

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2011 г. А. М. Вайсерман, В. П. Войтенко, Л. В. Мехова

ГУ “Институт геронтологии” АМН Украины 04114 Киев, ул. Вышгородская, д. 67

E-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

Поступила в редакцию 18.01.10 г.

Окончательный вариант получен 11.04.10 г.

В большом количестве исследований показано, что организм наиболее чувствителен к различным воздействиям на протяжении периода пре- и постнатального развития. Эти воздействия приводят к тому, что изменения на протяжении критических периодов созревания, связанные с онтогенетической пластичностью, приводят к перманентным изменениям в структуре и функции определенных органов и систем организма. Предполагается, что основным молекулярным механизмом “онтогенетического программирования” являются изменения, происходящие на эпигенетическом уровне (включающие изменения в генетической экспрессии, которые возникают без изменений в структуре ДНК). В обзоре рассмотрены экспериментальные и эпидемиологические доказательства того, что эпигенетические процессы играют важную роль также на поздних этапах жизни и могут в значительной степени определять особенности старения и предрасположенность к возраст-зависимым заболеваниям, в том числе раку, кардиоваскулярным и нейродегенеративным заболеваниям, а также диабету 2 типа.

Ключевые слова: возраст-зависимые заболевания, программирование, старение, эпигенетические модификации.

До недавнего времени предполагалось, что риск возникновения тех или иных возраст-зависимых заболеваний зависит от генетической предрасположенности и средовых факторов, являющихся триггерами патологических процессов (включая доступность пищевых ресурсов, инфекции, физическую активность, социальное поведение и др.). Доминировало мнение, что на генетическом уровне предрасположенность к заболеваниям зависит от изменений линейной структуры ДНК в результате мутаций (делеций, тамдемных дупликаций, амплификаций генов и т.д.), приводящих к искажению регуляции экспрессии генов (Kroll, 2004; Liu, Freedman, 2005; Moore, 2005; Scher, Sawyers, 2005; Tusie, 2005; Soussi et al., 2006; Garg, 2006). Генетическая эпидемиология и сейчас является ключевым компонентом эпидемиологической парадигмы (Khoury, 1997, 2003; Burke, Press, 2006). Известно, что развитие многих заболеваний, например, муковисцидоза (цистического фиброза), практически полностью зависит от единичной генетической мутации (Strausbaugh, Davis, 2007).

В то же время, риск возникновения многих заболеваний не может быть сведен только к определенным генетическим детерминантам. В некоторых случаях воздействие тех или иных средовых факторов приводит к увеличению темпа мутирования, числа генетических повреждений и, вследствие это-

го, к возникновению определенных заболеваний (Smith et al., 1998; Ha et al., 2002; Jones et al., 2002; Meng et al., 2005). Средовые факторы могут также влиять на генетическую экспрессию, не влияя на последовательность нуклеотидных оснований, входящих в состав ДНК (т.е., индуцируя определенные эпигенетические изменения). К эпигенетическим модификациям относят митотически (иногда — и мейотически) наследуемые изменения, не изменяющие последовательности нуклеотидов в составе ДНК. В отличие от первичной структуры ДНК организма, которая окончательно фиксируется в процессе оплодотворения и в дальнейшем может изменяться только за счет мутаций, эпигенетические метки достаточно динамичны, крайне чувствительны к различным средовым влияниям и могут изменяться на протяжении всей жизни (Fraga et al., 2005a, b; Fraga et al., 2007; Fraga, Esteller, 2007; Vjornsson et al., 2008;). Индуцированные средовыми воздействиями эпигенетические изменения ДНК могут быть адаптивными, обуславливающими лучшее функционирование организма в изменяющемся окружении (Gravina, Vijn, 2009), но могут также являться причиной различных заболеваний (Jiang et al., 2004; Godfrey et al., 2007; Dolinoy et al., 2007b; Foley et al., 2009; Szyf, 2009).

Существенный вклад в рассматриваемую проблему внес английский исследователь Конрад Уол-

дингтон, автор ряда концепций зародышевого развития (Уоддингтон, 1947, 1964). Ему же принадлежит термин “эпигенетика”, введенный в 40-х годах XX столетия для описания изменений экспрессии генов в ходе развития. Уоддингтон подвергал куколок дрозофил тепловому шоку и наблюдал изменение паттернов жилкования крыльев у взрослых мух (Waddington, 1957). Измененные фенотипы воспроизводились в популяции на протяжении долгого времени после устранения индуцировавшего их стимула. Это дало возможность предположить, что воздействие определенного средового фактора на протяжении критических периодов развития может продуцировать фенотипические изменения, которые сохраняются на протяжении всей жизни и даже могут переходить в последующие поколения. Уоддингтон назвал этот феномен “генетической ассимиляцией”. В современной литературе чаще используют термин “эпигенетика”. Предметом эпигенетики является изучение митотически (а иногда и мейотически) наследуемых изменений в генетической экспрессии, которые возникают без изменений в последовательности нуклеотидных оснований входящей в состав генов ДНК.

Эпигенетику можно определить как процесс взаимодействия генотипа организма со средой при формировании фенотипа. Она изучает механизмы, при помощи которых на основе генетической информации, заключенной в одной клетке (зиготе) за счет различной экспрессии генов в различных типах клеток может осуществляться развитие многоклеточного организма, состоящего из дифференцированных клеток (Akhtar, Cavalli, 2005). Нужно отметить, что многие исследователи до сих пор относятся к эпигенетике скептически, поскольку в ее рамках допускается вероятность негеномного наследования в качестве адаптивного ответа на средовые изменения, что противоречит доминирующей в настоящее время геноцентрической парадигме (Jaenisch, Bird, 2003; Godfrey et al., 2007).

Механизмы эпигенетического регулирования

Изучение эпигенетических механизмов — достаточно активно развивающаяся в последние годы область научных исследований. Основными механизмами эпигенетического контроля считаются метилирование ДНК, ремоделирование хроматина, регуляция на уровне РНК (в частности, РНК-интерференция), прионизация белков и инактивация X-хромосом (Morris, 2005; Cheung, Lau, 2005; Esteller, 2005).

Наиболее хорошо изученным к настоящему времени эпигенетическим механизмом является метилирование цитозинового основания ДНК (Holliday, 1989; Ванюшин, 2006). Начало интенсивным исследованиям роли метилирования в регуляции генетической экспрессии, в том числе при старении, было положено еще в 70-е годы прошлого века пионер-

скими работами Ванюшина Б.Ф. и Бердышева Г.Д. с соавт. (Ванюшин, 1974; Ванюшин и др., 1974, 1979, 1980; Ванюшин, Бердышев, 1977; Vanyushin et al., 1970). Процесс метилирования ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца (Bird, 2007; Chandler, 2007). Метилирование ДНК, в основном, присуще эукариотам. У человека метилировано около 1% геномной ДНК. За процесс метилирования ДНК отвечают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами 1, 3а и 3б (DNMT1, DNMT3а и DNMT3b, соответственно). Предполагается, что DNMT3а и DNMT3b — это *de novo* метилтрансферазы, которые осуществляют формирование паттерна метилирования ДНК на ранних стадиях развития, а DNMT1 осуществляет метилирование ДНК на более поздних этапах жизни организма. Функция метилирования заключается в активации/инактивации гена. Метилирование приводит к подавлению активности гена, а деметилирование — к его активации. Показано, что даже незначительные изменения в уровне метилирования ДНК могут существенно изменять уровень генетической экспрессии (Boyes, Bird, 1992; Hsieh, 1994). Как отмечал в 1989 году Р. Холлидей, метильная группа выполняет роль “предохранителя”. Чем меньше метильных групп — тем более клетка дифференцирована. Чем выше степень метилирования ДНК, тем ниже степень дифференцировки, тем клетка моложе (Holliday, 1989). Классическим примером деметилирования, широко упоминаемым в литературе, является онтогенез некоторых видов лососевых рыб. Практически мгновенное старение рыб этого вида непосредственно после нереста сопровождается массивным деметилированием ДНК.

Другим достаточно хорошо изученным эпигенетическим механизмом является модификация гистонов. Одними из наиболее изученных являются пост-трансляционные модификации N-концевых хвостиков гистонов путем их ацетилирования. Сниженная аффинитивность (сродство) ацетилированных гистонов с ДНК приводит к разрыхлению структуры хроматина и, соответственно, к увеличению транскрипционной активности генов. Напротив, деацетилирование гистонов связано со снижением транскрипционной активности и гетерохроматизацией. Модификация гистонов и метилирование ДНК совместно определяют особенности упаковки хроматина, от которой, в свою очередь, зависит то, какие гены или наборы генов транскрибируются. Однако, до сих пор не выяснено, влияют ли средовые факторы на “гистоновый код” и на метилирование ДНК сходным образом.

