

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 3. — С. 215–239

УДК 616.053.9:575.1

О. М. Вайсерман, Л. В. Мєхова, В. П. Войтенко

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України", 04114 Київ*

ЕПІГЕНЕТИЧНЕ "ПРОГРАМУВАННЯ" ЗАЛЕЖНИХ ВІД ВІКУ ЗАХВОРЮВАНЬ

Розглянуті експериментальні та епідеміологічні докази того, що епігенетичні процеси можуть значною мірою визначати особливості старіння і схильність до залежних від віку захворювань, у тому числі раку, кардіоваскулярних і нейродегенеративних захворювань, а також діабету 2 типу. Онтогенетична пластичність впродовж критичних періодів розвитку приводить до перманентних змін у структурі та функції різних органів і систем організму. Передбачається, що основним молекулярним механізмом "онтогенетичного програмування" є зміни, що відбуваються на епігенетичному рівні (стійкі зміни експресії генів, не пов'язані зі змінами у послідовності ДНК, що входить до їх складу).

Ключові слова: залежні від віку захворювання, онтогенетичне програмування, старіння, епігенетичні модифікації.

Донедавна передбачалося, що ризик виникнення тих чи інших залежних від віку захворювань визначається генетичною схильністю і чинниками середовища (включаючи доступність харчових ресурсів, інфекції, фізичну активність, соціальну поведінку та ін.), що є тригерами патологічних процесів. Домінувала думка, що на генетичному рівні схильність до захворювань залежить від змін лінійної структури ДНК в результаті мутацій (делецій, тандемних дуплікацій, ампліфікації генів і т. д.), що призводять до порушення в регулюванні експресії генів. Генетична епідеміологія і зараз є ключовим компонентом епідеміологічної парадигми. Відомо, що розвиток багатьох захворювань (наприклад, муківісцидозу) практично повністю залежить від одиної генетичної мутації [98].

© О. М. Вайсерман, Л. В. Мєхова, В. П. Войтенко, 2014.

У той же час, ризик виникнення багатьох захворювань не може бути зведений лише до певних генетичних детермінант. У деяких випадках вплив тих чи інших чинників середовища призводить до збільшення темпу генетичних ушкоджень і, внаслідок цього, до виникнення певних захворювань [23]. Чинники середовища можуть також впливати на генетичну експресію, не змінюючи послідовність нуклеотидних основ, що входять до складу ДНК (тобто, призводять до певних епігенетичних змін). До епігенетичних модифікацій відносять мітотично (іноді і мейотично) успадковані зміни, що не порушують послідовності нуклеотидів у складі ДНК. На відміну від первинної структури ДНК організму, яка остаточно фіксується в процесі запліднення і в подальшому може змінюватися тільки за рахунок мутацій, епігенетична структура досить динамічна, вкрай чутлива до різних впливів довкілля і може змінюватися протягом усього життя [17, 41, 42]. Індуковані впливами довкілля епігенетичні зміни ДНК можуть бути адаптивними та зумовлюють краще функціонування організму в змінених умовах [46], але можуть також бути причиною різних захворювань [23].

Істотний внесок у розглянуту проблему вніс англійський дослідник Конрад Уоддінгтон, автор низки концепцій зародкового розвитку [6]. Йому також належить термін "епігенетика", введений в 40-х роках ХХ сторіччя для опису змін експресії генів під час розвитку. К. Уоддінгтон піддавав лялечок дрозофіл тепловому шоку і спостерігав зміну патернів жилкування крил у дорослих мух. Змінені фенотипи відтворювалися в популяції протягом довгого часу після усунення індукційних стимулів. Це дало можливість припустити, що вплив певного зовнішнього чинника протягом критичних періодів розвитку може продукувати фенотипічні зміни, які зберігаються протягом усього життя і навіть можуть успадковуватися наступними поколіннями. К. Уоддінгтон назвав цей феномен "генетичною асиміляцією". У сучасній літературі частіше використовують термін "епігенетика". Предметом епігенетики є вивчення мітотично (а іноді й мейотично) успадкованих змін генетичної експресії, які виникають без порушення послідовності нуклеотидних основ ДНК.

Епігенетику можна визначити як процес взаємодії генотипу організму з довкіллям при формуванні фенотипу. Вона вивчає механізми, які, використовуючи генетичну інформацію однієї клітини (зиготи), за рахунок різної експресії генів реалізують розвиток багатоклітинного організму, що складається з диференційованих клітин [7]. Потрібно відзначити, що багато дослідників досі ставляться до епігенетики скептично, оскільки в її рамках допускається ймовірність негеномного успадкування адаптивної відповіді на зміни довкілля, що суперечить домінуючій геноцентричній парадигмі [53].

Механізми епігенетичного регулювання онтогенезу

Вивчення епігенетичних механізмів — галузь наукових досліджень, що активно розвивається останніми роками. Основними механізмами епігенетичного контролю вважаються метилювання ДНК, ремоделю-

вання хроматину, регуляція на рівні РНК (зокрема, РНК-інтерференція), пріонізація білків та інактивація X-хромосом.

Найбільш вивченим до теперішнього часу епігенетичним механізмом є метилювання цитозинових основ ДНК [50]. Початок інтенсивним дослідженням ролі метилювання в регуляції генетичної експресії, в тому числі при старінні, було покладено ще в 70-ті роки минулого століття піонерськими роботами Б. Ф. Ванюшина і Г. Д. Бердишева [1]. Процес метилювання ДНК полягає в приєднанні метильної групи до цитозину в складі CpG-динуклеотиду в позиції C5 цитозинового кільця [15]. Метилювання ДНК в основному властиво еукаріотам. У людини метилювано близько 1% геномної ДНК. За процес метилювання ДНК відповідають три ферменти: ДНК-метилтрансферази 1, 3a і 3b (*DNMT1*, *DNMT3a* і *DNMT3b*, відповідно). Передбачають, що *DNMT3a* і *DNMT3b* — це *de novo* метилтрансферази, які здійснюють формування патерну метилювання ДНК на ранніх стадіях розвитку, а *DNMT1* здійснює метилювання ДНК на більш пізніх етапах життя організму. Функція метилювання полягає в активації/інактивації гена. Метилювання призводить до репресії гена, а деметилювання — до його активації. Показано, що навіть незначні зміни в рівні метилювання ДНК можуть істотно змінювати рівень генетичної експресії. Як зазначав у 1989 р. Р. Холлідей, метильна група виконує роль "запобіжника". Чим менше метильних груп — тим більше клітина диференційована; чим вищий ступінь метилювання ДНК — тим нижчий ступінь диференціації та тим клітина молодша [50]. Класичним прикладом деметилювання є онтогенез деяких видів лососевих риб. Практично миттєве старіння риб цього виду безпосередньо після нересту супроводжується масивним деметилюванням ДНК.

Іншим досить добре вивченим епігенетичним механізмом є модифікація гістонів. Одними з найбільш вивчених є пост-трансляційні модифікації N-кінцевих хвостиків гістонів шляхом їх ацетилювання. Знижена аффінітивність (спорідненість) ацетилюваних гістонів з ДНК призводить до розпушення структури хроматину і, відповідно, до збільшення транскрипційної активності гена. Навпаки, деацетилювання гістонів асоційоване зі зниженням транскрипційної активності і гетерохроматизацією. Модифікація гістонів і метилювання ДНК спільно визначають особливості просторової організації хроматину, від якої, в свою чергу, залежить вибірковість транскрипції генів. Проте до цих пір не з'ясовано, чи впливають чинники довкілля на "гістоновий код" і на метилювання ДНК однаково.

Актуальним є вивчення ролі малих інтерферуючих РНК (*si-RNA*) в процесах регуляції генетичної активності [70]. Інтерферуючі РНК можуть змінювати стабільність і трансляцію м-РНК шляхом моделювання функцій полісом і структури хроматину.

Епігенетика і розвиток. Метилювання є дуже динамічним процесом, особливо під час раннього ембріогенезу. Процеси, пов'язані з метилюванням, визначають інактивацію X-хромосом, геномний імпринтинг і клітинну диференціацію. Механізми глобального епігенетичного пере-

програмування геному клітини в процесі клітинного циклу добре вивчені в експериментальних дослідженнях на клітинних культурах [72]. В процесі індивідуального розвитку ссавців метильовані геноми сперматозоїдів і яйцеклітин вже до початку восьмиклітинної стадії бластоциста піддаються глобальному деметилуванню. На стадії імплантації ембріона патерни метилування відновлюються *de novo*. Впродовж життя дорослого організму характеристики метилування специфічні для кожного типу клітин і тканин. Однак показано, що зміни метилування ДНК можуть відбуватися навіть у повністю диференційованих постмітотичних клітинах. Наприклад, в нейронах були виявлені модифікації метилування ДНК, пов'язані з напруженою розумовою діяльністю (навчанням, запам'ятовуванням і т. д.). Порушення цих патернів у дорослому житті пов'язане зі старінням і розвитком захворювань [52].

У великій кількості робіт отримані підтвердження того, що індуковані впливом певних зовнішніх стимулів епігенетичні зміни можуть успадковуватися не тільки дочірніми клітинами в результаті соматичних поділів [15], але в деяких випадках вони зберігаються після епігенетичного ремоделювання в процесі гаметогенезу та раннього ембріогенезу і переносяться від предків до нащадків [55]. Цей процес був неодноразово продемонстрований в експериментальних дослідженнях, існують також докази перенесення епігенетичних маркерів в наступні покоління і для людини [99]. Таким чином, епігенетичні модифікації можуть успадковуватися як мітотично, так і мейотично [9].

