



УДК 575.113:57.042

DOI: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78322

АБАТУРОВ А.Е., МОРОЗ М.С.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ

1. Влияние диеты и обеспеченности микронутриентами матери на геномный импринтинг потомков

Резюме. В статье проведен анализ влияния рациона матери во время беременности на становление геномного импринтинга у плода. Показано, что изменения метилирования ДНК импринтированных генов, индуцированные нарушением обеспечения протеинами и микронутриентами, сопровождаются отклонениями физического развития и повышенным риском возникновения хронических воспалительных заболеваний, болезней сердечно-сосудистой системы, метаболического синдрома у ребенка в постнатальном периоде. Подчеркивается, что для предотвращения развития импринтинг-ассоциированной патологии у ребенка при формировании рациона беременных женщин особое внимание должно быть уделено достаточности содержания в их диете протеинов, фолиевой кислоты, метионина и витаминов группы В.

Ключевые слова: рацион матери, геномный импринтинг, дети.

Введение

В ряде современных научных исследований периода зачатия и внутриутробного периода жизни было установлено влияние особенностей питания, вредных привычек родителей (злоупотребление алкоголем, табакокурение), вспомогательных репродуктивных технологий на геномный импринтинг детей [27, 28]. В то же время установлено, что эпигенетические изменения, вызванные неблагоприятными экологическими и другими внешними факторами, могут индуцировать развитие различных заболеваний у человека [9, 14, 40].

В настоящее время представлены научные доказательства того, что характер питания и определенные ингредиенты продуктов питания матери могут индуцировать эпигенетические изменения генома плода, детерминирующие развитие необратимых изменений его фенотипа [30, 33, 42]. Влияние питания матери на функционирование эпигенетических механизмов ребенка носит неоднозначный характер. Так, некоторые ингредиенты одного продукта питания могут индуцировать благоприятные эпигенетические эффекты в организме плода, в то время как другие его компоненты могут вызывать эпигенетические девиации, обуславливающие изменения экспрессии генов, кото-

рые нарушают баланс физиологических процессов в организме ребенка. Особенности питания матери оказывают влияние как на процессы метилирования ДНК, модификации гистоновых белков, так и на активность экспрессии микроРНК организма плода (табл. 1).

Несколькими группами исследователей было установлено достоверное влияние особенностей питания матери во время беременности на геномный импринтинг потомков (табл. 2).

В нескольких экспериментальных исследованиях на животных и исследованиях человеческой популяции были представлены данные, свидетельствующие о наличии ассоциации нарушений питания матерей во время беременности с повышенным риском развития ишемической болезни, артериальной гипертензии, сахарного диабета II типа и ожирения у потомков в зрелом возрасте [5, 31, 49].

Адрес для переписки с авторами:
Абатуров Александр Евгеньевич
E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., Мороз М.С., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

Голод и низкокалорийная диета

Группа исследователей из Нидерландов и США под руководством Bastiaan T. Heijmans [43] провели изучение метилирования ДНК у лиц, родившихся от матерей, перенесших голод до и во время беременности в 1944–45 годах. Было установлено, что у данного контингента людей наблюдается изменение уровня метилирования импринтированных кластеров: снижение уровня метилирования дифференциально метилированной области (DMR) гена *IGF2* и увеличение статуса метилирования DMR генов *GNASAS*, *MEG3*. Авторы показали, что механизмы метилирования импринтированных генов наиболее чувствительны к влиянию голода в ближайший период, предшествующий зачатию ребенка. Представляет интерес и тот факт, что гиперметилирование региона гена *GNASAS* наблюдается исключительно у лиц мужского пола, матери которых переносили голод в конце беременности. Также у лиц, испытывавших во внутриутробном периоде нутритивный дефицит и родившихся с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР), наблюдаются подобные изменения метилирования ДНК региона импринтированных генов *IGF2* и *GNASAS* [44]. Снижение на 5 % уровня метилирования DMR гена *IGF2* приводит к повышению приблизительно в 32 раза уровня активности экспрессии гена *IGF2*.

Olivia Williams-Wyss и соавт. [47] установили, что нутритивный дефицит у самок овец в период,

предшествующий зачатию (снижение калорийности рациона на 70 % на протяжении 60 дней до зачатия), и в ранний предимплантационный период (снижение калорийности рациона на 70 % на протяжении 6 дней после зачатия) приводит к снижению уровня метилирования DMR и экспрессии генов импринтированных кластеров *Igf2/H19* и *Igf2r* в клетках коры надпочечников потомков. Степень гипометилирования DMR кластеров *Igf2/H19* и *Igf2r* и снижения экспрессии генов в клетках коры надпочечников потомков экспериментальных овец более выражена при многоплодной беременности, чем при одноплодной. Также дефицит экспрессии импринтированных генов сопровождается снижением экспрессии рецептора АКТГ. Таким образом, «нутритивная память» яйцеклетки определяется изменением метилирования и экспрессии импринтированных генов и играет существенную роль в определении функциональной активности надпочечников.