В последнее время большое внимание привлечено к изучению роли в процессах регуляции генетической активности малых интерферирующих РНК (si-RNA) (Verdel et al., 2004; Matzke, Birchler, 2005). Интерферирующие РНК могут изменять стабиль-

ность и трансляцию мРНК путем моделирования функций полисом и структуры хроматина.

Эпигенетика и развитие

Метилирование является очень динамичным процессом, особенно на протяжении раннего эмбриогенеза. Процессы, связанные с метилированием, определяют инактивацию X-хромосом, геномный импринтинг и клеточную дифференцировку. Механизмы глобального эпигенетического перепрограммирования генома клетки в ходе клеточного цикла хорошо изучены в экспериментальных исследованиях, осуществленных на клеточных культурах (Brown et al., 2007; Kangaspeska et al., 2008; Metivier et al., 2008). Во время индивидуального развития млекопитающих первоначально метилированные геномы сперматозоидов и яйцеклеток уже к началу восьмиклеточной стадии бластоцитов подвергаются глобальному деметилированию. На стадии имплантации эмбриона паттерны метилирования восстанавливаются *de novo*. На протяжении жизни взрослого организма паттерны метилирования специфичны для каждого типа клеток и тканей. Показано, однако, что изменения метилирования ДНК могут происходить даже в полностью дифференцированных постмитотических клетках. Например, в нейронах были выявлены модификации метилирования ДНК, связанные с напряженной мозговой деятельностью (обучением, запоминанием и т.д.) (Marti-powich et al., 2003). Искажение этих паттернов во взрослой жизни связано со старением и развитием заболеваний (Monk et al., 1987; Kafri et al., 1992; Issa, 2000).

В большом количестве работ получены подтверждения того, что индуцированные воздействием определенных средовых стимулов эпигенетические изменения являются наследуемыми. Эпигенетические метки могут переноситься не только в дочерние клетки в ходе соматических делений (Bird, 2007), но в некоторых случаях, они сохраняются в ходе эпигенетического ремоделирования в процессе гаметогенеза и раннего эмбриогенеза и могут быть перенесены от предков к потомкам (Chong, Whitelaw, 2004; Saze, 2008; Johannes et al., 2009). Этот процесс был неоднократно продемонстрирован в экспериментальных исследованиях, но существуют также доказательства перенесения эпигенетических маркеров в следующие поколения и для человека (Suter, 2004). Таким образом, эпигенетические модификации могут наследоваться как в ходе митотических, так и мейотических делений (Rakyan et al., 2002; Rakyan et al., 2003; Anway et al., 2005).

Прогностический адаптивный ответ

Большинство систем человеческого организма начинают развиваться вскоре после начала беременности и полностью созревают только через недели,

месяцы или даже годы после рождения. Организм наиболее чувствителен к внешним воздействиям (включая гипоксию, повышенный или пониженный уровень материнской заботы, инфекции, гормональное воздействие, влияние химических препаратов и токсинов) на протяжении относительно долгого процесса внутриутробного развития и периодов постнатального и (вероятно) препубертатного созревания. Эти воздействия приводят к тому, что изменения на протяжении критических периодов созревания, связанные с онтогенетической пластичностью, приводят к перманентным изменениям в структуре и функции определенных органов и систем организма (Bateson et al., 2004; Godfrey et al., 2007; Gluckman, Hanson, 2004a; Delcuve et al., 2009; Waterland, 2009).

Этот процесс “онтогенетического программирования” или “импринтинга” (Barker et al., 1993; Gluckman, Hanson, 2004; Godfrey et al., 2007) является адаптивным, поскольку позволяет осуществлять подготовку организма к ожидающим его в будущем средовым условиям (Jaenisch, Bird, 2003; Bateson et al., 2004; Godfrey et al., 2007; Dolinoy et al., 2007b; Gluckman, Hanson, 2007). Глюкман и Хансон назвали подобный вид адаптации “прогностическим адаптивным ответом” (predictive adaptive response – PAR) (Gluckman, Hanson, 2004a, b). В соответствии с концепцией PAR, если условия обитания до и после рождения совпадают, его реализация приводит к увеличению приспособленности организма. Если же эти условия отличаются (прогноз оказывается неверным), это может впоследствии приводить к возникновению различных патологий (Gluckman, Hanson, 2004a, b; Wells, 2007). Так, если внутриутробное развитие людей происходит при качественно или количественно неполноценном питании, они рождаются со сниженным весом и измененным обменом веществ. Люди с подобным “запасливым” (thrifty) типом метаболизма лучше выживают в условиях голодания, однако в условиях полноценного питания быстро набирают вес и впоследствии склонны к различным проявлениям метаболического синдрома (Hales, Barker, 2001; Bateson et al., 2004). Последний сценарий в наши дни становится все более распространенным, поскольку изменения стиля жизни, произошедшие в последние годы, часто находятся в конфликте с программируемыми на протяжении раннего развития прогностическими адаптивными изменениями.

Многие авторы считают, что основным молекулярным механизмом прогностического адаптивного ответа являются изменения, происходящие на эпигенетическом уровне. Так, Тшентке с соавт. обнаружили, что, если яйца домашних птиц во время инкубации подвергать температурному стрессу, вылупляющиеся птицы демонстрируют на протяжении всей последующей жизни изменения в термосенситивности нейронов гипоталамуса. Авторы связывают эти изменения с возникновением у стрессирован-

ных птиц эпигенетической температурной адаптации (Tzschentke, Plagemann, 2006; Tzschentke, 2007).

В жизнь современного человека все больше входят синтетические химикаты и искусственные репродуктивные технологии, которые могут индуцировать онтогенетическое программирование с непредсказуемыми результатами на поздних этапах жизни. Вполне возможно, что эти факторы в значительной степени объясняют эпидемический характер распространения различных хронических патологий, наблюдающийся в последние десятилетия. Понимание того, каким образом средовые факторы влияют на эпигенетические процессы, приводя к онтогенетическому программированию, может обеспечить новые подходы к ранней диагностике, предупреждению и лечению этих заболеваний.

Эпигеном и старение

В последние годы накоплено много доказательств того, что эпигенетические процессы играют важную роль на поздних этапах жизни, в частности, при старении происходят широкомасштабные изменения паттернов метилирования (Gravina, Vijg, 2009). Предполагается, что эти процессы находятся под генетическим контролем (Vjornsson et al., 2008). Обычно наибольшее количество метилированных цитозинового оснований наблюдается в ДНК, изолированной из эмбрионов или новорожденных животных, и это количество постепенно уменьшается с возрастом (Richardson, 2003). Ассоциированное с возрастом снижение уровня метилирования ДНК обнаружено в культивируемых лимфоцитах мышей, хомячков и людей (Wilson, Jones, 1983; Singhal et al., 1987; Wilson et al., 1987). Оно имеет систематический характер, но может быть ткане- и геноспецифичным (Richardson, 2002; Zhang et al., 2002; Richardson, 2003; Siegmund et al., 2007). Например, Тра с соавт. (Tra et al., 2002) при сопоставлении более чем 2000 локусов в Т-лимфоцитах, изолированных из периферической крови новорожденных, а также людей среднего и старшего возраста, выявили, что 23 из этих локусов с возрастом подвергаются гиперметилированию и 6 — гипометилированию, причем сходные изменения характера метилирования выявлены и в других тканях: поджелудочной железе, легких и пищевом тракте. Процесс возрастного деметилирования может быть ускорен при определенных патологических условиях, в частности при различных возраст-зависимых заболеваниях человека, таких, как рак и болезни иммунной системы (Issa, 2000; Liu et al., 2003; Schumacher, 2010). Выраженные эпигенетические искажения выявлены у больных прогерией Хатчинсона-Гилфорда (Scaffidi, Misteli, 2005).