Прогностична адаптивна відповідь. Більшість систем людського організму починають розвиватися невдовзі після початку запліднення і повністю дозрівають тільки через тижні, місяці або навіть роки після народження. Організм найбільш чутливий до зовнішніх впливів (включаючи гіпоксію, підвищений або знижений рівень материнської турботи, інфекції, гормональні впливи, вплив хімічних препаратів і токсинів) протягом відносно довгого процесу внутрішньоутробного розвитку і періодів постнатального та (ймовірно) препубертатного дозрівання. Ці впливи впродовж критичних періодів дозрівання, що супроводжуються онтогенетичною пластичністю, призводять до перманентних змін у структурі та функції певних органів і систем організму [13].

Цей процес "онтогенетичного програмування" [12] є адаптивним, оскільки реалізує підготовку організму до очікуваних у майбутньому умов довкілля [53]. Глюкман і Хансон назвали подібний вид адаптації "прогностичною адаптивною відповіддю" (*predictive adaptive response — PAR*) [45]. Відповідно до концепції *PAR*, якщо умови проживання до і після народження збігаються, його реалізація приводить до збільшення пристосованості організму. Якщо ж ці умови відрізняються (прогноз виявляється невірним), це може призводити до виникнення різних патологій [45, 118]. Так, якщо внутрішньоутробний розвиток людини відбувається при якісно або кількісно неповноцінному харчуванні, вона народжується зі зниженою масою тіла і зміненим обміном речовин. Люди з подібним "запасливим" (*thrifty*) типом метаболізму краще виживають в умовах дефіциту харчів, однак в умовах повноцінного хар-

чування швидко набирають вагу і згодом схильні до різних проявів метаболічного синдрому [12]. Останній сценарій в наші дні стає дедалі поширенішим, оскільки зміни стилю життя, що відбулися останніми роками, часто перебувають у конфлікті з програмованими протягом раннього розвитку прогностичними адаптивними змінами.

Багато авторів вважають, що основним молекулярним механізмом прогностичної адаптивної відповіді є зміни, що відбуваються на епігенетичному рівні. Так, *B. Tzschentke* та співавт. виявили, що з яєць домашніх птахів, підданих під час інкубації температурному стресу, вилупляються птаці зі змінами в термосенситивності нейронів гіпоталамуса. Автори пов'язують ці зміни з виникненням у стресованих птахів епігенетичної температурної адаптації [106].

Життя сучасної людини наповнене синтетичними хімікатами і штучними репродуктивними технологіями, які можуть індукувати онтогенетичне програмування з непередбачуваними наслідками на пізніх етапах життя. Цілком можливо, що ці фактори значною мірою пояснюють епідемічний характер поширення різних хронічних патологій, що спостерігається останніми десятиліттями. Розуміння того, яким чином фактори довкілля впливають на епігенетичні процеси, призводячи до онтогенетичного програмування, може забезпечити нові підходи до ранньої діагностики, попередження та лікування цих захворювань.

Епігеном і старіння. Останнім часом накопичено велику кількість доказів того, що епігенетичні процеси відіграють важливу роль на пізніх етапах життя, зокрема при старінні відбуваються широкомасштабні зміни патернів метилювання [46]. Передбачається, що ці процеси перебувають під генетичним контролем [17]. Зазвичай найбільша кількість метилюваних цитозинових основ спостерігається в ДНК ембріонів або новонароджених, ця кількість поступово зменшується з віком [85]. Асоційоване з віком зниження рівня метилювання ДНК виявлено в культивованих лімфоцитах мишей, хом'яків і людей [121]. Воно має систематичний характер, але може бути тканино- і геноспецифічним [85]. Наприклад, *J. Tra* та співавт. [105] при зіставленні більш ніж 2000 локусів в *T*-лімфоцитах периферичної крові новонароджених, а також людей середнього та старшого віку виявили, що 23 із цих локусів з віком піддаються гіпер- і гіпометилюванню, причому подібні зміни характеру метилювання виявлені і в інших тканинах: підшлунковій залозі, легенях і стравоході. Процес вікового деметилювання може бути прискорений певними патологічними умовами, зокрема при різних залежних від віку захворюваннях людини — таких, як рак і хвороби імунної системи [52].

Передбачається, що з віком деметилювання призводить до хромосомних перебудов за рахунок активації мобільних генетичних елементів, які зазвичай депресуються метилюванням ДНК [14]. Систематичне зниження вікових рівнів метилювання може (принаймні, частково) бути причиною виникнення багатьох комплексних захворювань, етіологію яких не можна пояснити класичними генетичними поглядами [77]. Ще одним процесом, який відбувається в онтогенезі паралельно з деметилюванням і впливає на епігенетичне регулювання, є конденсація хро-

матину (гетерохроматинізація), яка веде до зниження генетичної активності [92]. У ряді робіт залежні від віку епігенетичні зміни були продемонстровані також в статевих клітинах; спрямування цих змін, очевидно, є ген-специфічним [40].

Близнюкові дослідження. Зміни епігенетичного профілю з віком були вивчені в багатьох роботах, здійснених на близнюках. Як відомо, монозиготні близнюки є генетично ідентичними, тоді як дизиготні мають близько 50 % ідентичних генів. Ступінь конкордантності у монозиготних близнюків стосовно всіх складних захворювань є меншою ніж 100 %, але істотно більшою порівняно з дизиготними [90]. На моделі монозиготних близнюків було продемонстровано, що під час старіння виникає "епігенетичний дрейф" на рівні як метилювання ДНК, так і модифікації гістонів, який призводить до наростаючих фенотипічних розбіжностей з віком [41]. Зазвичай подібні дослідження здійснюються за допомогою методу мікрочіпів (*microarray*), що дозволяє визначати патерни метилювання ДНК [129]. У популярному дослідженні *M. Fraga* та співавт. [41] вивчені вікові зміни метилювання ДНК і ацетилювання гістонів у монозиготних близнюків різного віку. Епігенетичні відмінності на ранніх етапах життя у них були практично відсутні, що свідчить про те, що монозиготні близнюки при народженні є не тільки генетично, але й епігенетично ідентичними. Проте з віком відмінності в характеристиках метилювання ДНК збільшувалися і виявлялися тим більшими, чим більшим був вік близнюків [41]. Примітно, що ступінь епігенетичних розбіжностей між близнюками залежав від відмінностей в умовах їх існування. Недоліком близнюкових досліджень є те, що патерни метилювання зіставляли у різних людей (тобто, дослідження було поперечним). *T. Vozniss* та співавт. [17] здійснили лонгітудинальні спостереження метилювання ДНК у одних і тих же людей (не близнюків) протягом багатьох років їх життя. Дослідження було проведено на двох популяціях: Ісландії і штату Юта (США). Глобальні зміни рівнів метилювання були виявлені протягом 11–16-річного проміжку часу у приблизно 20 % обстежених, причому в популяції штату Юта ці зміни демонстрували явну сімейну кластеризацію, яка виявлялася як у збільшенні, так і в зниженні рівня метилювання певних генів, хоча більш вираженою була тенденція до вікового гіпометилювання. Автори висловили припущення, що подібна сімейна кластеризація може свідчити про відмінності в генетичних локусах, залучених до регуляції метилювання ДНК. Ці дані важливі для розуміння потенційних механізмів, за допомогою яких чинники довкілля впливають на залежні від віку патерни генетичної експресії.

Гіпотеза епігенетичного дрейфу. Епігеном є високодинамічною, але водночас і жорстко контрольованою структурою. Втрата контролю над епігеномом може бути однією з головних причин старіння і залежних від віку захворювань. Нещодавно *A. Schumacher* запропонував нову еволюційну епігенетичну гіпотезу старіння ("гіпотеза епігенетичного дрейфу") [90]. Ця гіпотеза пропонує теоретичний базис для пояснення багатьох вікових феноменів: припускається, що старіння є наслідком

прогресивного накопичення епігенетичних ушкоджень внаслідок обмеженої потужності репараційної системи [90]. Вікзалежний епігенетичний дрейф є природним феноменом, що виявляється в усіх здорових індивідів, але з віком він може ставати несприятливим для життєдіяльності, призводячи до розвитку комплексних захворювань. Епігенетичний дрейф був виявлений в тканинах здорових людей, але в тканинах пацієнтів зі хворобою Альцгеймера він виявився більш істотно вираженим [90].

Було висловлене припущення, що темп накопичення генетичних мутацій збільшується з віком лінійно, а рівень накопичення епімутацій після досягнення порогу клітинної епігенетичної дерегуляції підвищується експоненціально. Досягаючи порога, ці зміни внаслідок "резонансного ефекту" можуть порушувати генетичний і епігенетичний гомеостаз, призводячи таким чином до швидкого епігенетичного дрейфу. Його темп може визначатися не тільки поодинокими змінами в геномі, але також залежати від геномних системних механізмів.

Можна припустити, що вплив довкілля може призводити до виникнення довгострокових "епігенетичних відбитків", особливо в постмітотичних клітинах (нейронах і т. д.). Ці відбитки можуть зберігати свій шкідливий потенціал протягом багатьох років. Наприклад, вплив на шурів в період їх розвитку металів-ксенобіотиків (зокрема, свинцю) призводить до відстроченої гіперекспресії гена *APP*, який відіграє критичну роль у розвитку хвороби Альцгеймера. Цей ефект проявляється навіть через 20 місяців після впливу [128].