Низкокалорийное питание матери до зачатия и во время беременности связано с повышенным риском развития метаболического синдрома у потомков в зрелом возрасте, а развитие метаболического синдрома ассоциировано с нарушением метилирования импринтированного кластера *IGF2/H19* [19; 47]. Высокие уровни метилирования импринтированных генов *ABCA1*, *GNASAS* и *MEG3*, обусловленные нутритивным дефицитом матерей во время беременности, ассоциированы с риском развития

Таблица 1. Влияние особенностей диеты матери на эпигенетические механизмы ребенка [6]

| Макронутриенты | Ингредиенты продуктов питания | Эпигенетические механизмы | | |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------|
| | Особенности диеты | Метилирование ДНК | Модификация гистоновых белков | МикроРНК |
| Особенности диеты | Низкокалорийная диета | + | + | |
| | Высококалорийная диета | + | | |
| Протеины | Белководефицитная диета | + | + | + |
| Липиды | Жирная диета | + | + | + |
| | Жирные кислоты | + | | |
| | Холин | + | + | + |
| | Бетаин | + | | |
| Углеводы | Высокое содержание глюкозы | + | + | |
| | Бутират | + | + | |
| <i>Микронутриенты</i> | | | | |
| Витамины | Фолаты/метилдефицитная диета | + | + | + |
| | Витамин С | + | | |
| | Витамин А | + | + | + |
| | Биотин | | + | |
| | Витамин Е | + | + | |
| Микроэлементы | Цинк | + | | |
| | Медь | | | + |
| | Селен | + | | |

хронических воспалительных заболеваний и болезней сердечно-сосудистой системы [43].

Белковый дефицит

Учитывая, что аминокислоты (глицин, гистидин, метионин и серин) играют ключевую роль в обеспе-

чении метильной группой процессов метилирования ДНК [48], дефицит протеинов в диете матери может существенно сказываться на установлении импринта за счет нарушений С1-метаболизма. Продемонстрировано, что использование белководефицитной диеты сопровождается повышением уровня

Таблица 2. Влияние питания и микронутриентов, принимаемых женщинами или женскими особями животных во время беременности, на состояние импринтированных генов (материнской аллели) потомков

| Объект | Импринтированные гены, DMR | Измененные процессы | Исследованные ткани или клетки потомков | Авторы |
|--|---|---------------------------------------|---|--------|
| Голод, низкокалорийная диета | | | | |
| Человек | IGF2 | Метилирование ↓ | Периферическая кровь | [18] |
| | DMR | Метилирование ↓ | Периферическая кровь | |
| | INS-IGF2 | Метилирование ↓ | Периферическая кровь | [43] |
| | ABCA1, GNASAS, MEG3 | Метилирование ↑ | | |
| | IGF2/H19, INS | Метилирование ↓ | Периферическая кровь | [45] |
| Овца | Igf2, Igfr2 | Метилирование ↓ Экспрессия ↓ | Надпочечники | [47] |
| Белководефицитная диета | | | | |
| Крыса | ICR Igf2/H19 | Метилирование ↑ | Гепатоциты потомков самцов | [15] |
| Мышь | Cdkn1c (промоторная область) | Метилирование ↓ Экспрессия ↑ | Нейроны головного мозга | [46] |
| Фолаты | | | | |
| <i>Дотация фолатов в диету</i> | | | | |
| Человек | IGF2 | Метилирование ↑ | Пуповинная кровь | [17] |
| | PEG3 | Экспрессия ↓ | | |
| Человек | MEG3, MEG3-IG, PEG10, PLAGL1, PEG3, H19, IGF2, PEG1 | Метилирование ↓ ↑ | Эритроциты, пуповинная кровь | [20] |
| <i>Дефицит фолатов</i> | | | | |
| Мышь | DMR1 Igf2/H19 | Метилирование ↓ | Периферическая кровь, печень, почки | [35] |
| | Igf2/H19 | Экспрессия ↑ | | |
| <i>Дотация витамина B₂ в диету</i> | | | | |
| Человек | DMR PLAGL1 | Метилирование ↑ | Лимфоциты периферической крови | [2] |
| <i>Дотация витамина B₆ (пиридоксальфосфата)</i> | | | | |
| Человек | DMR MEG3 | Метилирование ↑ | Лимфоциты периферической крови | [34] |
| <i>Дотация витамина B₁₂</i> | | | | |
| Человек | IGF2 (промоторная область P3) | Метилирование ↓ | Пуповинная кровь | [3] |