Предполагается, что деметилирование с возрастом приводит к хромосомным перестройкам за счет активации мобильных генетических элементов (МГЭ), которые обычно подавляются при помощи метилирования ДНК (Barbot et al., 2002; Bennett-

Baker et al., 2003). Систематическое снижение с возрастом уровня метилирования может, по крайней мере, отчасти, быть причиной возникновения многих комплексных заболеваний, которые нельзя объяснить с помощью классических генетических воззрений (Petronis, 2001; Wang et al., 2008). Еще одним процессом, происходящим в онтогенезе параллельно с деметилированием и влияющим на процессы эпигенетического регулирования, является конденсация хроматина (гетерохроматинизация), приводящая к снижению с возрастом генетической активности (Лежава, 1980, 2001; Sharma et al., 2006). В ряде работ возраст-зависимые эпигенетические изменения были продемонстрированы также в половых клетках; направление этих изменений, по всей видимости, является ген-специфичным (Flanagan et al., 2006).

Близнецовые исследования

Изменения эпигенетического профиля с возрастом были изучены во многих работах, осуществленных на близнецах. Как известно, монозиготные близнецы являются генетически идентичными, в то время как дизиготные имеют приблизительно 50% одинаковых генов. Степень конкордантности у монозиготных близнецов в отношении всех сложных заболеваний является меньшей, нежели 100%, но существенно большей в сравнении с дизиготными близнецами (Schumacher, Petronis, 2006). На модели монозиготных близнецов было продемонстрировано, что в ходе старения возникает “эпигенетический дрейф” на уровне как метилирования ДНК, так и модификации гистонов, который приводит к нарастающим с возрастом фенотипическим различиям (Fraga et al., 2005a; Kristiansen et al., 2005; Kaminsky et al., 2009; Schumacher, 2010). Обычно подобные исследования осуществляют при помощи метода микроаррей (microarray), позволяющего определять паттерны метилирования ДНК (Schumacher et al., 2006). В получившей широкую известность работе Фрага с соавт. (Fraga et al., 2005a) изучены возрастные изменения метилирования ДНК и ацетилирования гистонов у монозиготных близнецов разного возраста. Эпигенетические различия на ранних этапах жизни у них практически отсутствовали, что свидетельствует о том, что монозиготные близнецы при рождении являются не только генетически, но и эпигенетически идентичными. Однако с возрастом внутрипарные различия в паттернах метилирования ДНК увеличивались и оказывались тем большими, чем большим являлся возраст близнецов (Fraga et al., 2005a). Примечательно, что степень эпигенетических расхождений между близнецами зависела от различий в условиях их жизни (среды обитания, стиля жизни и т.д.). Недостатком этих близнецовых исследований является то, что паттерны метилирования сопоставляли у разных людей (т.е., исследование было поперечным). В недавней работе Бьорнссон с

соавт. (Vjornsson et al., 2008) осуществили лонгитудинальное наблюдение паттернов метилирования ДНК у одних и тех же людей (не близнецов) на протяжении многих лет их жизни. Исследование было осуществлено на двух популяциях: Исландии и штата Юта (США). Глобальные изменения метилирования были выявлены на протяжении 11–16-летнего промежутка времени у приблизительно 20% обследованных людей, причем в популяции штата Юта эти изменения демонстрировали явную семейную кластеризацию, проявляющуюся как в увеличении, так и в снижении уровня метилирования определенных генов, хотя более выраженной была тенденция к возрастному гипометилированию. Авторы высказали предположение, что подобная семейная кластеризация может свидетельствовать о различиях в генетических локусах, вовлеченных в регуляцию метилирования ДНК. Эти данные очень важны для понимания потенциальных механизмов, при помощи которых те или иные средовые факторы могут влиять на возраст-зависимые паттерны генетической экспрессии (Poulsen et al., 2007).

Гипотеза эпигенетического дрейфа

Эпигеном является высоко динамичной, но, в то же время, и жестко контролируемой структурой. Потеря контроля над эпигеномом с возрастом может быть одной из главных причин старения и возникновения возрастзависимых заболеваний. Недавно Акселем Шумахером предложена новая эволюционная эпигенетическая гипотеза старения (“гипотеза эпигенетического дрейфа”), предлагающая теоретический базис для объяснения многих возрастных феноменов, которые не могут быть объяснены при помощи классических представлений о природе старения (Schumacher, 2010). В соответствии с этой гипотезой предполагается, что старение является следствием прогрессивного накопления эпигенетических повреждений вследствие ограниченной мощности репарационной системы. Возраст-зависимый эпигенетический дрейф является естественным феноменом, проявляющимся у всех здоровых индивидов, но с возрастом он может становиться неблагоприятным для жизнедеятельности, приводя к развитию комплексных заболеваний. Эпигенетический дрейф был выявлен в тканях здоровых людей, но в тканях, полученных от пациентов с болезнью Альцгеймера, он оказался существенно более выраженным (Fraga et al., 2005; Wang et al., 2008).

А. Шумахер высказал предположение, что, в то время как темп накопления генетических мутаций увеличивается с возрастом линейно, уровень накопления эпимутаций после того, как достигнут определенный порог клеточной эпигенетической дерегуляции, увеличивается экспоненциально. Достигая порога, эти изменения вследствие “резонансного эффекта” могут нарушать генетический и эпигене-

тический гомеостаз, приводя, таким образом, к значительно более быстрому эпигенетическому дрейфу. Его темп может определяться не только единичными изменениями в геноме, но также может зависеть от общегеномных системных механизмов.

Можно предположить, что те или иные средовые влияния могут приводить к возникновению длительно сохраняющихся “эпигенетических отпечатков”, особенно в постмитотических клетках (нейронах и т.д.). Эти отпечатки могут оказываться вредными для организма даже по прошествии многих лет после воздействия. Например, выявлено, что влияние на крыс в период их развития металлов-ксенобиотиков, в частности свинца, приводит к отсроченной свехэкспрессии гена APP, который играет критическую роль в развитии болезни Альцгеймера. Этот эффект проявляется даже через 20 месяцев после воздействия (Zawia, Basha, 2005).

Для лучшего понимания процессов, связанных с “эпигенетическим дрейфом”, А. Шумахер предлагает осуществлять исследования не только возрастзависимых заболеваний, но также изучать эпигенетические паттерны у долгожителей. Если, средовые изменения играют ключевую роль в эпигенетическом дрейфе, можно предположить, что долгоживущие индивиды являются носителями большего количества негативных возрастных эпимутаций в сравнении с другими членами популяции. Однако, определенные комплексные особенности их эпигенотипа могут защищать их от повреждающего эффекта этих эпимутаций (Schumacher, 2010).

Роль эпигенетических факторов в этиологии возраст-зависимых заболеваний

Нарушения, происходящие в эпигеноме (“эпимутации”) (Holliday, 1991) являются причиной развития многих заболеваний (Jiang et al., 2004; Godfrey et al., 2007; Dolinoy et al., 2007b). Предполагается, что эпимутации возникают в 100 раз чаще, чем генетические мутации (Bennett-Baker et al., 2003; Goyal et al., 2006). Они могут возникать как случайно, так и специфическим образом в ответ на определенные изменения среды. Наибольшее количество эпимутаций возникает на ранних этапах развития, сопровождающихся быстрым клеточным ростом и эпигенетическим ремоделированием.

Во многих исследованиях показано, что предрасположенность к ряду возраст-зависимых заболеваний зависит от условий раннего онтогенеза. В большом количестве работ, осуществленных в разных странах, подтверждены ассоциации между низким весом при рождении и повышенным риском коронарных заболеваний сердца, гипертензии, инсульта, депрессии, диабета 2 типа и остеопороза на поздних этапах жизни (Barker et al., 1993; Ravelli et al., 1998; Dennison et al., 2001; Thompson et al., 2001; Gluckman, Hanson, 2004; Fernandez-Twinn, Ozanne, 2006; God-

frey et al., 2007; Dolinoy et al., 2007b). Авторы данных исследований высказывают мнение, что выявленные ими ассоциации в значительной степени зависят от процессов, происходящих на эпигенетическом уровне.

Отклонения от нормального эпигенетического профиля обнаружены при злокачественных новообразованиях различных локализаций (Feinberg et al., 2006; Ballestar, Esteller, 2008) и, по всей видимости, они играют важную роль в этиологии других возраст-зависимых хронических заболеваний, включая ожирение, диабет 2 типа, коронарные заболевания сердца (Bjornsson, 2004; Schumacher, Petronis, 2006; Hatchwell, Grealley, 2007), а также астму (Miller, Ho, 2008), аллергию (Steinke et al., 2008), аутизм (Schanen, 2006), маниакально-депрессивные расстройства и шизофрению (Abdolmaleky et al., 2004; Abdolmaleky et al., 2005a; Abdolmaleky et al., 2006; Abdolmaleky et al., 2008; Mill et al., 2008). Изменения эпигенетического профиля также были обнаружены при некоторых негативных последствиях для здоровья, сопряженных с применением современных репродуктивных технологий (Niemitz, Feinberg, 2004).