Для кращого розуміння процесів, пов'язаних з "епігенетичним дрейфом", потрібно здійснювати дослідження не тільки залежних від віку захворювань, але також вивчати епігенетичні патерни у довгожителів. Якщо зміни довкілля відіграють ключову роль в епігенетичному дрейфі, можна припустити, що довгожителі є носіями більшої кількості негативних вікових епімутацій у порівнянні з іншими членами популяції. Однак певні комплексні особливості їх епігенотипу можуть захищати їх від пошкоджуючого ефекту цих епімутацій.

Роль епігенетичних факторів в етіології залежних від віку захворювань

Порушення, що відбуваються в епігеномі ("епімутації") є причиною розвитку багатьох захворювань. Передбачається, що епімутації виникають в 100 разів частіше, ніж генетичні мутації [14]. Вони можуть виникати як випадково, так і у відповідь на певні зміни середовища. Найбільша кількість епімутацій виникає на ранніх етапах розвитку, що супроводжуються швидким клітинним ростом і епігенетичним ремоделюванням.

У багатьох дослідженнях показано, що схильність до ряду залежних від віку захворювань залежить від умов раннього онтогенезу. У великій кількості робіт, здійснених в різних країнах, підтверджена асоціація між низькою масою тіла при народженні і підвищеним ризиком розвитку коронарних захворювань серця, гіпертензії, інсульту, депресії, діабету 2 типу та остеопорозу на пізніх етапах життя [12, 102]. Автори даних

досліджень висловлюють припущення, що виявлені асоціації в значній мірі залежать від процесів, що відбуваються на епігенетичному рівні.

Відхилення від нормального епігенетичного профілю виявлені при злоякісних новоутвореннях різних локалізацій [11] і, очевидно, вони відіграють важливу роль в етіології інших залежних від віку хронічних захворювань — таких, як ожиріння, діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання [90], а також астма [73], алергія [96], аутизм [89], маніакально-депресивні розлади та шизофренія [7]. Зміни епігенетичного профілю також були виявлені при деяких негативних наслідках для здоров'я, пов'язаних з використанням сучасних репродуктивних технологій [75].

Таким чином, схильність до захворювань, які є результатом комплексної взаємодії генетичних факторів і епігенетичних маркерів, фіксується в епігеномі у відповідь на вплив певних ендогенних і екзогенних факторів [53]. Добре відомі істотні епідеміологічні відмінності в рівні поширеності залежних від віку захворювань в різних популяціях є очевидним доказом того, що провокувати розвиток цих захворювань можуть певні тригери довкілля. Зокрема, "вестернізований" спосіб життя може бути істотним компонентом у розвитку вікових захворювань мозку. Схожа ситуація спостерігається і щодо інших комплексних захворювань, зокрема раку [90]. Дослідження, здійснені на мігрантах, показали, що захворюваність на рак збільшується внаслідок міграції, що передбачає важливий внесок зміни умов існування в розвиток цього захворювання [47]. Очевидно, для подальшого вивчення цього питання необхідні подальші інтенсивні крос-культуральні дослідження.

Злоякісні новоутворення. Найчіткіше епігенетична складова продемонстрована в етіології злоякісних новоутворень. Підвищення рівня метилювання генів-супресорів пухлинного росту в ракових клітинах у порівнянні з нераковими іноді досягає 100 % [36]. Показано, що розвиток онкопатології може бути зупинено при зміні метилювання певних генетичних сайтів в ракових клітинах [120]. Специфічні профілі метилювання також асоційовані з чинниками, які дозволяють прогнозувати розвиток раку [30]. Особливістю епігенетичних процесів, що відбуваються в ракових клітинах, є те, що поряд із глобальним деметилюванням ДНК (яке зазвичай пов'язують із хромосомною нестабільністю) в них одночасно відбувається гіперметилювання певних промоторів генів-супресорів раку [36]. Крім того, зміни в метилюванні ДНК асоційовані з модифікацією гістонів. Наприклад, рівень триметилювання лізинів H4-гістона в положенні 20 (K20-H4) формується в клітинах у процесі диференціювання [16], зростає з віком [82] і при різних прогеріях зазвичай знижений [90]. Вважається, що зниження рівня триметилювання K20-H4 в ракових клітинах може бути наслідком зниження рівня експресії K20-H4-специфічної метилтрансферази *Suv4-20h*, гена супресора *RB*, а також дерегуляції інших гістонмодифікуючих ензимів [51]. До теперішнього часу ще не відомо, чи змінюється рівень експресії цих гістон-модифікуючих ензимів з віком. Примітно, що рівень експресії двох маркерів модифікації гістонів (моно-ацетильованого K16-H4 та

ацетилюваного K9-H3), асоційованих з "anti-aging" гістон-деацетилазою *SIRT1*, змінюється в процесі канцерогенезу [83]. Порушення регуляції *SIRT1* продемонстровано при карциномі легенів, лімфомах і саркомах м'яких тканин мишей [28], а також при раку легенів [125], простати [60] і лейкемії [21] у людей. У ряді робіт виявлено, що регуляція гістонів за допомогою всіх перерахованих факторів (*SIRT1*, K16-H4 і K9-H3) [107] радикально змінюється при різних типах онкозахворювань [42]. Так, продемонстровано, що зниження ацетилювання K9-H3 асоційоване зі збільшенням ризику повторного раку простати [91]. Показано, що ракові клітини мають знижений рівень ацетилювання K16-H4 [57]. Припускають, що зниження ацетилювання K16-H4 при раку може бути наслідком дерегуляції K16-H4-специфічної гістон-ацетилтрансферази *hMOF* [78]. До теперішнього часу зв'язок між збільшеною активністю *SIRT1* при раку та її зниженою активністю при старінні незрозумілий і, на думку ряду авторів, являє собою багатообіцяючу галузь досліджень для подальшого розуміння природи процесів старіння [88]. При дослідженні членів сімей з чітко встановленою сімейною схильністю до раку в їх статевих клітинах були ідентифіковані епімутації в генах, що відповідають за репарацію помилково спарених нуклеотидів (місметч-репарацію) *MLH1* [99] і *MSH2* [26]. Незалежно від того чи відображають ці епімутації трансгенераційне генетичне спадкування, вони можуть індукувати карциногенез тим же чином, що й генетичні мутації в аналогічних локусах. Було показано, що приблизно половина генів-супресорів пухлин, які обумовлюють випадки сімейного раку, при спорадичних формах раку також демонструють епігенетичну репресію [56].

Значущі зміни в рівні метилювання, що продемонстровані між раковими і нераковими тканинами, не були виявлені для інших комплексних захворювань у тих випадках, коли відмінності в рівні метилювання певних сайтів у хворих людей порівняно зі здоровими не перевищували 10 % [59]. Тому інтерпретація функціональних наслідків подібних змін є проблематичною.

Кардіоваскулярні захворювання. Кардіоваскулярні захворювання (КВЗ) є провідною причиною смертності, особливо в пострадянських країнах. В розвинених країнах вони є причиною смертей в 27 % випадків, а в країнах, що розвиваються, — в 21 % випадків [64]; за даними Державного комітету статистики, в Україні КВЗ є причиною смерті 63 % населення [5]. Менш ніж 5 % ризику розвитку КВЗ детермінується генетичною складовою; таким чином, епігенетичні фактори і чинники способу життя детермінують більшу частину варіацій [119].

Найбільш очевидний зв'язок між епігенетичними факторами і КВЗ при гіпергомоцистеїнемії (порушенні обміну сірковмісних амінокислот, що призводить до підвищення концентрації амінокислоти гомоцистеїну в крові). Гіпергомоцистеїнемія є загально визнаним чинником ризику розвитку КВЗ. Механізми, що визначають асоціацію гіпергомоцистеїнемії з КВЗ, ще не з'ясовані, проте, оскільки відомо що збільшена концентрація гомоцистеїну призводить до порушення метилювання ДНК,

передбачається, що провідну роль в цій асоціації відіграють саме епігенетичні механізми [25]. У ряді робіт було показано, що зміни метилювання ДНК (як гіпо-, так і гіперметилювання), пов'язані з певними факторами харчування, можуть бути первинною ланкою атерогенезу [65].

Діабет 2 типу. Мета-аналіз публікацій в системі *Medline* дозволив виявити, що епігенетичні фактори найбільш часто згадуються як найбільш імовірний механізм розвитку діабету 2 типу [123]. У ряді досліджень було показано, що на ризик розвитку діабету 2 типу може впливати характер харчування в батьківському і навіть предбатьківському поколіннях [76]. Докази цього зв'язку були виявлені в експериментальних дослідженнях, в яких було продемонстровано, що пренатальне та раннє постнатальне харчування може впливати на ендокринні функції підшлункової залози і експресію генів в її клітинах [115]. У багатьох роботах було показано, що ген *COX7A1*, залучений в метаболізм глюкози, демонструє збільшення метилювання з віком [86]. Оскільки ризик розвитку діабету 2 типу також збільшується з віком, автори представленої роботи припускають, що вікзалежне збільшення метилювання промотора гена *COX7A1* може бути однією з причин розвитку діабету 2 типу.

Ожиріння. У багатьох експериментальних дослідженнях показано, що відхилення від нормального епігенетичного профілю можуть бути причиною ожиріння [114]. Так, клоновані миші мають нормальну масу тіла при народженні, але на пізніх етапах життя схильні до ожиріння частіше в порівнянні з неклонованими [102]. Схожий феномен у клонованих овець ("синдром великих нащадків") також пов'язують з епігенетичними змінами [127]. Останніми роками активно вивчаються епігенетичні маркери, асоційовані із захворюваннями, пов'язаними з порушеннями травлення у людей [43].