концентрации серина, глицина, глутамина и гомоцистеина в сыворотке крови у самок крыс на ранних сроках беременности [26, 31, 38]. У женщин, находящихся на белководефицитной диете, в том числе и вегетарианской, наблюдается снижение концентрации транстриетина, витамина B_{12} и повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови [7, 21, 22]. Поскольку серин и глицин являются первичными донорами метильной группы, изменение их концентраций в сочетании с высоким уровнем гомоцистеина и дефицитом витамина B_{12} предопределяет нарушения C1-метаболизма на фоне ограничения белков в диете матери. Рестрикция протеинов в диете у крыс сопровождается повышением активности 3-фосфоглицератдегидрогеназы (3-phosphoglycerate dehydrogenase — PGDH), фосфосеринаминотрансферазы (phosphoserine aminotransferase — PSAT), глутаматцистеинлигазы (glutamate-cysteine ligase — GCL) и декарбоксилазы цистеинсульфиновой кислоты (cysteinesulfinic acid decarboxylase — CSAD) и снижением активности цистатионин-бета-синтазы (cystathionine beta synthase — CBS) и цистатионин-гамма-лиазы (cystathionine gamma lyase — CγL) (рис. 1) [24, 25]. Данные изменения активности ферментов обуславливают существенное повышение биосинтеза серина и уровня активности трансметилирования метионина в сочетании со снижением активности транссульфирования, что и обуславливает девиацию метилирования ДНК.

Необходимо отметить, что ограничение протеинов в питании матери индуцирует в гепатоцитах синтез важнейшего фактора ответа на белковый де-

фицит — фактора роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor 21 — FGF21), который функционирует как метаболический регулятор обмена глюкозы и липидов [36]. Фактор FGF21 обуславливает снижение активности сигнальных путей, ассоциированных с соматотропином и инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1), что ведет к задержке развития длины тела ребенка [12].

Белководефицитная диета (90 г казеина на 1 кг массы тела) самок крыс во время беременности приводит к гиперметилированию ДНК импринтинг-контролирующей области (ICR) импринтированного кластера *H19/Igf2* в связи с повышением активности ДНК-метилтрансфераз Dnmt1, Dnmt3a и метил-CpG-связывающего протеина 2 (Mbd2) в гепатоцитах мужского потомства [15]. Низкое содержание белка (8,5 %) в диете мышинных самок во время беременности и в период лактации ведет к двукратному снижению метилирования промотора гена *Cdkn1c* и семикратному повышению его экспрессии в дофаминергических нейронах головного мозга. Высокая активность экспрессии гена *Cdkn1c* сопровождается повышением в 6–8 раз уровня продукции дофамина [46].

Микронутриенты

Микронутриенты, участвующие в C1-метаболизме, являются критическими факторами, определяющими уровень синтеза нуклеиновых кислот и активность метилирования ДНК [41]. Система C1-метаболизма участвует в обеспечении метильной группой реакций метилирования ДНК и зависит от