Таким образом, предрасположенность к заболеваниям является результатом комплексного взаимодействия между генетическими факторами и эпигенетическими маркерами, фиксирующимися в эпигеноме в ответ на воздействие определенных эндогенных и экзогенных факторов (Jaenisch, Bird, 2003). Хорошо известные существенные эпидемиологические различия в уровне распространенности возраст-зависимых заболеваний в разных популяциях являются очевидным доказательством того, что провоцировать развитие этих заболеваний могут определенные средовые триггеры. В частности, “вестернизированный” образ жизни может быть существенным компонентом при развитии возрастных заболеваний мозга. Сходная ситуация наблюдается и в отношении других комплексных заболеваний, в том числе рака (Schumacher, 2010). Исследования, осуществленные на мигрантах, показали, что распространенность рака увеличивается вследствие миграции, что предполагает важный вклад смены окружающих средовых условий в развитие этого заболевания (Hemminki et al., 2006). Очевидно, для расширения представлений того, как среда (пищевые и поведенческие особенности разных популяций и т.д.) влияет на распространенность возраст-зависимых заболеваний, необходимы дальнейшие интенсивные кросс-культуральные исследования.

Злокачественные новообразования

Наиболее четко эпигенетическая этиология продемонстрирована для злокачественных новообразований. Увеличение уровня метилирования генов-супрессоров опухолевого роста в раковых тканях в сопоставлении с нераковыми иногда достигает 100 процентов (Esteller, 2007). Показано, что разви-

тие онкопатологии может быть остановлено при изменении метилирования определенных генетических сайтов в раковых клетках (Cadieux et al., 2006; Schulz et al., 2006; Ehrlich, 2006; Wilson et al., 2007). Специфические профили метилирования также ассоциированы с факторами, которые позволяют прогнозировать развитие рака (Cho et al., 2007). Особенностью эпигенетических процессов, происходящих в раковых клетках, является то, что наряду с глобальным деметилированием ДНК (которое обычно связывают с хромосомной нестабильностью) в них одновременно происходит гиперметилирование определенных промоторов генов-супрессоров рака (Esteller, 2007). Кроме того, эти изменения в метилировании ДНК ассоциированы с модификацией гистонов. Например, уровень триметилирования лизинового H4-гистона в положении 20 (K20-H4), осуществляющегося в клетках в процессе дифференцировки (Bigon et al., 2004) и увеличивающегося как с возрастом (Prokocimer et al., 2006), так и при различных прогериях (Shumaker et al., 2006), в раковых клетках обычно снижен (Fraga, Esteller, 2005). Считается, что снижение уровня триметилирования K20-H4 в раковых клетках может быть следствием снижения уровня экспрессии K20-H4-специфической метилтрансферазы Suv4-20h (Pogribny et al., 2006), гена супрессора RB (Isaac et al., 2006), а также дерегуляции других гистон-модифицирующих энзимов. К настоящему времени еще не известно, изменяется ли уровень экспрессии этих гистон-модифицирующих энзимов с возрастом. Примечательно, что, как показано в ряде исследований, уровень экспрессии двух маркеров модификации гистонов (моно-ацетилованного K16-H4 и ацетилованного K9-H3), ассоциированных с “anti-aging” гистоновой диацетилазой SIRT1, изменяется в процессе канцерогенеза (Pruitt et al., 2006). Искажение регуляции SIRT1 продемонстрировано при карциномах легких, лимфомах и саркомах мягких тканей мышей (Chen et al., 2005), а также при раке легких (Yeung et al., 2004), простаты (Kuzmichev et al., 2005) и лейкемии (Bradbury et al., 2005) у людей. В ряде работ выявлено, что регуляция гистонов, осуществляющаяся при помощи всех перечисленных факторов (SIRT1, K16-H4 и K9-H3) (Váquero et al., 2004), радикально изменяется при различных типах онкозаболеваний (Fraga, Esteller, 2005). Так, продемонстрировано, что снижение ацетилирования K9-H3 ассоциировано с увеличением риска повторного рака простаты (Seligson et al., 2005). Показано, что раковые клетки имеют сниженный уровень ацетилирования K16-H4 (Fraga, Ballestar, et al., 2005b; Капоог-Вазирани, et al., 2008). Предполагают, что снижение ацетилирования K16-H4 при раке может быть следствием дерегуляции K16-H4-специфичной гистон-ацетилтрансферазы hMOF (Pfister et al., 2008). К настоящему времени взаимосвязь между увеличенной активностью SIRT1 при раке и ее сниженной активностью при старении понята недостаточно и, по

мнению ряда авторов, представляет собой многообещающую область исследований для дальнейшего понимания природы возрастных процессов (Sasaki et al., 2006). При исследовании членов семей с четко установленной семейной предрасположенностью к раку, в их половых клетках были идентифицированы эпимутации в генах, отвечающих за репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов (мисматч-репарацию) MLH1 (Suter et al., 2004) и MSH2 (Chan et al., 2006). Независимо от того, отражают ли эти эпимутации истинное трансгенерационное генетическое наследование, они могут индуцировать карциногенез тем же образом, что и генетические мутации в аналогичных локусах. Было показано, что приблизительно половина генов-супрессоров опухолей, которые обуславливают случаи семейного рака, при спорадических формах рака также демонстрируют эпигенетическую репрессию (Jones, Baylin, 2002).

Значимые различия в уровне метилирования, наблюдаемые между раковыми и нераковыми тканями, не были обнаружены для других комплексных заболеваний в тех случаях, когда разница в уровне метилирования определенных сайтов у больных людей по сравнению со здоровыми не превышала 10% (Chan et al., 2004; Kitazawa, Kitazawa, 2007). Интерпретации функциональных последствий подобных изменений поэтому проблематична.

Кардиоваскулярные заболевания

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) являются ведущей причиной смертности, особенно в постсоветских странах. Если в развитых странах они являются причиной смертей в 27% случаев, а в развивающихся странах – в 21% случаев (Lopez et al., 2006), то по данным Государственного комитета статистики Украины, КВЗ являются причиной смерти 63% населения (Статистический ежегодник Украины, 2008). Менее чем 5% риска развития КВЗ детерминируется генетической составляющей; таким образом, эпигенетические факторы и факторы образа жизни детерминируют большую часть вариаций (Willett, 2002).

Наиболее очевидна связь между эпигенетическими факторами и КВЗ при гипергомоцистеинемии (нарушении обмена серосодержащих аминокислот, приводящем к повышению концентрации аминокислоты гомоцистеина в крови). Гипергомоцистеинемия является общепризнанным фактором риска КВЗ. Механизмы, определяющие взаимосвязь гипергомоцистеинемии с КВЗ, еще не выяснены, однако, поскольку известно, что увеличенная концентрация гомоцистеина приводит к нарушению одноуглеродного метаболизма и, соответственно, метилирования ДНК, предполагается, что ведущую роль в этой ассоциации играют именно эпигенетические механизмы (Castro et al., 2006). В ряде работ было показано, что изменения метилирования ДНК (как гипо-, так и гиперметилирование), связанные с опре-

деленными факторами питания, могут являться первичным звеном атерогенеза (Ying, 2000; Lund et al., 2004).

Диабет 2 типа

Недавний мета-анализ публикаций в системе *Medline* позволил выявить, что эпигенетические факторы наиболее часто приводятся в качестве самого вероятного механизма диабета 2 типа (Wren, Garner, 2005). В ряде исследований было показано, что на риск развития диабета 2 типа у людей может влиять характер питания в родительском и даже пред-родительском поколениях (Kaati et al., 2002; Pembrey et al., 2006). Доказательства этой взаимосвязи были обнаружены в экспериментальных исследованиях, в которых было продемонстрировано, что пренатальное и раннее постнатальное питание может влиять на эндокринные функции поджелудочной железы и экспрессию генов в ее клетках (Vadlamudi et al., 1995; Waterland, Garza, 2002). Во многих работах было показано, что ген COX7A1, вовлеченный в метаболизм глюкозы, демонстрирует увеличение метилирования с возрастом (Ronn et al., 2008). Поскольку риск диабета 2 типа увеличивается с возрастом, авторы представленной работы предполагают, что увеличение метилирования промотора гена COX7A1 с возрастом может быть одной из причин развития диабета 2 типа.