Хвороба Альцгеймера. *S. C. Wang* та співавт. [113] у своєму недавньому дослідженні за допомогою *MALDI-TOF* мас-спектроскопії виявили зв'язок між віковими епігенетичними змінами в промоторах 12 генів, що імовірно належать до виникнення хвороби Альцгеймера, і схильністю до цього захворювання. Вивчаючи посмертні зразки тканин мозку людей, померлих у віці 65–85 років, вони виявили, що у людей зі хворобою Альцгеймера у відносно молодому віці зміни епігенетичних маркерів у зіставленні з контролем (молодими здоровими людьми) були незначними, а у людей з пізньою маніфестацією захворювання (*late-onset Alzheimer's disease — LOAD*) ці зміни виявилися значно більш вираженими. Автори висловлюють думку, що вік початку захворювання та його перебіг можуть значною мірою бути обумовлені "епігенетичним дрейфом". У недавньому дослідженні монозототних близнюків у парах, дискордантних за хворобою Альцгеймера, було виявлено істотне глобальне деметилювання ДНК у клітинах певних ділянок мозку порівняно з контролем (їх близнюками без хвороби Альцгеймера) [69]. Показано, що вміст бета-амілоїдного білка, який відіграє важливу роль у виникненні хвороби Альцгеймера, асоційований з деметилюванням цитозинових основ ДНК [104].

Епігенетичне програмування: роль чинників середовища і способу життя

Харчування. Важливий внесок у раннє програмування хронічних захворювань мають особливості материнського харчування протягом внутрішньоутробного розвитку. Від кількісного і якісного складу їжі значною мірою залежить епігенетичний профіль [47]. Дослідження довготривалих наслідків голоду в Голландії, пов'язаного з ембарго на постачання продовольства, введеного німецькою окупаційною владою в 1943-44 рр. (*Dutch Hunger Winter*), показало, що нащадки матерів, які голодували в період вагітності, схильні до діабету 2 типу, ожиріння і КВЗ на пізніх етапах життя [66]. Ці дані підтверджують, що індуковані неповноцінними умовами розвитку епігенетичні зміни можуть фіксуватися і призводити до виражених фенотипічних наслідків. Особливо важливим у цьому відношенні може бути період раннього ембріогенезу, оскільки саме в цьому періоді відбувається фіксація основних епігенетичних маркерів [84]. Примітним в цьому відношенні є недавнє дослідження *B. T. Heijmans* та співавт., в результаті якого було виявлено, що люди, чий ранній внутрішньоутробний розвиток проходив на тлі голоду в Голландії, через 60 років мають істотно знижений рівень метилювання гена інсуліноподібного фактора 2 (*IGF2*) у порівнянні з їх однолітками з регіонів, що не зазнали голоду [48]. Зміни в характері метилювання пізніше були виявлені і для ряду інших генів, що відіграють важливу роль при розвитку метаболічних і кардіоваскулярних захворювань. У людей, народжених на тлі голоду, був достовірно знижений рівень метилювання гена *INSIGF* і підвищений — генів *IL10*, *LEP*, *ABCA1*, *GNASAS* і *MEG3* [103].

Показано, що з рівнем метилювання ДНК прямо корелює доступність певних мікроелементів і вітамінів, залучених до одновуглецевого метаболізму (таких, як фолати, метіонін, холін і вітамін B_{12}), які є основними донорами метильних груп і ко-факторами, залученими в процес метилювання. Виявлено, що дієта з недостатньою кількістю фолату призводить до геномної нестабільності і гіпометилювання ДНК [44], а дефіцит в їжі фолату і метіоніну може призвести до спотвореного імпринтингу інсуліноподібного фактора росту 2 (*IGF2*) [117].

Продемонстровано, що додавання донорів метильних груп в корм самок мишей агуті до та протягом вагітності, а також безпосередньо після пологів, підвищує рівень метилювання ДНК метастабільного епіаллеля *Ayu* (*viable yellow agouti*), що відповідає за жовте забарвлення їх шерсті [116]. Внаслідок цього колір шерсті у новонароджених мишень ставав таким же, як у мишей дикого типу — бурим. Ці ж дослідники надалі виявили, у мишей при додаванні в корм донорів метильних груп епігенетичну пластичність іншого метастабільного епіаллеля — *AxinFu*. "Вікна чутливості" обмежувалися не тільки раннім ембріогенезом, але поширювалися і на середньо-гестаційну стадію [117].

У ряді популяційних досліджень продемонстрована виражена кореляція між вмістом в їжі людей фолату і схильністю до коронарних захворювань серця і раку [33]. Пацієнти з атеросклеротичними ураженнями судин часто мають підвищений рівень гомоцистеїну і S-аденозил-

гомоцистеїну та знижений рівень метилювання ДНК [25], а низький рівень фолату призводить до гіпергомоцистеїнемії, яка пригнічує активність ключових інгібіторів одноуглецевого метаболізму [61]. Виявлено асоціацію між кількістю спожитих фолатів і мутацією гена, що кодує метилентетрагідрофолат редуктазу (*MTHFR*) — фермент, який відіграє ключову роль в метилюванні ДНК. Це дослідження продемонструвало зв'язок між епігенетичними факторами, пов'язаними з особливостями харчування, і генетичною схильністю до модуляції генетичної експресії [44].

Сучасна "вестернізована" дієта містить велику кількість жиро- і цукровмісних продуктів. Відомо, що багате жирами харчування протягом вагітності асоціюється із підвищеним рівнем естрогенів під час внутрішньоутробного розвитку і схильністю до раку грудей у нащадків жіночої статі. Наприклад, у щурів *Sprague-Dawley* в ході нормального старіння відбувається прогресивне гіперметилювання і, відповідно, зниження транскрипційної активності гена естрогенового рецептора в клітинах молочної залози, що може бути захисним механізмом, який перешкоджає проліферації і канцерогенезу. Однак годування вагітних самок їжею, що містить велику кількість жиру, призводить до гіпометилювання промотора цього рецептора і підвищеної експресії естрогенового рецептора в грудних залозах їх нащадків, що призводить до їх підвищеної схильності до раку грудей [124].

У ряді робіт виявлено, що ризик розвитку цукрового діабету 2 типу на пізніх етапах онтогенезу залежить від рівня глюкози під час розвитку. Передбачається, що ці процеси залежать від епігенетичної "пам'яті", яка може зберігатися в тканинах, що є мішенями для інсуліну та глюкози [32]. Різні патерни метилювання ДНК були виявлені в промоторах генів, залучених в метаболізм глюкози [126].

Нещодавно в ряді досліджень були отримані докази позитивного впливу на здоров'я ізофлавоноїдів (що належать до класу фітоестрогенів), які містяться у багатьох харчових продуктах, особливо отриманих із сої. Активність цих продуктів пов'язана як з естрогеновими рецепторами, так і з іншими чинниками [108]. Передбачається, що фітоестрогени можуть бути ефективним засобом протидії деяким захворюванням, зокрема естрогензалежним видам раку, остеопорозу і КВЗ [34]. Показано, що додавання в їжу фітоестрогенів, особливо під час раннього розвитку, може призводити до антиканцерогенних ефектів щодо деяких гормонозалежних видів раку. Так, наслідком додавання в корм щурів фітоестрогенів еквола і куместрола стало гіперметилювання (і, відповідно, репресія) протоонкогена *cH-ras* в підшлунковій залозі тварин [67]. Додавання геністейна (естрогеноподібним поліфенолу, що міститься в сої) в корм вагітним самкам призвело до зміни кольору шерсті, а також запобіганню ожиріння у нащадків мишей агуті. Ці виражені фенотипічні зміни були асоційовані з підвищеним рівнем метилювання шести цитозин-гуанінових сайтів ретротранспозону, що впливає на транскрипційний статус гена агуті [35]. Крім того, додавання в корм геністейна протягом неонатального розвитку мишей призвело до виникнення істотних відхилень в репродуктивній системі самок

[54]. Виявлено, що додавання в їжу дорослим щурам геністейна призводить до гіперметилування певних генів в їх простаті [34]. У великій кількості робіт продемонстрований зв'язок вживання геністейна зі зниженням репродуктивної здатності жінок, зменшенням ризиком раку і гальмуванням процесу накопичення жиру. Передбачається, що геністейн може впливати на рівень метилування ДНК певних генів, включаючи деякі онкосупресори [34, 35, 37]. Висловлено припущення, що саме підвищений рівень геністейна в дієті, збагаченій продуктами, отриманими з сої, визначає відомий феномен більш низької схильності жителів Азії до онкозахворювань, а також збільшення поширеності раку серед азійських іммігрантів у США [35].

Іншим природним компонентом, що має виражений модулюючий вплив на метилування ДНК, є поліфенол епігаллокатехін-3-галлат (*EGCG*), що міститься в зеленому чаї. Виявлено, що *EGCG* інгібує ДНК-метил-трансферазу і реактивує специфічні гени, пов'язані з розвитком раку простати і товстої кишки в клітинних лініях людини [37]. На думку деяких дослідників, певні компоненти їжі можуть також впливати на епігеном опосередковано через модифікацію гістонів хроматину [33, 49].

У багатьох епідеміологічних дослідженнях отримані підтвердження того, що індуковані харчовими факторами епігенетичні зміни можуть передаватися в наступні покоління [76]. В експериментах на модельних організмах активно вивчаються епігенетичні механізми, що лежать в основі подібних трансгенераційних ефектів [76]. Так, показано, що обмеження білкового компонента в раціоні матерів-щурів протягом вагітності призводить до того, що в їх нащадків протягом кількох поколінь відбувається деметилування промоторів генів, асоційованих з метаболізмом глюкози в печінці, нирках і легенях [24].