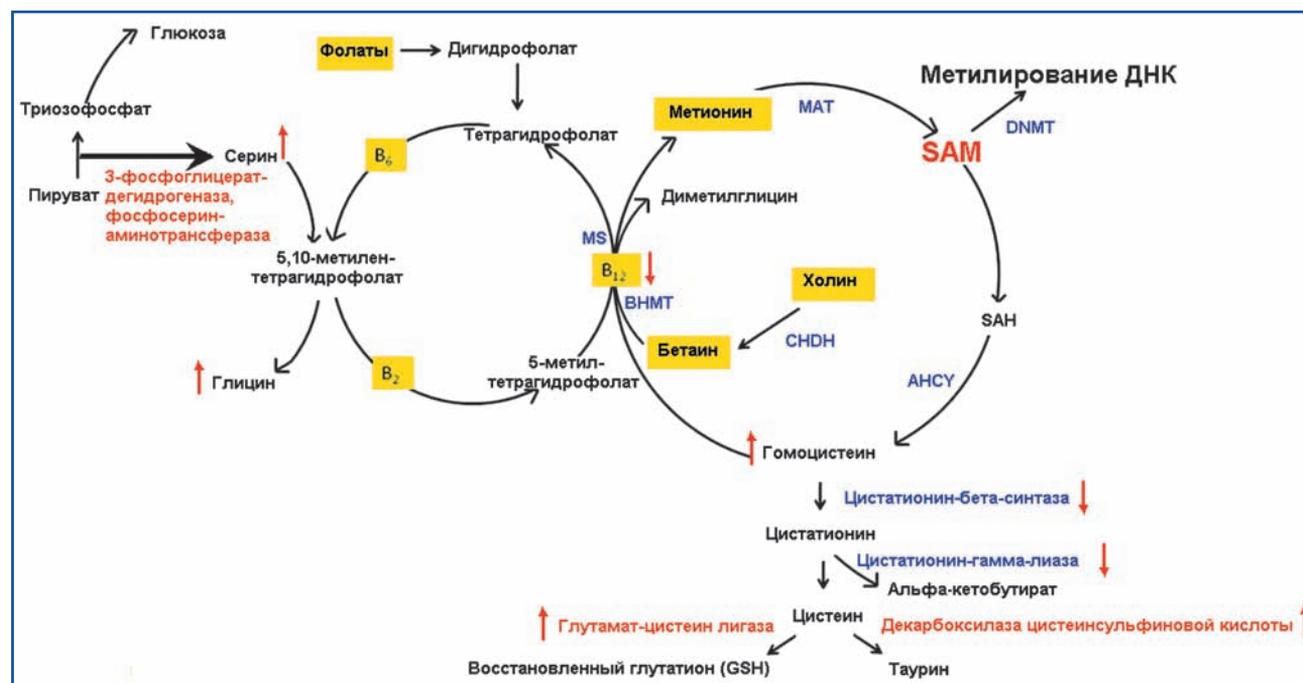


Рисунок 1. Влияние протеин-рестриktированного рациона питания на C1-метаболизм

Примечания: АНСУ — SAH-гидролаза; ВНМТ — бетаингомоцистеинметилтрансфераза; CHDH — холин-дегидрогеназа; DNMT — ДНК-метилтрансфераза; MAT — метионинаденозинтрансфераза; MS — метионинсинтетаза; SAH — S-аденозилгомоцистеин; SAM — S-аденозилметионин; ↑ — повышение содержания или активности; ↓ — снижение содержания или активности.

активности нескольких С1-ассоциированных ферментов и наличия таких микронутриентов, как фолаты, метионин, холин, витамины В₆ и В₁₂ [23].

Фолаты

Фолаты, как доноры метильной группы в процессе метилирования ДНК, являются наиболее изученными представителями микронутриентов. Фолиевая кислота (витамин В₉) является кофактором многочисленных биохимических реакций. Ключевая роль фолиевой кислоты в процессе закрытия нервной трубки на ранних сроках гестации (21–28-й день) является давно признанным фактом [4]. Назначение фолиевой кислоты беременным женщинам способствует снижению вероятности развития дефектов нервной трубки плода [39]. Уровень концентрации фолатов в периферической крови плода в несколько раз выше, чем в периферической крови матери, за счет их активного трансплацентарного транспорта. Назначение фолиевой кислоты, как правило, предопределяет повышение уровня метилирования ДНК, а ограничение содержания фолатов в диете, наоборот, сопровождается глобальным гипометилированием ДНК. Однако существующие в настоящее время противоречия в данных различных исследований, посвященных изучению метилирования ДНК в зависимости от обеспеченности организма фолатами, позволили констатировать, что влияние фолиевой кислоты на метилирование ДНК разных геномных кластеров носит неоднозначно прогнозируемый характер [1, 16].

Назначение женщинам фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сутки после 12-й недели беременности ассоциировано с гиперметилированием DMR гена *IGF2* и гипометилированием гена DMR *PEG3* в ДНК лейкоцитов пуповинной крови. Изменения метилирования ДНК лейкоцитов пуповинной крови коррелируют с дородовой концентрацией фолатов в эритроцитах беременных [17]. Cathrine Ноуо и соавт. [20] продемонстрировали, что уровень концентрации фолатов в эритроцитах материнской крови обратно пропорционален степени метилирования генов *MEG3*, *MEG3-IG*, *PEG3*, *PEG10*, *PLAGL1*, *H19* и прямо коррелирует со степенью метилирования генов *IGF2*, *PEG1* клеток пуповинной крови. Авторы считают, что результаты данного исследования являются подтверждением центральной роли фолатов в процессе конверсии метионина в S-аденозилметионин, являющийся донором метильных групп для механизмов метилирования ДНК. Также была отмечена положительная корреляционная связь между массой плаценты и уровнем метилирования ДНК кластера *IGF2/H19* неплацентарных клеток ребенка [32].

Установлено, что у потомков самок мышей, находившихся во время беременности на диете, рестриктивной по фолатам, отмечается гипометилирование ICR1 и гиперметилирование ICR2 импринтированного локуса *IGF2/H19* клеток крови, печени и почек [35].