Ожирение

Во многих экспериментальных исследованиях показано, что отклонения от нормального эпигенетического профиля могут являться причиной ожирения (Waterland, 2005). Так, клонированные мыши имеют нормальный вес при рождении, но часто на поздних этапах жизни склонны к ожирению в сравнении с неклонированными (Tamashiro et al., 2002). Сходный феномен у клонированных овец (“синдром больших потомков”) также связывают с эпигенетическими изменениями (Young et al., 2001). В последние годы активно изучаются эпигенетические маркеры, ассоциированные с заболеваниями, связанными с нарушениями пищеварения у людей (Friedling et al., 2007, 2008).

Болезнь Альцгеймера

Ванг с соавт. (Wang et al., 2008) в своем недавнем исследовании при помощи MALDI-TOF масс-спектропии выявили связь между возрастными эпигенетическими изменениями в промоторах 12 генов, предположительно имеющих отношение к возникновению болезни Альцгеймера, и предрасположенностью к этому заболеванию. Изучая посмертные образцы тканей мозга у людей, умерших в возрасте 65–85 лет, они обнаружили, что, если у людей, у которых болезнь Альцгеймера была выявлена в отно-

сительно молодом возрасте, изменения эпигенетических маркеров в сопоставлении с контролем (молodyми здоровыми людьми) были незначительными, то у людей с поздней манифестацией заболевания (late-onset Alzheimer's disease — LOAD), эти изменения оказались значительно более выраженными. Авторы высказывают мнение, что возраст начала заболевания и его течение могут в значительной степени быть обусловлены “эпигенетическим дрейфом”. В недавнем исследовании монозотных близнецов в парах, дискордантных по болезни Альцгеймера, у близнецов с болезнью Альцгеймера было выявлено существенное глобальное деметилирование ДНК в клетках определенных участков мозга, в сравнении с контролем (их близнецами без болезни Альцгеймера) (Mastroeni et al., 2009). Показано, что содержание играющего важную роль в возникновении болезни Альцгеймера бета-амилоидного белка ассоциировано с деметилированием цитозинового оснований ДНК (Tohgi et al., 1999).

Эпигенетическое программирование: роль факторов среды и образа жизни

Питание. Важный вклад в раннее программирование хронических заболеваний имеют особенности материнского питания на протяжении внутриутробного развития человека. От количественного и качественного состава пищи в значительной мере зависит эпигенетический профиль развивающегося организма (Heijmans et al., 2009). Недавно были изучены долговременные последствия голода в Голландии, связанного с эмбарго на поставки продовольствия, введенного немецкими оккупационными властями в 1943–1944 годах (Dutch Hunger Winter). Выявлено, что потомкам матерей, голодавших в период беременности, на поздних этапах жизни свойственна повышенная предрасположенность к диабету 2 типа, ожирению и сердечно-сосудистым заболеваниям (Roseboom et al., 2001; Painter et al., 2005). Эти данные подтверждают, что индуцированные неполноценными условиями развития эпигенетические изменения могут фиксироваться (импринтироваться) и приводить к выраженным фенотипическим последствиям на протяжении всей жизни. Особенно важным в этом отношении может быть период раннего эмбриогенеза, поскольку именно в этом периоде происходит фиксация основных эпигенетических маркеров (Reik et al., 2001). Примечательным в этом отношении представляется недавнее исследование Хейманса с соавт., в ходе которого было выявлено, что у людей, чье раннее внутриутробное развитие проходило на фоне голода в Голландии, через 60 лет после периода голода существенно снижен уровень метилирования гена инсулиноподобного фактора 2 (IGF2). В сравнении с их сверстниками из регионов, не подвергшихся голоду (Heijmans et al., 2008). Изменения в характере метилирования позже были выявлены и для ряда других генов, игра-

ющих важную роль при развитии, а также при метаболических и сердечно-сосудистых заболеваниях. У людей, родившихся на фоне голода, был достоверно снижен уровень метилирования гена *INSIGF*, и повышен — генов *IL10*, *LEP*, *ABCA1*, *GNASAS* и *MEG3* (Tobi et al., 2009).

Показано, что с уровнем метилирования ДНК прямо коррелирует доступность определенных микроэлементов и витаминов, вовлеченных в одноуглеродный метаболизм (таких, как фолаты, метионин, холин и витамин B12), которые являются основными донорами метильных групп и ко-факторами, вовлеченными в процесс метилирования. Выявлено, что диета с недостаточным количеством фолата приводит к геномной нестабильности (Jacob 1999) и гипометилированию ДНК (Friso, Choi, 2002), недостаток в пище фолата и метионина может привести к искаженному импринтингу инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2) (Waterland et al., 2006).

Уотерланд и Джиртл впервые продемонстрировали, что добавление доноров метильных групп в корм самок мышей агути до и на протяжении беременности, а также непосредственно после родов, увеличивает уровень метилирования ДНК метастабильного эпиаллеля *Ayu* (*viable yellow agouti*), обуславливающего желтую окраску их шерсти (Waterland, Jirtle, 2003). Вследствие этого цвет шерсти у новорожденных мышат становился таким же, как у мышей дикого типа — бурым. Эти же исследователи в дальнейшем выявили у мышей при добавлении в корм доноров метильных групп эпигенетическую пластичность другого метастабильного эпиаллеля, *AxinFu*. “Окна чувствительности” ограничивались не только ранним эмбриогенезом, но захватывали и средне-гестационную стадию (Waterland et al., 2006).

В ряде популяционных исследований продемонстрирована выраженная корреляция между содержанием в пище людей фолата и предрасположенностью к коронарным заболеваниям сердца и раку (Farpour et al., 1999; Herrmann, 2001; Wu, Wu, 2002; Muskiet, 2005). Пациенты с атеросклеротическими поражениями сосудов часто имеют повышенный уровень гомоцистеина и S-аденозилгомоцистеина и сниженный уровень метилирования ДНК (Castro et al., 2003), а низкий уровень фолата приводит к гипергомоцистеинемии, которая подавляет активность ключевых ингибиторов одноуглеродного метаболизма (Muskiet, 2005; Leopardi et al., 2006). Выявлены ассоциации между количеством потребляемых фолатов и мутацией гена, кодирующего метилентетрагидрофолат редуктазу (*MTHFR*) — фермент, играющий ключевую роль в метилировании ДНК. Это исследование продемонстрировало взаимосвязь между эпигенетическими факторами, связанными с особенностями питания, и генетической предрасположенностью к модуляции генетической экспрессии (Friso, Choi, 2002).

Современная “вестернизированная” диета содержит большое количество жирно- и сахаросодержащих продуктов. Известно, что богатое жирами питание на протяжении беременности Кореллирует с увеличенным уровнем эстрогенов во время внутриутробного развития и предрасположенностью к раку груди у потомков женского пола. Например, у крыс *Sprague–Dawley* в ходе нормального старения происходит прогрессивное гиперметилование и, соответственно, снижение транскрипционной активности гена эстрогенового рецептора в клетках молочной железы, что может являться защитным механизмом, препятствующим клеточной пролиферации и канцерогенезу. Однако, кормление беременных самок пищей, содержащей большое количество жира, вызывает гипометилование промотора этого рецептора и повышенную экспрессию эстрогенового рецептора в грудных железах их потомков, что приводит к более высокой предрасположенности к раку груди (Yenbutr et al., 1998).

В ряде работ выявлено, что риск развития сахарного диабета 2 типа на поздних этапах онтогенеза зависит от уровня глюкозы во время развития. Предполагается, что эти процессы зависят от эпигенетической “памяти”, которая может сохраняться в тканях, являющихся мишенями для инсулина и глюкозы (Dabelea et al., 2000). Различные паттерны метилирования ДНК были обнаружены в промоторах генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы (Yokomori et al., 1999).