Результати подібних досліджень проливають світло на патофізіологічні механізми захворювань, пов'язаних з індукованими харчовими факторами епігенетичними змінами. Висловлено припущення, що стабільність епігеному можна підтримувати за допомогою певних дієтичних комбінацій [39]. Ці знання сприяють розробкам нових стратегій профілактики захворювань шляхом модифікації характеру харчування в популяціях, схильних до патологічних змін.

Ксенобіотики. До ксенобіотиків відносять хімічні речовини, які не є компонентами біотичного круговороту та чужорідні для живих організмів. До них належать пестициди, мінеральні добрива, миючі засоби (детергенти), радіонукліди, синтетичні барвники, поліароматичні вуглеводні, вільні метали та ін. У ряді досліджень виявлено, що негативний вплив на здоров'я людей таких важких металів, як хром, кадмій, свинець, миш'як і нікель може бути пов'язаний не тільки з їх токсичними ефектами, але і з індукованими ними епігенетичними змінами [49]. Наприклад, вплив хрому на самців мишей призвів до гіпометилування ДНК сперматозоїдів і був асоційований зі збільшенням ризиком виникнення раку та інших патологій в їх нащадків [29]. Споживання надлишкових кількостей важких металів призвело до гіпометилування промо-

тора гена рибосомальної РНК 45S у сперматозоїдах щурів. Висловлено припущення, що дана епімутація може збільшувати ризик розвитку раку у нащадків [93]. Короткочасна експозиція клітин печінки щурів до кадмію інгібувала цитозин (C5)-НК-метилтрансферазну активність, тоді як тривалий вплив цього металу призводив до онкогенної трансформації і збільшення цитозин (C5)-ДНК-метилтрансферазної активності і метилювання ДНК [100]. Негативні наслідки споживання надлишкових кількостей важких металів (нікелю, кадмію та миш'яку) у гризунів були схожі з ефектами метил-дефіцитної дієти (відсутністю в їжі холіну і фолату) [79]. Іони цих металів, як і відповідна дієта, інгібували активність ДНК-метилтрансферази, що, на думку авторів дослідження, призводило до гіпометилювання, асоційованого з онкопатологією генів. Вплив миш'яку під час внутрішньоутробного розвитку мишей призводив до розвитку раку печінки, легенів, нирок та сечоводів [111]. Внаслідок цих досліджень миш'як був визнаний в якості повного трансплацентарного канцерогену у мишей. Епідеміологічні дослідження відповідають даним експериментальних робіт і демонструють, що існує широкий спектр патологій, асоційованих з надлишковим споживанням людьми миш'яку (в тому числі рак, атеросклероз, неврологічні патології та КВЗ) [112]. Було продемонстровано, що свинець і нікель також можуть призводити до трансплацентарних канцерогенних ефектів, модулюючи епігенетичні процеси [94]. У ряді досліджень було виявлено, що дія важких металів може також призводити до модифікації гістонів і ремоделюванню хроматину [27].

Ще одним забруднювачем довкілля, який може порушувати нормальний розвиток експериментальних тварин, є 2,3,7,8-тетрахлородібензо-*p*-діоксин (2,3,7,8-*tetrachlorodibenzo-p-dioxin* — *TCDD*). Показано, що вплив *TCDD* на преімплантаційні ембріони мишей призводить до уповільнення їх внутрішньоутробного росту, і цей ефект асоційований зі зміною патерна метилювання імпринтованих генів *H19* і *IGF2* [22]. *TCDD* також індукує модифікації гістонів в нормальних епітеліальних клітинах людини [22]. Було виявлено, що подібним чином можуть діяти й інші ксенобіотики, в тому числі ефір-фталат, поліхлоровані дефінілі і побічні продукти дезінфекції хлором [101].

Ендокринні дезінтегратори. Схильність до залежних від віку захворювань може в значній мірі визначатися не тільки впливом екзогенних чинників середовища, а й ендокринними факторами — такими, як стероїдні гормони. Роботами останніх років виявлено, що ці гормони можуть істотно впливати на епігенетичні процеси і на онтогенетичну пластичність [9, 10, 95]. Тому не дивно, що на епігенетичні процеси можуть виражено впливати ендокринні дезінтегратори — хімікати, які спотворюють процеси нормального синтезу, транспорту та елімінації гормонів. Одним з найбільш добре вивчених із них є синтетичний естроген дієтилstilбестрол (*DES*), який був широко використаний в період від 1938 по 1971 рр. для запобігання жіночого безпліддя. У людей і експериментальних тварин вплив дієтилstilбестрола впродовж "вікон чутливості" під час раннього розвитку призводить до порушення дифе-

ренціації репродуктивної системи, а також до онкозахворювань різної локалізації в органах, чутливих до *DES*. У ряді досліджень було виявлено зв'язок між впливом діетілстібестролу під час вагітності жінок і збільшеною схильністю до раку репродуктивної системи у їх дочок [110]. Показано, що пренатальний вплив діетілстібестролу призводить до збільшення ризику розвитку раку шийки матки і піхви, проблем з виношуванням у жінок і дисфункцією яєчок у чоловіків [87]. Неонатальний вплив діетілстібестролу індукує деметилювання певних CpG-сайтів в промоторі гена лактоферину, а також екзона-4 онкогена *c-fos* у мишей [62]. Пренатальний вплив цього ксеноестрогена на мишей збільшує вагу печінки і призводить до гіперметилювання рибосомальної РНК [8]. Внутрішньоутробний вплив бісфенолу А (миметик естрогенів) призводить до морфологічних і функціональних змін репродуктивної системи та молочних залоз, а на більш пізніх етапах життя — до безпліддя і розвитку раку легенів і простати [68]. Показано, що у експериментальних тварин внутрішньоутробна або неонатальна експозиція до бісфенолу А асоційована зі збільшенням маси тіла, зміною репродуктивної функції, збільшенням ризику розвитку онкозахворювань, а також специфічними змінами метилювання ДНК [81].

Дослідження на тваринах показали, що тривалий вплив антиандрогену вінклозоліна асоціюється зі змінами в характері метилювання ДНК деяких генів і зменшеною фертильністю нащадків чоловічої статі протягом декількох поколінь [9]. В серії недавніх досліджень виявлено, що внутрішньоутробний вплив на самців мишей вінклозоліна індукує епігенетичні зміни, які можуть відтворюватися протягом чотирьох поколінь [9, 10, 31]. Ці епігенетичні модифікації певних послідовностей ДНК асоціюються зі зменшеною сперматогенною здатністю і зниженою фертильністю у дорослих тварин [9], відхиленнями в простаті, легенях, нирках, яєчках і імунній системі [10], а також зі змінами статевої поведінки [31].

Алкоголь. У ряді епідеміологічних досліджень показано, що регулярне споживання алкоголю призводить до зміни рівня активності метилтрансферази і метилювання багатьох генів [7], в тому числі промоторів генів-супресорів пухлинного росту [18], і до зменшення внаслідок цього їх активності. Зокрема, важлива роль епігенетичних змін, індукованих регулярним споживанням алкоголю, продемонстрована при захворюванні на рак прямої кишки [109] і гіпергомостеїнемії [20] у хронічних алкоголіків. Показано, що алкоголь впливає на біодоступність фолату, що міститься в харчових продуктах та інгібує фолатзалежні біохімічні реакції [7].

Куріння. У ряді популяційних і експериментальних досліджень показано, що вплив нікотину може призводити як до підвищення рівня метилювання генів-супресорів пухлин, так і до зниження рівня метилювання онкогенів [63, 76]. Індукція цих змін також залежить від модуляцій активності ДНК-метилтрансферази [63].

Материнська турбота і перинатальний стрес. У ряді досліджень були отримані докази того, що навіть слабкі впливи в ранньому онтогенезі,

які не викликають явних морфологічних порушень, можуть призводити до довготривалих відхилень у розвитку нервової та ендокринної систем [3]. Було показано, що різні фізіологічні впливи впродовж неонатального періоду розвитку можуть призводити до стійких змін експресії генів і, відповідно, до змін в спектрі транскрибування РНК [4]. Одним з найбільш цікавих напрямів вивчення індукованих в ранньому онтогенезі епігенетичних змін є дослідження наслідків рівня материнської турботи по відношенню до новонароджених шурів. Показано, що низький рівень материнської турботи, в тому числі облизування (*licking*) і очищення шерсті (*grooming*) протягом постнатального онтогенезу асоціюється зі зниженням рівня метилювання промотора глюкокортикоїдного рецептора (і, відповідно, зі збільшеною активністю даного гена) в гіпоталамусі і з модифікацією стрес-відповіді у молодих шурів [122]. Цей ефект міг бути знівелюваний шляхом певних фармакологічних або харчових впливів у дорослих шурів. Раннє відлучення шурят від матері призводить до гіперсекреції кортикостерону в дорослому стані, що обумовлено зниженням метилювання гена, який кодує секрецію вазопресину паравентрикулярними ядрами гіпоталамуса і, внаслідок цього — до стимуляції секреції АКТГ [71]. Іншими словами, стрес протягом раннього онтогенезу через епігенетичні ефекти довгостроково програмує роботу постмітотичних нейронів.

Продемонстровано, що пренатальний стрес у ссавців може стимулювати зміни, які тривалий час зберігаються в мозкових структурах і функціях, і в гіпоталамо-гітаміно-адреналовій осі [3]. Так, застосування стресу "вимушеної нерухомості" впродовж третього тижня вагітності самок шурів призводило до того, що пренатально стресовані новонароджені шури демонстрували більш стійку секрецію кортикостерону після застосування аналогічного стресу у віці 90 діб. Продемонстровано, що впливи під час внутрішньоутробного розвитку значною мірою коригують формування адаптаційних механізмів. Показано, що пренатальний стрес може призводити до змін в реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і до порушення картини загального адаптаційного синдрому [2].