Витамин В₂

Наиболее важными биологически активными формами витамина В₂, или рибофлавина, являются флавинаденидинуклеотид (ФАД) и флавинмононуклеотид (ФМН), которые участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, конверсии и утилизации ниацина, фолиевой кислоты и витамина В₆, а также в синтезе белков гема, синтазы оксида азота, P450 и протеинов, обеспечивающих функционирование электронной цепи [29].

Достаточное обеспечение витамином В₂ матери во время беременности сопровождается повышением статуса метилирования DMR импринтированного гена *PLAGL1* у ребенка. Salah Azzi и соавт. [2] полагают, что метилирование DMR гена *PLAGL1* способствует установлению контроля над скоростью прироста массы тела плода и ребенка. Не исключено, что протеин *PLAGL1* участвует в регуляции секреции инсулина в постнатальном периоде жизни.

Витамин В₆

Витамин В₆ включает в себя производные 3-гидрокси-2-метилпиридинов: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин, а также их 5'-фосфорилированные производные. Биоактивная форма пиридоксальфосфата участвует как кофактор в более чем 100 ферментативных реакциях. Пиридоксальфосфат играет важную роль в биосинтезе нуклеиновых кислот, нейротрансмиттеров, метаболизме аминокислот, гомоцистеина и цистатионина, метилировании ДНК [8, 13].

Витамин В₆ принимает непосредственное участие в С1-метаболизме, действуя как кофактор эпигенетических механизмов метилирования ДНК. E. Laugen McCullough и соавт. [34] продемонстрировали наличие ассоциации между уровнем обеспеченности пиридоксальфосфатом и степенью метилирования DMR гена *MEG3* хромосомы 14.

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ является фактором, необходимым для обеспечения роста и дифференцировки клеток, участвующих в процессе метилирования ДНК. Дефицит витамина В₁₂ приводит к ингибированию активности метионинсинтазы [10, 11]. Согласно результатам исследования, проведенного среди когорты беременных женщин в Бангалоре (Индия), низкие концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови матери связаны с повышенным риском задержки внутриутробного развития (ЗВУР) [37]. В процессе одновременного исследования уровня концентрации витамина В₁₂ и метилирования промоторной области гена *IGF2* Yue Ba и соавт. [3] обнаружили высокую степень корреляции метилирования промоторной области P3 гена *IGF2* в клетках крови матерей и пуповинной крови при высоких концентрациях витамина В₁₂ и промоторной области P2 гена *IGF2* в клетках крови матерей и пуповинной крови при концентрациях витамина В₁₂ ниже физиологи-

ческой нормы. Уровень метилирования промоторной области РЗ гена *IGF2* в пуповинной крови находится в обратно-пропорциональной зависимости от концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови матери.

Заключение

Таким образом, питание матери во время беременности обеспечивает процесс внутриутробного развития ребенка и предопределяет его будущее состояние здоровья в постнатальном периоде жизни не только как процесс обеспечения структурными компонентами и энергией организма ребенка, но и как фактор, влияющий на функционирование генома, в том числе и импринтированных генов. Девиации функционирования импринтированных генов, индуцированные нарушением обеспечения протеинами и микронутриентами, сопровождаются отклонениями в физическом развитии и риском развития в постнатальном периоде жизни хронических воспалительных заболеваний, болезней сердечно-сосудистой системы, метаболического синдрома у детей. При формировании рациона питания беременным женщинам для предотвращения развития импринтинг-ассоциированной патологии у ребенка особое внимание должно быть уделено достаточности содержания в их диете протеинов, фолиевой кислоты, метионина и витаминов группы В.