Недавно в ряде исследований получены доказательства позитивного влияния на здоровье изофлавоноидов (относящихся к классу фитоэстрогенов), обнаруженных во многих пищевых продуктах, особенно полученных из сои. Активность этих продуктов связана как с эстрогеновыми рецепторами, так и с другими факторами (Lamartiniere et al., 2002; Valachovicova et al., 2004). Предполагается, что фитоэстрогены могут являться эффективным средством противоявления некоторым заболеваниям человека, в частности, эстроген-зависимым видам рака, остеопорозу и сердечно-сосудистым заболеваниям (Day et al., 2002). Показано, что добавление в корм некоторых фитоэстрогенов, особенно во время раннего развития, может приводить к антиканцерогенному эффекту в отношении некоторых гормонозависимых видов рака. Так, следствием добавления в корм крыс фитоэстрогенов эквола и куместрола стало гиперметилование (и, соответственно, репрессия) протоонкогена *c-H-ras* в поджелудочной железе животных (Lyn-Cook et al., 1995). Добавление генистейна (эстрогеноподобного полифенола, содержащегося в сое) в корм беременным самкам привело к изменению цвета шерсти, а также — предотвращению ожирения у потомков мышей *агути*. Эти выраженные фенотипические изменения были ассоциированы с увеличенным уровнем метилирования шести цитозин-гуаниновых сайтов ретротранспозона, влияющего на транскрипционный статус гена *агути*

(Dolinoy et al., 2006). Кроме того, добавление в корм генистейна на протяжении неонатального развития мышей привело к возникновению существенных отклонений в репродуктивной системе самок (Jefferson et al., 2007). Выявлено, что добавление в пищу взрослым крысам генистейна приводит к гиперметилованию определенных генов в простате крыс (Day et al., 2002). В большом количестве работ продемонстрирована связь генистейна со снижением репродуктивной способности женщин, уменьшенным риском рака и торможением процесса накопления жира. Предполагается, что генистейн может влиять на уровень метилирования ДНК определенных генов, включая некоторые онкосупрессоры (Day et al., 2002; Fang et al., 2005; Dolinoy et al., 2006). Высказано предположение, что именно с повышенным уровнем содержания генистейна в диете, обогащенной продуктами, полученными из сои, может быть связан известный феномен более низкой предрасположенности жителей Азии к онкозаболеваниям, а также увеличение распространенности рака среди выходцев из Азии, иммигрировавших в США (Dolinoy et al., 2006).

Другим натуральным компонентом, оказывающим выраженный модулирующий эффект на метилирование ДНК, является полифенол эпигаллокатехин-3-галлат (*EGCG*), содержащийся в зеленом чае (Lee et al., 2005). Выявлено, что *EGCG* ингибирует ДНК-метил-трансферазу и реактивирует специфические гены, связанные с развитием рака простаты и толстой кишки в человеческих клеточных линиях (Fang et al., 2003). По мнению некоторых исследователей, некоторые компоненты пищи могут также влиять на эпигеном посредством модификации гистонов хроматина (Davis, Ross, 2007; Herceg, 2007).

Во многих эпидемиологических исследованиях получены подтверждения того, что индуцированные теми или иными пищевыми факторами эпигенетические изменения могут передаваться в последующие поколения (Bygren et al., 2001; Golding et al., 2001; Kaati et al., 2002; Pembrey et al., 2006; Kaati et al., 2007). В последние годы в экспериментах на модельных организмах активно изучаются эпигенетические механизмы, лежащие в основе подобных трансгенерационных эффектов (Pembrey et al., 2006). Так, показано, что ограничение белкового компонента в рационе матерей-крыс на протяжении беременности приводит к тому, что у их потомков в течение нескольких поколений происходит деметилирование промоторов генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы в печени, почках и легких (Lillycrop et al., 2005; Burdge et al., 2007).

Данные подобных исследований проливают свет на патофизиологию заболеваний, связанных с индуцированными теми или иными пищевыми факторами эпигенетическими изменениями. Они познания могут открыть пути для разработки новых стратегий предотвращения заболеваний путем модификации

характера питания в популяциях, подверженных риску. Высказано предположение, что стабильность эпигенома можно поддерживать при помощи определенных диетических комбинаций (Fenech, 2005). Разработка подобных подходов может оказаться в будущем перспективным средством профилактики хронических заболеваний.

Ксенобиотики

К ксенобиотикам относят чужеродные для живых организмов химические вещества, в норме не являющиеся компонентами биотического круговорота и, как правило, включающиеся в него в связи с хозяйственной деятельностью человека. К ним относятся: пестициды, минеральные удобрения, моющие средства (детергенты), радионуклиды, синтетические красители, полиароматические углеводороды, свободные металлы и др. В ряде исследований выявлено, что негативное влияние на здоровье людей тяжелых металлов, таких, как хром, кадмий, свинец, мышьяк и никель, может быть связано не только с их токсическими эффектами, но и с индуцированными ими эпигенетическими изменениями (Herceg, 2007). Например, воздействие хрома на самцов мышей, привело к гипометилированию ДНК сперматозоидов и было ассоциировано с увеличенным риском возникновения рака и других патологий у их потомков (Yu et al., 1999; Cheng et al., 2004). Потребление избыточных количеств тяжелых металлов привело к гипометилированию промотора гена рибосомальной РНК 45S в сперматозоидах крыс. Высказано предположение, что данная эпимутация может увеличивать риск рака у потомков (Shiao et al., 2005). Кратковременная обработка клеток печени крыс кадмием ингибировала цитозин(С5)-ДНК-метилтрансферазную активность, в то время как длительное воздействие этим металлом привело к онкогенной трансформации и увеличению цитозин(С5)-ДНК-метилтрансферазной активности и метилирования ДНК (Takiguchi et al., 2003). Негативные последствия потребления избыточных количеств тяжелых металлов (никеля, кадмия и мышьяка) у грызунов были сходны с эффектами метилдефицитной диеты (отсутствием в пище холина и фолата) (Poigier, Vlasova, 2002). Ионы этих металлов, как и соответствующая диета, ингибировали активность ДНК-метилтрансферазы, приводя по мнению авторов, к гипометилированию ассоциированных с онкопатологией генов. Воздействие мышьяка во время внутриутробного развития мышей во многих случаях приводило к развитию рака печени, легких, почек и мочеточников (Waalkes et al., 2004a). На основе этих исследований мышьяк был признан в качестве полного трансплацентарного канцерогена у мышей. Эпидемиологические исследования соответствуют данным экспериментальных работ и демонстрируют, что существует широкий спектр патологий, коррелирующих с избыточным потреблени-

ем людьми мышьяка, в том числе рак, атеросклероз, неврологические патологии и кардиоваскулярные заболевания (Waalkes et al., 2004b). Было продемонстрировано, что свинец и никель также могут приводить к трансплацентарным канцерогенным эффектам, модулируя эпигенетические процессы (Salnikow, Costa, 2000; Silbergeld et al., 2000). В ряде исследований было показано, что воздействие тяжелых металлов может также приводить к модификации гистонов и ремоделированию хроматина (Salnikow, Costa, 2000; Chen et al., 2006).

Еще одним средовым загрязнителем, который, как было показано, может нарушать нормальное развитие экспериментальных животных, является 2,3,7,8-тетрахлородibenзо-*p*-диоксин (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin — TCDD) (Couture et al., 1990). Показано, что воздействие TCDD на преимплантационные эмбрионы мышей приводит к замедлению их внутриутробного роста, и этот эффект коррелирует с изменением паттерна метилирования импринтированных генов H19 и IGF2 (Wu et al., 2004). TCDD также индуцирует модификации гистонов в нормальных эпителиальных клетках человека (Bradley et al., 2007). Также было выявлено, что подобным образом могут действовать и другие средовые загрязнители, в том числе эфир-фталат (Foster, 2006), полихлорированные дефинилы (Desaulniers et al., 2005; McLachlan et al., 2006) и побочные продукты дезинфекции хлором (Tao et al., 2005).