В дослідженнях на людях виявлено, що носії варіанту гена, який кодує білок із сімейства нейрофілінов (регулює ефективність зв'язування кортизолу з його рецептором) за умови раннього програмування частіше отримують діагноз посттравматичного стресового розладу [74]. Чітко встановлена залежність віку виникнення та перебігу різних захворювань від раннього стресування [97].

Інфекції. Показано, що епігенетичний профіль експериментальних тварин може бути істотно змінений під впливом бактеріальних інфекцій [19]. Виявлено, що загальним чинником у людей, інфікованих *Helicobacter pylori*, є відхилення від норми характеристик метилювання генів шлункової мукози, а цей же фактор є ранньою причиною раку шлунка [58]. Інфікування *Campylobacter rectus* протягом вагітності призводить до імпринтування зміненого профілю метилювання інсуліноподібного фактору росту 2 в плаценті [19]. Подібні зміни метилювання

ДНК під впливом вірусних і гельмінтних інфекцій були відзначені в людських клітинних лініях [130]. Таким чином, зміна епігенетичного профілю у відповідь на ті чи інші інфекції може відігравати важливу роль при розвитку імуно-асоційованих патологій і деяких форм раку (наприклад, раку шлунка).

Прогнози та перспективи

Останніми роками загально визнаною стає концепція про ключову роль епігенетичних чинників у розвитку залежних від віку захворювань. Деякі автори навіть вважають епігенетику "епіцентром сучасної медицини" [38]. Сучасні генетико-епідеміологічні дослідження є основним джерелом знань про спільний внесок генотипу і певних впливів довкілля в ризик розвитку захворювань. Збагачення їх епігенетичними підходами може допомогти прояснити функціональний базис, що лежить в основі таких спільних ефектів. Розробка генетико-епігенетичної моделі розвитку захворювань дозволить забезпечити стартову позицію для включення епігенетичних даних в генетичні дослідження [38]. Для виходу на наступний рівень пізнання процесів в даній сфері подальші дослідження мають бути зосереджені на рівні цілісного генома і можливості комплексного "онтогенетичного репрограмування". В даний час відбувається реалізація широкомасштабних наукових проєктів в цій галузі — наприклад, спрямованих на вивчення чутливості епігенома до естрогенних впливів. Подальший прогрес у даній сфері досліджень пов'язують із застосуванням таких сучасних технологічних платформ, як мас-спектрометрія, біоінформаційний аналіз, піросеквенування і т. д.

Період надвисокої чутливості в ранньому онтогенезі у людей триває досить довго (протягом місяців і навіть років), тому навколишнє середовище може чинити істотний вплив на процеси, пов'язані з епігенетичним програмуванням. Крім того, деякі фенотипічні зміни можуть маніфестувати через багато років після їх виникнення на епігенетичному рівні. Сучасне пізнання епігенетичних процесів, очевидно, призведе до перегляду фундаментальних уявлень про природу захворювань. Оскільки ці процеси є потенційно оборотними, розшифровка епігенетичних механізмів, що призводять до розвитку хвороб, дозволить розробити ефективні превентивні стратегії. До цих стратегій можна віднести зміни в режимі харчування, способі 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 медицині, в значній мірі заснованої на визначенні епігенетичних маркерів.

Список використаної літератури

1. Ванюшин Б. Ф., Бердышев Г. Д. Молекулярно-генетические механизмы старения. — М.: Медицина, 1977. — 295 с.
2. Дыгало Н. Н., Юдин Н. С., Калинина Т. С., Науменко Е. В. Генетико-физиологические механизмы гормональной модификации стрессовой реактивности //

- Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. — Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1990. — С. 136–148.
3. *Резников А. Г., Пишак В. П., Носенко Н. Д.* и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. — Черновцы: Медакадемія, 2004. — 351 с.
 4. *Салганик Р. И., Грязнова И. М., Маркель А. Л.* и др. Ферментативный "импринтинг" как следствие воздействия генетических индукторов ферментов в раннем периоде после рождения животных // ДАН СССР. — 1979. — **245**, № 2. — С. 473–476.
 5. *Статистический ежегодник Украины за 2007 год.* Гос. комитет статистики Украины. — Киев: Консультант, 2008. — 571 с.
 6. *Уоддингтон К.* Морфогенез и генетика. — М.: Мир, 1964. — 14 с.
 7. *Abdolmaleky H. M., Thiagalingam S., Wilcox M.* Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope // *Am J. Pharmacogenomics.* — 2005. — **5**. — P. 149–160.
 8. *Alworth L. C., Howdeshell K. L., Ruhlen R. L.* et al. Uterine responsiveness to estradiol and DNA methylation are altered by fetal exposure to diethylstilbestrol and methoxychlor in CD-1 mice: effects of low versus high doses // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2002. — **183**. — P. 10–22.
 9. *Anway M. D., Cupp A. S., Uzumcu M., Skinner M. K.* Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility // *Science.* — 2005. — **308**. — P. 1466–1469.
 10. *Anway M. D., Leathers C., Skinner M. K.* Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult onset disease // *Endocrinology.* — 2006. — **147**. — P. 5515–5523.
 11. *Ballestar E., Esteller M.* Epigenetic gene regulation in cancer // *Adv. Genet.* — 2008. — **61**. — P. 247–267.
 12. *Barker D. J., Osmond C., Simmonds S. J., Wield G. A.* The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life // *Br. Med. J.* — 1993. — **306**. — P. 422–426.
 13. *Bateson P., Gluckman P., Hanson M.* The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis // *J. Physiol.* — 2014. — **592**. — P. 2357–2368.
 14. *Bennett-Baker P. E., Wilkowski J., Burke D. T.* Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse // *Genetics.* — 2003. — **165**. — P. 2055–2062.
 15. *Bird A.* Perceptions of epigenetics // *Nature.* — 2007. — **447**. — P. 396–398.
 16. *Biron V. L., McManus K. J., Hu N.* et al. Distinct dynamics and distribution of histone methyl-lysine derivatives in mouse development // *Dev. Biol.* — 2004. — **276**. — P. 337–351.
 17. *Bjornsson H. T., Sigurdsson M. I., Fallin M. D.* et al. Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering // *JAMA.* — 2008. — **299**. — P. 2877–2883.
 18. *Bleich S., Lenz B., Ziegenbein M.* et al. Epigenetic DNA hypermethylation of the HERP gene promoter induces downregulation of its mRNA expression in patients with alcohol dependence // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2006. — **30**. — P. 587–591.
 19. *Bobetsis Y. A., Barros S. P., Lin D. M.* et al. Bacterial infection promotes DNA hypermethylation // *J. Dent. Res.* — 2007. — **86**. — P. 169–174.
 20. *Bonsch D., Lenz B., Reulbach U.* et al. Homocysteine associated genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism // *J. Neural Transm.* — 2004. — **111**. — P. 1611–1616.
 21. *Bradbury C. A., Khanim F. L., Hayden R.* et al. Histone deacetylases in acute myeloid leukaemia show a distinctive pattern of expression that changes

- selectively in response to deacetylase inhibitors // *Leukemia*. — 2005. — **19**. — P. 1751–1759.
22. *Bradley C., van der Mee R., Roodi N.* et al. Carcinogen-induced histone alteration in normal human mammary epithelial cells // *Carcinogenesis*. — 2007. — **28**. — P. 2184–2192.
 23. *Brunet A., Berger S. L.* Epigenetics of aging and aging-related disease // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* — 2014. — **69**. — P. 17–20.
 24. *Burdge G. C., Slater-Jefferies J., Torrens C.* et al. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations // *Br. J. Nutr.* — 2007. — **97**. — P. 435–439.
 25. *Castro R., Rivera I., Struys E. A.* et al. Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease // *Clin. Chem.* — 2003. — **49**. — P. 1292–1312.
 26. *Chan T. L., Yuen S. T., Kong C. K.* et al. Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Nat. Genet.* — 2006. — **38**. — P. 1178–1183.
 27. *Chen H., Ke Q., Kluz T.* et al. Nickel ions increase histone H3 lysine 9 dimethylation and induce transgene silencing // *Mol. Cell Biol.* — 2006. — **26**. — P. 3728–3737.
 28. *Chen W. Y., Wang D. H., Yen R. C.* et al. Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses // *Cell*. — 2005. — **123**. — P. 437–448.
 29. *Cheng R. Y., Hockman T., Crawford E.* et al. Epigenetic and gene expression changes related to transgenerational carcinogenesis // *Mol. Carcinog.* — 2004. — **40**. — P. 1–11.
 30. *Cho N. Y., Kim B. H., Choi M.* et al. Hypermethylation of CpG island loci and hypomethylation of LINE-1 and Alu repeats in prostate adenocarcinoma and their relationship to clinicopathological features // *J. Pathol.* — 2007. — **211**. — P. 269–277.
 31. *Crews D., Gore A. C., Hsu T. S.* et al. Transgenerational epigenetic imprints on mate preference // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — **104**. — P. 5942–5946.
 32. *Dabelea D., Hanson R. L., Lindsay R. S.* et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships // *Diabetes*. — 2000. — **49**. — P. 2208–2211.
 33. *Davis C. D., Ross S. A.* Dietary components impact histone modifications and cancer risk // *Nutr. Rev.* — 2007. — **65**. — P. 88–94.
 34. *Day J. K., Bauer A. M., DesBordes C.* et al. Genistein alters methylation patterns in mice // *J. Nutr.* — 2002. — **132**. — P. 2419–2423.
 35. *Dolinoy D. C., Weidman J. R., Waterland R. A.* et al. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome // *Environ Health Perspect.* — 2006. — **114**. — P. 567–572.
 36. *Esteller M.* Cancer Epigenetics for the 21st Century: What's Next? // *Genes Cancer*. — 2011. — **2**. — P. 604–606.
 37. *Fang M. Z., Wang Y., Ai N.* et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines // *Cancer Res.* — 2003. — **63**. — P. 7563–7570.
 38. *Feinberg A. P.* Epigenetics at the epicenter of modern medicine // *JAMA*. — 2008. — **299**. — P. 1345–1350.
 39. *Fenech M.* The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis // *Mutagenesis*. — 2005. — **20**. — P. 255–269.