Список литературы

1. Anderson O.S., Sant K.E., Dolinoy D.C. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation // *J. Nutr. Biochem.* — 2012 Aug. — 23(8). — 853-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.03.003.
2. Azzi S. Degree of methylation of *ZAC1* (*PLAGL1*) is associated with prenatal and post-natal growth in healthy infants of the EDEN mother child cohort / S. Azzi, T.C. Sas, Y. Koudou et al. // *Epigenetics.* — 2014. — 9(3). — 338-45. doi: 10.4161/epi.27387.
3. Ba Y. Relationship of folate, vitamin В₁₂ and methylation of insulin-like growth factor-II in maternal and cord blood / Y. Ba, H. Yu, F. Liu et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2011 Apr. — 65(4). — 480-5. doi: 10.1038/ejcn.2010.294.
4. Bailey L.B. Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review / Bailey L.B., Stover P.J., McNulty H. et al. // *J. Nutr.* — 2015 Jul. — 145(7). — 1636S-1680S. doi: 10.3945/jn.114.206599.
5. Barker D.J. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: A longitudinal study / D.J. Barker, T. Forsen, J.G. Eriksson, C. Osmond // *J. Hypertens.* — 2002 Oct. — 20(10). — 1951-6. doi: 10.1097/00004872-200210000-00013.
6. Chango A., Pogribny I.P. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome // *Nutrients.* — 2015 Apr 14. — 7(4). — 2748-70. doi: 10.3390/nu7042748.
7. Choi S.H. Poor nutrition and alcohol consumption are related to high serum homocysteine level at post-stroke / S.H. Choi, S. Choi-Kwon, M.S. Kim, J.S. Kim // *Nutr. Res. Pract.* — 2015 Oct. — 9(5). — 503-10. doi: 10.4162/nrp.2015.9.5.503.
8. Dai Z., Koh W.P. B-vitamins and bone health a review of the current evidence // *Nutrients.* — 2015 May 7. — 7(5). — 3322-46. doi: 10.3390/nu7053322.
9. Fall C.H. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease // *Indian J. Pediatr.* — 2013 Mar. — 80 Suppl 1. — S13-20. doi: 10.1007/s12098-012-0834-5.
10. Finkelstein J.L., Layden A.J., Stover P.J. Vitamin В₁₂ and Perinatal Health // *Adv Nutr.* — 2015 Sep 15. — 6(5). — 552-63. doi: 10.3945/an.115.008201.
11. Fratoni V., Brandi M.L. B vitamins, homocysteine and bone health // *Nutrients.* — 2015 Mar 30. — 7(4). — 2176-92. doi: 10.3390/nu7042176.
12. Gat-Yablonski G., Phillip M. Nutritionally-induced catch-up growth // *Nutrients.* — 2015 Jan 14. — 7(1). — 517-51. doi: 10.3390/nu7010517.
13. Glier M.B., Green T.J., Devlin A.M. Methyl nutrients, DNA methylation, and cardiovascular disease // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2014 Jan. — 58(1). — 172-82. doi: 10.1002/mnfr.201200636.
14. Gluckman P.D. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease / P.D. Gluckman, M.A. Hanson, C. Cooper, K.L. Thornburg // *N. Engl. J. Med.* — 2008 Jul 3. — 359(1). — 61-73. doi: 10.1056/NEJMra0708473.
15. Gong L., Pan Y.X., Chen H. Gestational low protein diet in the rat mediates *IGF2* gene expression in male offspring via altered hepatic DNA methylation // *Epigenetics.* — 2010 Oct 1. — 5(7). — 619-26. doi: 10.4161/epi.5.7.12882.
16. Guéant J.L. Folate and fetal programming: a play in epigenomics? / J.L. Guéant, F. Namour, R.M. Guéant-Rodriguez, J.L. Daval // *Trends Endocrinol Metab.* — 2013 Jun. — 24(6). — 279-89. doi: 10.1016/j.tem.2013.01.010.
17. Haggarty P. Folate in pregnancy and imprinted gene and repeat element methylation in the offspring / P. Haggarty, G. Hoad, D.M. Campbell et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2013 Jan. — 97(1). — 94-9. doi: 10.3945/ajcn.112.042572.
18. Heijmans B.T. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans / B.T. Heijmans, E.W. Tobi, A.D. Stein et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2008 Nov 4. — 105(44). — 17046-9. doi: 10.1073/pnas.0806560105.
19. Hernandez-Valero M.A. Interplay between polymorphisms and methylation in the *H19/IGF2* gene region may contribute to obesity in mexican-american children M.A. Hernandez-Valero, J. Rother, I. Gorlov, M. Frazier, O. Gorlova // *J. Dev. Orig. Health Dis.* — 2013 Dec. — 4(6). — 499-506. doi: 10.1017/S204017441300041X.
20. Hoyo C. Erythrocyte folate concentrations, CpG methylation at genomically imprinted domains, and birth weight in a multiethnic newborn cohort / C. Hoyo, A.K. Daltveit, E. Iversen et al. // *Epigenetics.* — 2014 Aug. — 9(8). — 1120-30. doi: 10.4161/epi.29332.
21. Ingenbleek Y., Hardillier E., Jung L. Subclinical protein malnutrition is a determinant of hyperhomocysteinemia // *Nutrition.* — 2002 Jan. — 18(1). — 40-6. doi: 10.1016/S0899-9007(01)00783-3.
22. Ingenbleek Y., McCully K.S. Vegetarianism produces subclinical malnutrition, hyperhomocysteinemia and atherogenesis // *Nutrition.* — 2012 Feb. — 28(2). — 148-53. doi: 10.1016/j.nut.2011.04.009.
23. Ji Y. Nutritional epigenetics with a focus on amino acids: implications for the development and treatment of metabolic syndrome / Y. Ji, Z. Wu, Z. Dai et al. // *J. Nutr. Biochem.* — 2016 Jan. — 27. — 1-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.003.
24. Kalhan S.C. Metabolic and genomic response to dietary isocaloric protein restriction in the rat / S.C. Kalhan, S.O. Uppal, J.L. Moorman et al. // *J. Biol. Chem.* — 2011 Feb 18. — 286(7). — 5266-77. doi: 10.1074/jbc.M110.185991.
25. Kalhan S.C. One-carbon metabolism, fetal growth and long-term consequences // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* — 2013. — 74. — 127-38. doi: 10.1159/000348459.
26. Kalhan S.C., Marczewski S.E. Methionine, homocysteine, one carbon metabolism and fetal growth // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2012 Jun. — 13(2). — 109-19. doi: 10.1007/s11154-012-9215-7.
27. Kandi V., Vadakedath S. Effect of DNA Methylation in Various Diseases and the Probable Protective Role of Nutrition: A Mini-Review // *Cureus.* — 2015 Aug 24. — 7(8). — e309. doi: 10.7759/cureus.309.
28. Kappil M., Lamberini L., Chen J. Environmental Influences on Genomic Imprinting // *Curr Environ Health Rep.* — 2015 Jun. — 2(2). — 155-62. doi: 10.1007/s40572-015-0046-z.
29. Kennedy D.O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy-A Review // *Nutrients.* — 2016 Jan 27. — 8(2). pii. — E68. doi: 10.3390/nu8020068.
30. Lecoutre S., Breton C. Maternal nutritional manipulations program adipose tissue dysfunction in offspring // *Front Physiol.* — 2015 May 13. — 6. — 158. doi: 10.3389/fphys.2015.00158.
31. Lee H.S. Impact of Maternal Diet on the Epigenome during In Utero Life and the Developmental Programming of Diseases in Child-

