное сырье и экобиологические условия проживания потребителя. Внедрение в практику персонализированных рационов питания, будет способствовать компенсации негативных последствий экспрессии неблагоприятных для здоровья полиморфных генов и, напротив, оптимизирует реализацию возможностей тех из них, которые снижают риск заболеваний и преждевременной смерти, обеспечивают лучшую адаптационную способность и слаженность работы организма в обычных условиях, при нагрузках и экстремальных состояниях. Чем быстрее специалисты и население примут новую парадигму персонализированного питания, тем быстрее начнется разработка и внедрение в жизнь эффективных индивидуальных программ диетической поддержки здоровья, основанных на последних научных достижениях в области молекулярной генетики, медицинской микробной экологии и пищевых технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ley R.E., Lozupone C., Hamady M., Knight R. and Gordon J.I.* Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nature Rev Microbiol.* – 2008. 6: 776-788.
2. *Backhed F., Ley R. E., Sonnenburg J.L., Peterson D.A., Gordon J.L.* Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* – 2005. 307: 1915-1920.
3. *Hooper L.V., Midtvedt T., Gordon J.L.* How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu. Rev. Nutr.* – 2002. v. 22: 283-307.
4. *Wang J., Li D., Dangott L.J. and Wu G.* Proteomics and its role in nutrition research. *Journal of Nutrition.* – 2006. 136: 1759-1762.
5. *Sampath H. and Ntambi J.V.* Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annual Review of Nutrition.* – 2005. 25: 317-340.
6. *Мюппей М.Т.* Целительная сила пищи. – Ростов на Дону: Феникс, 1997. – 640 с.
7. *Шендеров Б.А.* Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. – М.: ДеЛи Принт, 2008. – 319 с.
8. *Шендеров Б.А.* Роль персонального функционального питания в современных программах медицины антиявления // *Вестник восстановительной медицины.* – 2009. – №. 3. – С. 9-17.
9. *Frank D.N. and Pace N.R.* Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroent.* – 2008. 24: 4-10.
10. *Mai V. Draganov P.V.* Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol.* – 2009. 15, No. 1: 81-85.
11. *Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* – 2010. 464: 59-65.
12. *Pennisi E.* Human genetic variation. *Science.* – 2007. 318: 1842-1843.
13. *Kaiser J.* It's all about me. *Science.* – 2007. 318: 1843.
14. *Вайсерман А.М.* Роль эпигенетических механизмов в раннем «программировании» возраст-зависимых заболеваний // *Проблемы старения и долголетия (Киев).* – 2008. – Т. 17, № 2. – С. 202-210.
15. *Wolfson M., Tacutu R., Budovsky A., Aizenberg N., Fraifeld V.E.* Common epigenetic mechanisms of aging and age-related diseases: the role for microRNAs. *Проблемы старения и долголетия (Киев).* – 2008. 17, № 2: 184-201.
16. *Finkel T., Chu-Xia Deng, Mostoslavsky R.* Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature.* – 2009. 460: 587-591.
17. *Прозоров А.А., Даниленко В.Н.* Системы «токсин–антитоксин» у бактерий: Инструмент апоптоза или модуляторы метаболизма? // *Микробиология.* – 2010. – Том 79, № 2. – С. 147–159.
18. *Harland J.I.* Nutrition and Genetics. Mapping individual health. *ILSI Europe Monograph Series.* – 2005. – 34 p.
19. *Fenech M.* Genome health nutrigenomics and nutrigenetics-diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. *Food and Clinical Toxicology.* – 2008. 46: 1365-1370.
20. *Шендеров Б.А.* Молекулярный язык пробиотических микроорганизмов // *Пищевые ингредиенты: сырье и добавки.* – 2009. – № 1. – С. 2-3.