40. *Flanagan J. M., Pependikyte V., Pozdniakovaite N.* et al. Intra- and interindividual epigenetic variation in human germ cells // *Am. J. Hum. Genet.* — 2006. — **79**. — P. 67–84.
41. *Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F.* et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — **102**. — P. 10604–10609.
42. *Fraga M. F., Esteller M.* Towards the human cancer epigenome: a first draft of histone modifications // *Cell Cycle.* — 2005. — **4**. — P. 1377–1381.
43. *Frieling H., Bleich S., Otten J.* et al. Epigenetic downregulation of atrial natriuretic peptide but not vasopressin mRNA expression in females with eating disorders is related to impulsivity // *Neuropsychopharmacology.* — 2008. — **33**. — P. 2605–2609.
44. *Friso S., Choi S. W.* Gene-nutrient interactions and DNA methylation // *J. Nutr.* — 2002. — **132**. — P. 2382–2387.
45. *Gluckman P. D., Hanson M. A.* The developmental origins of the metabolic syndrome // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2004b. — **15**. — P. 183–187.
46. *Gravina S., Vijg J.* Epigenetic factors in aging and longevity // *Pflugers Arch.* — 2010. — **459**. — P. 247–258.
47. *Heijmans B. T., Tobi E. W., Lumey L. H., Slagboom P. E.* The epigenome: Archive of the prenatal environment // *Epigenetics.* — 2009. — **4**. — P. 1–6.
48. *Heijmans B. T., Tobi E. W., Stein A. D.* et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — **105**. — P. 17046–17049.
49. *Herceg Z.* Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors // *Mutagenesis.* — 2007. — **22**. — P. 91–103.
50. *Holliday R.* DNA methylation and epigenetic mechanisms // *Cell Biophys.* — 1989. — **15**. — P. 15–20.
51. *Isaac C. E., Francis S. M., Martens A. L.* et al. The retinoblastoma protein regulates pericentric heterochromatin // *Mol. Cell Biol.* — 2006. — **26**. — P. 3659–3671.
52. *Issa J. P.* Aging and epigenetic drift: a vicious cycle // *J. Clin. Invest.* — 2014. — **124**. — P. 24–29.
53. *Jaenisch R., Bird A.* Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals // *Nat. Genet.* — 2003. — **33**. — P. 245–254.
54. *Jefferson W. N., Padilla-Banks E., Newbold R. R.* Disruption of the female reproductive system by the phytoestrogen genistein // *Reprod. Toxicol.* — 2007. — **23**. — P. 308–316.
55. *Johannes F., Porcher E., Teixeira F. K.* et al. Assessing the impact of transgenerational epigenetic variation on complex traits // *PLoS Genet.* — 2009. — **5**. — P. 1–11.
56. *Jones P. A., Baylin S. B.* The fundamental role of epigenetic events in cancer // *Nat. Rev. Genet.* — 2002. — **3**. — P. 415–428.
57. *Kapoor-Vazirani P., Kagey J. D., Powell D. R., Vertino P. M.* Role of hMOF-dependent histone H4 lysine 16 acetylation in the maintenance of TMS1/ASC gene activity // *Cancer Res.* — 2008. — **68**. — P. 6810–6821.
58. *Kitajima Y., Ohtaka K., Mitsuno M.* et al. Helicobacter pylori infection is an independent risk factor for Runx3 methylation in gastric cancer // *Oncol. Rep.* — 2008. — **19**. — P. 197–202.
59. *Kitazawa R., Kitazawa S.* Methylation status of a single CpG locus 3 bases upstream of TATA-box of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) gene promoter modulates cell- and tissue-specific RANKL expression and osteoclastogenesis // *Mol. Endocrinol.* — 2007. — **21**. — P. 148–158.

60. *Kuzmichev A., Margueron R., Vaquero A.* et al. Composition and histone substrates of polycomb repressive group complexes change during cellular differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — **102.** — P. 1859–1864.
61. *Leopardi P., Marcon F., Caiola S.* et al. Effects of folic acid deficiency and MTHFR C677T polymorphism on spontaneous and radiation-induced micronuclei in human lymphocytes // *Mutagenesis.* — 2006. — **21.** — P. 327–333.
62. *Li S., Hansman R., Newbold R.* et al. Neonatal diethylstilbestrol exposure induces persistent elevation of c-fos expression and hypomethylation in its exon-4 in mouse uterus // *Mol. Carcinog.* — 2003. — **38.** — P. 78–84.
63. *Liu H., Zhou Y., Boggs S. E.* et al. Cigarette smoke induces demethylation of prometastatic oncogene synuclein-gamma in lung cancer cells by downregulation of DNMT3B // *Oncogene.* — 2007. — **26.** — P. 5900–5910.
64. *Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzati M.* et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data // *Lancet.* — 2006. — **367.** — P. 1747–1757.
65. *Lund G., Andersson L., Lauria M.* et al. DNA methylation polymorphisms precede any histological sign of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein E // *J. Biol. Chem.* — 2004. — **279.** — P. 29147–29154.
66. *Lumey L. H., Stein A. D.* In utero exposure to famine and subsequent fertility: The Dutch Famine Birth Cohort Study // *Am. J. Public. Health.* — 1997. — **87.** — P. 12–16.
67. *Lyn-Cook B. D., Blann E., Payne P. W.* et al. Methylation profile and amplification of proto-oncogenes in rat pancreas induced with phytoestrogens // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1995. — **208.** — P. 116–119.
68. *Maffini M. V., Rubin B. S., Sonnenschein C., Soto A. M.* Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A // *Mol. Cell Endocrinol.* — 2006. — **255.** — P. 179–186.
69. *Mastroeni D., McKee A., Grover A.* et al. Epigenetic differences in cortical neurons from a pair of monozygotic twins discordant for Alzheimer's disease // *PLoS ONE.* — 2009. — **4.** — P. 6617.
70. *Matzke M. A., Birchler J. A.* RNAi-mediated pathways in the nucleus // *Nat. Rev. Genet.* — 2005. — **6.** — P. 24–35.
71. *McGowan P. O., Sasaki A., D'Alessio A. C.* et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse // *Nature Neurosci.* — 2009. — **12.** — P. 342–348.
72. *Metivier R., Gallais R., Tiffoche C.* et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter // *Nature.* — 2008. — **452.** — P. 45–50.
73. *Miller R. L., Ho S. M.* Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — **177.** — P. 567–573.
74. *Murgatroyd C., Patchev A. V., Wu Y.* et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress // *Nature Neurosci.* — 2009. — **12.** — P. 1559–1566.
75. *Niemitz E. L., Feinberg A. P.* Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — **74.** — P. 599–609.
76. *Pembrey M. E., Bygren L. O., Kaati G.* et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2006. — **14.** — P. 159–166.
77. *Petronis A.* Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics // *Trends Genet.* — 2001. — **17.** — P. 142–146.
78. *Pfister S., Rea S., Taipale M.* et al. The histone acetyltransferase hMOF is frequently downregulated in primary breast carcinoma and medulloblastoma and