hood and Adulthood // *Nutrients*. — 2015 Nov 17. — 7(11). — 9492-507. doi: 10.3390/nu7115467.

32. Loke Y.J. Association of maternal and nutrient supply line factors with DNA methylation at the imprinted IGF2/H19 locus in multiple tissues of newborn twins / Y.J. Loke, J.C. Galati, R. Morley et al. // *Epi-genetics*. — 2013 Oct. — 8(10). — 1069-79. doi: 10.4161/epi.25908.

33. Masuyama H., Hiramatsu Y. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression // *Endocrinology*. — 2012 Jun. — 153(6). — 2823-30. doi: 10.1210/en.2011-2161.

34. McCullough L.E. Maternal B vitamins: effects on offspring weight and DNA methylation at genomically imprinted domains / L.E. McCullough, E.E. Miller, M.A. Mendez et al. // *Clin Epigenetics*. — 2016 Jan 22. — 8. — 8. doi: 10.1186/s13148-016-0174-9.

35. McKay J.A. Blood as a surrogate marker for tissue-specific DNA methylation and changes due to folate depletion in post-partum female mice / J.A. McKay, L. Xie, S. Harris et al. // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2011 Jul. — 55(7). — 1026-35. doi: 10.1002/mnfr.201100008.

36. Morrison C.D., Laeger T. Protein-dependent regulation of feeding and metabolism // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2015 May. — 26(5). — 256-62. doi: 10.1016/j.tem.2015.02.008.

37. Muthayya S. Low maternal vitamin B₁₂ status is associated with intrauterine growth retardation in urban South Indians / S. Muthayya, A.V. Kurpad, C.P. Duggan et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2006 Jun. — 60(6). — 791-801. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602383.

38. Parimi P.S., Cripe-Mamie C., Kalhan S.C. Metabolic responses to protein restriction during pregnancy in rat and translation initiation factors in the mother and fetus // *Pediatr. Res.* — 2004 Sep. — 56(3). — 423-31. doi: 10.1203/01.PDR.0000136277.10365.84.

39. Satih M.A., Murshid W.R., Seidahmed M.Z. Epidemiology, prenatal management, and prevention of neural tube defects // *Saudi Med. J.* — 2014 Dec. — 35 Suppl. 1. — S15-28. PMID. — 25551106.

40. Sliker R.C. DNA Methylation Landscapes of Human Fetal Development / R.C. Sliker, M.S. Roost, L. van Iperen et al. // *PLoS Genet.* — 2015 Oct 22. — 11(10). — e1005583. doi: 10.1371/journal.pgen.1005583.