Эндокринные дезинтеграторы

Предрасположенность к возрастзависимым заболеваниям может в значительной степени определяться не только влиянием экзогенных средовых факторов, но и эндогенными факторами, такими, как стероидные гормоны. Работами последних лет выявлено, что эти гормоны могут существенно влиять на эпигенетические процессы и на онтогенетическую пластичность (Anway et al., 2005; Anway et al., 2006; Ho, Tang, 2007). Поэтому неудивительно, что, как показано в работах последних лет, на эпигенетические процессы могут оказывать выраженное влияние эндокринные дезинтеграторы — химикаты, которые искажают процессы нормального синтеза, транспорта и элиминации гормонов. Одним из наиболее хорошо изученных из них является синтетический эстроген диэтилстилбестрол (DES), который был широко использован в период с 1938 по 1971 года для лечения женского бесплодия. У людей и экспериментальных животных воздействие диэтилбестрола на протяжении “окон чувствительности” во время раннего развития приводит к нарушению дифференциации репродуктивной системы, а также к онкозаболеваниям разной локализации в органах, чувствительных к DES. В ряде исследований была выявлена связь между воздействием диэтилстилбестрола во время беременности женщин и увеличенной предрасположенностью к раку репродуктивной

системы у их дочерей (Veurink et al., 2005). Показано, что пренатальное воздействие диэтилстилбестрола приводит к увеличению риска рака шейки матки и влагалища, проблем с вынашиванием у женщин и дисфункцией яичек у мужчин (Rubin, 2007). Неонатальное воздействие диэтилстилбестрола индуцирует деметилирование определенных CpG-сайтов в промоторе гена лактоферрина (Li et al., 1997), а также экзона-4 онкогена *c-fos* у мышей (Li et al., 2003). Пренатальное воздействие этого ксеноэстрогена на мышей увеличивает вес печени и приводит к гиперметилированию рибосомальной РНК (Alworth et al., 2002). Внутриутробное воздействие бисфенола А (миметика эстрогенов) приводит к морфологическим и функциональным изменениям репродуктивной системы и молочных желез, а на более поздних этапах жизни – к бесплодию и развитию рака легких и простаты (Maffini et al., 2006; Welshons et al., 2006). Показано, что у экспериментальных животных внутриутробное или неонатальное воздействие бисфенолом А сопровождается увеличением массы тела, изменением репродуктивной функции, увеличением риска развития онкозаболеваний, а также специфическими изменениями метилирования ДНК (Ho et al., 2006; Prins et al., 2007; Dolinoy et al., 2007a).

Исследования на животных показали, что длительное влияние антиандрогена винклозолина ассоциируется с изменениями в характере метилирования ДНК некоторых генов (Chang et al., 2006) и уменьшенной фертильностью потомков мужского пола на протяжении нескольких поколений (Anway et al., 2005). В серии недавних исследований обнаружено, что внутриутробное воздействие на самцов мышей винклозолина индуцирует эпигенетические изменения, которые могут воспроизводиться на протяжении четырех поколений (Anway et al., 2005; Anway et al., 2006; Crews et al., 2007). Эти эпигенетические модификации определенных последовательностей ДНК коррелируют ослаблением сперматогенеза и сниженной фертильностью у взрослых животных (Anway et al., 2005), отклонениями в простате, легких, почках, яичках и иммунной системе (Anway et al., 2006), а также с измененным половым поведением (Crews et al., 2007).

Алкоголь

В ряде эпидемиологических исследований показано, что регулярное потребление алкоголя приводит к изменению уровня активности метилтрансферазы и метилирования многих генов (Abdolmaleky et al., 2005b; Bensch et al., 2006), в том числе промоторов генов-супрессоров опухолевого роста (Bleich et al., 2006), и к подавлению, вследствие этого, их активности. В частности, важная роль эпигенетических изменений, индуцированных регулярным потреблением алкоголя, продемонстрирована при раке прямой кишки (van Engeland et al., 2003) и гипергомоцистеинемии (Cravo, Camilo, 2000; Bensch et al., 2004) у

хронических алкоголиков. Показано, что алкоголь влияет на биодоступность, содержащегося в пищевых продуктах фолата и ингибирует фолат-зависимые биохимические реакции (Cravo, Camilo, 2000; Abdolmaleky et al., 2005b; Mason, Choi, 2005).

Курение

В ряде популяционных и экспериментальных исследований показано, что воздействие никотина может приводить как к увеличению уровня метилирования генов-супрессоров опухолей, так и к снижению уровня метилирования онкогенов (Belinsky et al., 2002; Pulling et al., 2004; Liu et al., 2007). Индукция этих изменений также зависит от модулирующей активности ДНК-метилтрансферазы (Liu et al., 2007).

Материнская забота и перинатальный стресс

В ряде исследований были получены доказательства того, что даже слабые влияния в раннем онтогенезе, которые не вызывают явных морфологических нарушений, могут приводить к долговременным отклонениям в развитии нервной и эндокринной систем (Дыгало и др., 1990; Науменко и др., 1990; Носенко, 1999; Резников и др., 2004). Было показано, что различные физиологические влияния на протяжении неонатального периода развития могут приводить к стойким изменениям экспрессии генов и, соответственно, к изменениям в спектре транскрибируемых РНК (Салганик и др., 1979). Одним из наиболее интересных направлений при изучении индуцированных в раннем онтогенезе эпигенетических изменений является исследование последствий различий в паттернах материнской заботы по отношению к новорожденным крысам (Weaver et al., 2005; Szyf et al., 2008). Показано, что низкий уровень материнской заботы, в том числе облизывания (licking) и очищения шерсти (grooming) на протяжении постнатального онтогенеза сопровождается снижением уровня метилирования промотора глюкокортикоидного рецептора (и, соответственно, увеличенной активностью данного гена) в гипоталамусе и с модификацией стресс-ответа у молодых крыс (Meaney et al., 2007). Этот эффект может быть обратимым при определенных фармакологических или пищевых воздействиях на взрослых крыс (Weaver et al., 2005). Показано, что раннее отнятие крысят от матери, приводящее к гиперсекреции кортикостерона во взрослом состоянии, обусловлено снижением метилирования гена, кодирующего выброс вазопрессина, что приводит к усилению секреции вазопрессина паравентрикулярными ядрами гипоталамуса и, вследствие этого, к стимуляции секреции АКТГ (McGowan et al., 2009). Иными словами, стресс на протяжении раннего онтогенеза через эпигенетические эффекты программирует работу постмитотических нейронов гипоталамуса на протяжении всей жизни. Подобные эффекты были также обнаружены

в отношении гена эстрогенового рецептора альфа (Champagne et al., 2006).

Продемонстрировано, что пренатальный стресс у млекопитающих может стимулировать длительно сохраняющиеся изменения в мозговых структурах и функциях и в гипоталамо-питуитарно-адреналовой оси (Носенко, 1999; Резников и др., 2004). Так, применение стресса “вынужденной неподвижности” на протяжении третьей недели беременности самок крыс приводило к тому, что пренатально стрессированные новорожденные крысы демонстрировали более длительную продолжительность секреции кортикостерона после применения аналогичного стресса в возрасте 90 суток. Продемонстрировано, что от влияний, которых испытывает организм в период внутриутробного развития, в значительной мере зависит формирование адаптационных механизмов. Показано, что пренатальный стресс может приводить к изменениям в реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечной системы и к нарушению картины общего адаптационного синдрома (Дыгало и др., 1990; Науменко и др., 1990).

В исследованиях на людях выявлено, что носители варианта гена, кодирующего белок из семейства нейтрофилинов, изменяющего эффективность связывания кортизола с его рецептором, при условии раннего средового программирования, чаще получают диагноз посттравматического стрессового расстройства (Murgatroyd, 2009). Подобных исследований на людях проведено еще мало, но, с учетом четко установленной зависимости от стресса возраста возникновения и течения различных заболеваний (Hammen, 2005; Mohr, Pelletier, 2006; Post, Leverich, 2006; Thrall et al., 2007; Stojanovich, Marisavljevic, 2008), можно предположить, что такие исследования имеют большую потенциальную значимость.

Инфекции

Показано, что эпигенетический профиль экспериментальных животных может быть существенно изменен под влиянием бактериальных инфекций (Bobetsis et al., 2007). Обнаружено, что общим фактором у людей, инфицированных *Helicobacter pylori*, является отклонение от нормы характеристик метилирования генов желудочной мукозы, этот же фактор является ранней причиной рака желудка (Miyazaki et al., 2007; Kitajima et al., 2008; Perri et al., 2007). Инфицирование *Campylobacter rectus* на протяжении беременности приводит к импринтированию измененного профиля метилирования инсулиноподобного фактора роста 2 в плаценте (Bobetsis et al., 2007). Сходные изменения метилирования ДНК под воздействием вирусных и гельминтных инфекций были отмечены в человеческих клеточных линиях (Pang et al., 1992; Mikovits et al., 1998; Habib et al., 1999; Fang et al., 2001; Gutierrez et al., 2004; Limpiboon et al., 2005; Northrop et al., 2006; Zhu et al., 2007). Таким образом, изменение эпигенетического профиля

в ответ на те или иные инфекции может играть важную роль при развитии иммуно-ассоциированных патологий и многих форм рака (например, рака желудка).