- constitutes a biomarker for clinical outcome in medulloblastoma // *Int. J. Cancer.* — 2008. — **122**. — P. 1207–1213.
79. *Poirier L. A., Vlasova T. I.* The prospective role of abnormal methyl metabolism in cadmium toxicity // *Environ. Health Perspect.* — 2002. — **110**. — P. 793–795.
80. *Poulsen P., Esteller M., Vaag A., Fraga M. F.* The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases // *Pediatr. Res.* — 2007. — **61**. — P. 38–42.
81. *Prins G. S., Birch L., Tang W. Y.* et al. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging // *Reprod. Toxicol.* — 2007. — **23**. — P. 374–382.
82. *Prokocimer M., Margalit A., Gruenbaum Y.* The nuclear lamina and its proposed roles in tumorigenesis: projection on the hematologic malignancies and future targeted therapy // *J. Struct. Biol.* — 2006. — **155**. — P. 351–360.
83. *Pruitt K., Zinn R. L., Ohm J. E.* et al. Inhibition of SIRT1 reactivates silenced cancer genes without loss of promoter DNA hypermethylation // *PLoS Genet.* — 2006. — **2**. — P. e40.
84. *Reik W., Kelsey G.* Epigenetics: Cellular memory erased in human embryos // *Nature.* — 2014. — **511**. — P. 540–541.
85. *Richardson B.* Impact of aging on DNA methylation // *Ageing Res. Rev.* — 2003. — **2**. — P. 245–261.
86. *Ronn T., Poulsen P., Hansson O.* et al. Age influences DNA methylation and gene expression of COX7A1 in human skeletal muscle // *Diabetologia.* — 2008. — **51**. — P. 1159–1168.
87. *Rubin M. M.* Antenatal exposure to DES: lessons learned future concerns // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2007. — **62**. — P. 548–555.
88. *Sasaki T., Maier B., Bartke A., Scrabble H.* Progressive loss of SIRT1 with cell cycle withdrawal // *Aging Cell.* — 2006. — **5**. — P. 413–422.
89. *Schanen N. C.* Epigenetics of autism spectrum disorders // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — **15**. — P. 138–150.
90. *Schumacher A.* Aging epigenetics // *Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics.* — Amsterdam: Elsevier, 2010. — P. 405–422.
91. *Seligson D. B., Horvath S., Shi T.* et al. Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence // *Nature.* — 2005. — **435**. — P. 1262–1266.
92. *Sharma R., Nakamura A., Takahashi R.* et al. Carbonyl modification in rat liver histones: decrease with age and increase by dietary restriction // *Free Radic. Biol. Med.* — 2006. — **40**. — P. 1179–1184.
93. *Shiao Y. H., Crawford E. B., Anderson L. M.* et al. Allelespecific germ cell epimutation in the spacer promoter of the 45S ribosomal RNA gene after Cr(III) exposure // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — **205**. — P. 290–292.
94. *Silbergeld E. K., Waalkes M., Rice J. M.* Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action // *Am. J. Ind. Med.* — 2000. — **38**. — P. 316–323.
95. *Skinner M. K.* Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance // *BMC Med.* — 2014. — **12**. — P. 153.
96. *Steinke J. W., Rich S. S., Borish L.* Genetics of allergic disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — **121**. — P. 384–416.
97. *Stojanovich L., Marisavljevic D.* Stress as a trigger of autoimmune disease // *Autoimmun. Rev.* — 2008. — **7**. — P. 209–213.
98. *Strausbaugh S. D., Davis P. B.* Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology // *Clin. Chest. Med.* — 2007. — **28**. — P. 279–288.
99. *Suter C. M., Martin D. I., Ward R. L.* Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers // *Nat. Genet.* — 2004. — **36**. — P. 497–501.

100. *Takiguchi M., Achanzar W. E., Qu W.* et al. Effects of cadmium on DNA- (Cytosine-5) methyltransferase activity and DNA methylation status during cadmium-induced cellular transformation // *Exp. Cell Res.* — 2003. — **286**. — P. 355–365.
101. *Tao L., Wang W., Li L.* et al. DNA hypomethylation induced by drinking water disinfection by-products in mouse and rat kidney // *Toxicol. Sci.* — 2005. — **87**. — P. 344–352.
102. *Thompson C., Syddall H., Rodin I.* et al. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life // *Br. J. Psychiatry.* — 2001. — **179**. — P. 450–455.
103. *Tobi E. W., Lumey L. H., Talens R. P.* et al. DNA Methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — **18**. — P. 4046–4053.
104. *Tohgi H., Utsugisawa K., Nagane Y.* et al. Reduction with age in methylcytosine in the promoter region -224 approximately -101 of the amyloid precursor protein gene in autopsy human brain cortex // *Brain Res. Mol. Brain. Res.* — 1999. — **70**. — P. 288–292.
105. *Tra J., Kondo T., Lu Q.* et al. Infrequent occurrence of age-dependent changes in CpG island methylation as detected by restriction landmark genome scanning // *Mech. Ageing Dev.* — 2002. — **123**. — P. 1487–1503.
106. *Tzschentke B.* Attainment of thermoregulation as affected by environmental factors // *Poult. Sci.* — 2007. — **86**. — P. 1025–1036.
107. *Vaquero A., Scher M., Lee D.* et al. Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin // *Mol. Cell.* — 2004. — **16**. — P. 93–105.
108. *Valachovicova T., Slivova V., Bergman H.* et al. Soy isoflavones suppress invasiveness of breast cancer cells by the inhibition of NF-kappaB/AP-1-dependent and -independent pathways // *Int. J. Oncol.* — 2004. — **25**. — P. 1389–1395.
109. *Van Engeland M., Weijnenberg M. P., Roemen G. M.* et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer // *Cancer Res.* — 2003. — **63**. — P. 3133–3137.
110. *Veurink M., Koster M., Berg L. T.* The history of DES, lessons to be learned // *Pharm. World Sci.* — 2005. — **27**. — P. 139–143.
111. *Waalkes M. P., Liu J., Ward J. M., Diwan B. A.* Mechanisms underlying arsenic carcinogenesis: hypersensitivity of mice exposed to inorganic arsenic during gestation // *Toxicology.* — 2004. — **198**. — P. 31–38.
112. *Waalkes M. P., Ward J. M., Diwan B. A.* Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers // *Carcinogenesis.* — 2004. — **25**. — P. 133–141.
113. *Wang S. C., Oelze B., Schumacher A.* Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease // *PLoS ONE.* — 2008. — **3**. — P. 2698.
114. *Waterland R. A.* Epigenetic mechanisms affecting regulation of energy balance: many questions, few answers // *Annu. Rev. Nutr.* — 2014. — **34**. — P. 337–355.
115. *Waterland R. A., Garza C.* Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats // *J. Nutr.* — 2002. — **132**. — P. 357–364.
116. *Waterland R. A., Jirtle R. L.* Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation // *Mol. Cell. Biol.* — 2003. — **23**. — P. 5293–5300.

117. *Waterland R. A., Lin J. R., Smith C. A., Jirtle R. L.* Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — **15**. — P. 705–716.
118. *Wells J. C.* Adaptive variability in the duration of critical windows of plasticity: Implications for the programming of obesity // *Evol. Med. Public Health.* — 2014. — **1**. — P. 109–121.
119. *Willett W. C.* Balancing life-style and genomics research for disease prevention // *Science.* — 2002. — **2**. — P. 695–698.
120. *Wilson A. S., Power B. E., Molloy P. L.* DNA hypomethylation and human diseases // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — **1775**. — P. 138–162.
121. *Wilson V. L., Smith R. A., Ma S.* et al. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age // *J. Biol. Chem.* — 1987. — **262**. — P. 9948–9951.
122. *Wood C. E.* Development and programming of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis // *Clin Obstet Gynecol.* — 2013. — **56**, № 3. — P. 610–621.
123. *Wren J. D., Garner H. R.* Data-mining analysis suggests an epigenetic pathogenesis for type 2 diabetes // *J. Biomed. Biotechnol.* — 2005. — P. 104–112.
124. *Yenbutr P., Hilakivi-Clarke L., Passaniti A.* Hypomethylation of an exon I estrogen receptor CpG island in spontaneous and carcinogen-induced mammary tumorigenesis in the rat // *Mech. Ageing Dev.* — 1998. — **106**. — P. 93–102.
125. *Yeung F., Hoberg J. E., Ramsey C. S.* et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase // *EMBO J.* — 2004. — **23**. — P. 2369–2380.
126. *Yokomori N., Tawata M., Onaya T.* DNA demethylation during the differentiation of 3T3-L1 cells affects the expression of the mouse GLUT4 gene // *Diabetes.* — 1999. — **48**. — P. 685–690.
127. *Young L. E., Fernandes K., McEvoy T. G.* et al. Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture // *Nat. Genet.* — 2001. — **27**. — P. 153–154.
128. *Zawia N. H., Basha M. R.* Environmental risk factors and the developmental basis for Alzheimer's disease // *Rev. Neurosci.* — 2005. — **16**. — P. 325–337.
129. *Zhang D., Li S., Tan Q., Pang Z.* Twin-based DNA methylation analysis takes the center stage of studies of human complex diseases // *J. Genet. Genomics.* — 2012. — **39**. — P. 581–586.
130. *Zhu R., Li B. Z., Li H.* et al. Association of p16INK4A hypermethylation with hepatitis B virus X protein expression in the early stage of HBV-associated hepatocarcinogenesis // *Pathol. Int.* — 2007. — **57**. — P. 328–336.

Надійшла 12.09.2014

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ "ПРОГРАММИРОВАНИЕ" ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А. М. Вайсерман, Л. В. Мехова, В. П. Войтенко

Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

Рассмотрены экспериментальные и эпидемиологические доказательства того, что эпигенетические процессы могут в значительной степени определять особенности старения и склонность к возрастзависимым заболеваниям, в том числе

к раку, кардіоваскулярним і нейродегенеративним захворюванням, а також діабету 2 типу. Онтогенетическая пластичность в течение критических периодов развития приводит к долговременным изменениям в структуре и функциях разных органов и систем организма. Предполагается, что основным молекулярным механизмом "онтогенетического программирования" являются изменения, происходящие на эпигенетическом уровне (стойкие изменения экспрессии генов, не связанные с изменениями в последовательности ДНК, которая входит в их состав).

EPIGENETIC "PROGRAMMING" OF AGE-DEPENDENT DISEASES

A. M. Vaiserman, L. V. Mekhova, V. P. Voitenko

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Reviewed are experimental and epidemiologic data suggesting that epigenetic processes can largely determine the peculiarities of aging and susceptibility to age-dependent diseases, including cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases, as well as diabetes mellitus type 2. Ontogenetic plasticity during critical periods of development was found to lead to long-term changes in the structure and functions of different organs and systems of an organism. Changes at the epigenetic level (persistent changes in gene expression not related with changes in the underlying DNA sequence) are assumed to be the basic molecular mechanism of "developmental programming".

Відомості про авторів

Лабораторія епігенетики

О. М. Вайсерман — зав. лаб., д.м.н. (vaiserman@geront.kiev.ua)

Лабораторія математичного моделювання процесів старіння

В. П. Войтенко — зав. лаб., д.м.н., професор

Л. В. Мехова — н.с., к.м.н.