41. Solé-Navais P. Early pregnancy B vitamin status, one carbon metabolism, pregnancy outcome and child development / P. Solé-Navais, P. Cavallé-Busquets, J.D. Fernandez-Ballart, M.M. Murphy // *Biochimie*. — 2015 Dec 15. pii. — S0300-9084(15)00414-9. doi: 10.1016/j.biochi.2015.12.003.

42. Thornburg K.L. In utero life and epigenetic predisposition for disease / K.L. Thornburg, J. Shannon, P. Thuillier, M.S. Turker // *Adv. Genet.* — 2010. — 71. — 57-78. doi: 10.1016/B978-0-12-380864-6.00003-1.

43. Tobi E.W. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific / E.W. Tobi, L.H. Lumey, R.P. Talens et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2009 Nov 1. — 18(21). — 4046-53. doi: 10.1093/hmg/ddp353.

44. Tobi E.W. DNA methylation of IGF2, GNASAS, INSIGF and LEP and being born small for gestational age / E.W. Tobi, B.T. Heijmans, D. Kremer et al. // *Epigenetics*. — 2011 Feb. — 6(2). — 171-6. doi: 10.4161/epi.6.2.13516.

45. Tobi E.W. Prenatal famine and genetic variation are independently and additively associated with DNA methylation at regulatory loci within IGF2/H19 / E.W. Tobi, P.E. Slagboom, J. van Dongen et al. // *PLoS One*. — 2012. — 7(5). — e37933. doi: 10.1371/journal.pone.0037933.

46. Vucetic Z. Early life protein restriction alters dopamine circuitry / Z. Vucetic, K. Totoki, H. Schoch et al. // *Neuroscience*. 2010 Jun 30. — 168(2). — 359-70. doi: 10.1016/j.neuroscience. — 2010.04.010.

47. Williams-Wyss O. Embryo number and periconceptional undernutrition in the sheep have differential effects on adrenal epigenotype, growth, and development / O. Williams-Wyss, S. Zhang, S.M. MacLaughlin et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2014 Jul 15. — 307(2). — E141-50. doi: 10.1152/ajpendo.00051.2012.

48. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition // *Amino Acids*. — 2009 May. — 37(1). — 1-17. doi: 10.1007/s00726-009-0269-0.

49. Zheng S., Rollet M., Pan Y.X. Maternal protein restriction during pregnancy induces CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP β) expression through the regulation of histone modification at its promoter region in female offspring rat skeletal muscle // *Epigenetics*. — 2011 Feb. — 6(2). — 161-70. doi: 10.4161/epi.6.2.13472.

Получено 08.08.16 ■

Абатуров О.Є., Мороз М.С.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА ГЕНОМНИЙ ІМПРИНТИНГ

1. Вплив дієти і забезпеченості мікронутрієнтами матері на геномний імпринтинг нащадків

Резюме. У статті проведено аналіз впливу раціону матері під час вагітності на становлення геномного імпринтингу плода. Показано, що зміни метилювання ДНК імпринтованих генів, індуковані порушенням забезпечення протеїнами і мікронутрієнтами, супроводжуються відхиленнями фізичного розвитку і підвищеним ризиком розвитку хронічних запальних захворювань, хвороб серцево-судинної

системи, метаболічного синдрому в дитини в постнатальному періоді життя. Підкреслюється, що для запобігання розвитку імпринтинг-асоційованої патології у дитини при формуванні раціону вагітних жінок особлива увага повинна бути приділена достатності вмісту в їх дієті протеїнів, фолієвої кислоти, метіоніну й вітамінів групи В.

Ключові слова: раціон матері, геномний імпринтинг, діти.

Abaturov A.Ye., Moroz M.S.

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

INFLUENCE EXOGENOUS FACTORS ON GENOMIC IMPRINTING

1. Effect of Nutrition and Provision of Micronutrients in Mother on Genomic Imprinting Descendants

Summary. The article analyzes the impact of maternal nutrition during pregnancy on the forming of genomic imprinting in the fetus. It was shown that changes in DNA methylation of imprinted genes, induced by infringement of providing protein and micronutrients, are accompanied by abnormalities of physical development and increased risk of chronic inflammatory diseases, diseases of the cardiovascular system, the metabolic

syndrome in the child's postnatal life. It is emphasized that in order to prevent the development of imprinting-associated disease in a child special attention should be paid to the adequate content of protein, folic acid, methionine and group B vitamins in diet of pregnant women while forming their diet.

Key words: maternal nutrition, genomic imprinting, children.