Прогнозы и перспективы

В последние годы уже практически ни у кого не возникает сомнений, что эпигенетические факторы играют ключевую роль в развитии возраст-зависимых заболеваний. Некоторые авторы даже считают эпигенетику “эпицентром современной медицины” (Feinberg, 2008). Современные генетико-эпидемиологические исследования являются основным источником знаний о совместном вкладе генотипа и определенных средовых воздействий в риск развития заболеваний. Обогащение их эпигенетическими подходами может помочь прояснить функциональный базис, лежащий в основе таких совместных эффектов. Разработка генетико-эпигенетической модели развития заболеваний позволит обеспечить стартовую позицию для включения эпигенетических данных в генетические исследования (Vjornsson et al., 2004; Feinberg, 2008). Для выхода на следующий уровень познания процессов в данной сфере дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на уровне целостного генома и возможности комплексного “онтогенетического репрограммирования”. В настоящее время началась реализация широкомасштабных научных проектов в этой области, например, направленных на изучение чувствительности эпигенома к эстрогенным влияниям. Дальнейший прогресс в данной сфере исследований связывают с применением современных технологических платформ, таких, как масс-спектрометрия, биоинформационный анализ, пиросеквенирование и т.д.

Период сверхвысокой чувствительности в раннем онтогенезе у людей продолжается достаточно долго (в течение месяцев и даже лет), поэтому окружающая среда может оказывать существенное влияние на процессы, связанные с эпигенетическим программированием. Кроме того, некоторые фенотипические изменения могут проявиться только спустя многие годы после их возникновения на эпигенетическом уровне. Более глубокое познание эпигенетических процессов, по всей видимости, приведет к пересмотру основополагающих представлений о природе заболеваний. Поскольку эти процессы являются потенциально обратимыми, расшифровка эпигенетических механизмов, приводящих к развитию болезней, позволит разработать превентивные стратегии, позволяющие эффективно противодействовать им. Эти стратегии могут включать различные изменения в режиме питания, образе жизни, а также применение определенных фармакологических средств. Будущие клинические практики, направленные на улучшение здоровья людей, вероятно, будут эволюционировать от современной палли-

ативной помощи к персонализированной превентивной медицине, в значительной степени основанной на определении эпигенетических маркеров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК в клетках различных организмов // Успехи соврем. биологии. 1974. Т. 77. № 2. С. 68–90.
- Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика // Генетика. 2006. Т. 42. № 9. С. 1186–1199.
- Ванюшин Б.Ф., Бердышев Г.Д. Молекулярно-генетические механизмы старения // М.: Медицина, 1977. 295 с.
- Ванюшин Б.Ф., Зиньковская Г.Г., Бердышев Г.Д. Возрастное уменьшение уровня метилирования ДНК у крупного рогатого скота // Молекулярная биология. 1980. Т. 14. С. 857–866.
- Ванюшин Б.Ф., Романенко Е.Б. Изменение метилирования ДНК крыс в онтогенезе и под влиянием гидрокортизона // Биохимия. 1979. Т. 44. С. 78–85.
- Ванюшин Б.Ф., Тушмалова Н.А., Гуськова Л.В. Метилирование ДНК мозга как показатель участия генома в механизмах индивидуально приобретенной памяти // Докл. Акад. наук СССР. 1974. Т. 219. С. 742–744.
- 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.
- Лежава Т.А. Гетерохроматинизация – один из ведущих факторов старения // Цитология и генетика. 1980. Т. 14. № 3. 71–76.
- Лежава Т.А. Функциональные особенности хромосом человека и старение // Успехи геронтологии. 2001. Вып. 8. С. 34–43.
- Науменко Е.В., Дыгало Н.Н., Маслова Н.Н. Длительная модификация стрессорной реактивности воздействиями в пренатальном онтогенезе. Онтогенетические и генетико – эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса // Новосибирск: Наука. 1990. С. 40 – 54.
- Носенко Н.Д. Механизмы гормон-медиаторного импринтинга нейроэндокринной регуляции репродукции и стресс-реактивности: Автореф. докт. дис: 03.00.13 // Ин-т эндокринологии. Киев. 1999. 34 с.
- Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д. и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология // Черновцы: Медакадемия. 2004. 351 с.
- 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. Т. 245. № 2. С. 473–476.
- Статистический ежегодник Украины за 2007 год. Гос. комитет статистики Украины; ред. А.Г. Осаулenco // Киев: Консультант. 2008. 571 с.
- Уоддингтон К. Организаторы и гены // М.: ИЛ, 1947.
- Уоддингтон К. Морфогенез и генетика // М.: Мир, 1964.
- Abdolmaleky H.M., Cheng K.H., Faraone S.V. et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder // Hum. Mol. Genet. 2006. V. 15. P. 3132–3145.
- Abdolmaleky H.M., Cheng K.H., Russo A. et al. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2005a. V. 134B. P. 60–66.
- Abdolmaleky H.M., Thiagalingam S., Wilcox M. Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope // Am. J. Pharmacogenomics. 2005b. V. 5. P. 149–160.
- Abdolmaleky H.M., Smith C.L., Faraone S.V. et al. Methylation in psychiatry: modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2004. V. 127B. P. 51–59.
- Abdolmaleky H.M., Smith C.L., Zhou J.R. et al. Epigenetic alterations of the dopaminergic system in major psychiatric disorders // Methods Mol. Biol. 2008. V. 448. P. 187–212.
- Akhtar A., Cavalli G. The epigenome network of excellence // PloS Biol. 2005. V. 3. 177 p.
- 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. V. 183. P. 10–22.
- Anway M.D., Cupp A.S., Uzumcu M. et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility // Science. 2005. V. 308. P. 1466–1469.
- Anway M.D., Leathers C., Skinner M.K. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult onset disease // Endocrinology. 2006. V. 147. P. 5515–5523.
- Ballestar E., Esteller M. Epigenetic gene regulation in cancer // Adv. Genet. 2008. V. 61. P. 247–267.
- Barbot W., Dupressoir A., Lazar V., Heidmann T. Epigenetic regulation of an IAP retrotransposon in the aging mouse: progressive demethylation and de-silencing of the element by its repetitive induction // Nucleic Acids Res. 2002. V. 30. P. 2365–2373.
- 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 // BMJ. 1993. V. 306. P. 422–426.
- Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T. et al. Developmental plasticity and human health // Nature. 2004. V. 430. P. 419–421.
- Belinsky S.A., Palmisano W.A., Gilliland F.D. et al. Aberrant promoter methylation in bronchial epithelium and sputum from current and former smokers // Cancer Res. 2002. V. 62. P. 2370–2377.
- Bennett-Baker P.E., Wilkowski J., Burke D.T. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse // Genetics. 2003. V. 165. P. 2055–2062.
- Bird A. Perceptions of epigenetics // Nature. 2007. V. 447. P. 396–398.
- 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. V. 276. P. 337–351.
- Bjornsson H.T., Fallin M.D., Feinberg A.P.* An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease // *Trends Genet.* 2004. V. 20. P. 350–358.
- Bjornsson H.T., Sigurdsson M.I., Fallin M.D. et al.* Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering // *JAMA.* 2008. V. 299. P. 2877–2883.
- 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. V. 30. P. 587–591.
- Bobetsis Y.A., Barros S.P., Lin D.M. et al.* Bacterial infection promotes DNA hypermethylation // *J. Dent. Res.* 2007. V. 86. P. 169–174.
- Bonsch D., Lenz B., Fiszer R. et al.* Lowered DNA methyltransferase (DNMT-3b) mRNA expression is associated with genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism // *J. Neural Transm.* 2006. V. 113. P. 1299–1304.
- Bonsch D., Lenz B., Reulbach U. et al.* Homocysteine associated genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism // *J. Neural Transm.* 2004. V. 111. P. 1611–1616.
- Boyes J., Bird A.* Repression of genes by DNA methylation depends on CpG density and promoter strength: evidence for involvement of a methyl-CpG binding protein // *EMBO J.* 1992. V. 11. P. 327–333.
- 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. V. 19. P. 1751–1759.
- Bradley C., van der Mee R, Roodi N. et al.* Carcinogen-induced histone alteration in normal human mammary epithelial cells // *Carcinogenesis.* 2007. V. 28. P. 2184–2192.
- Brown S.E., Fraga M.F., Weaver I.C. et al.* Variations in DNA methylation patterns during the cell cycle of HeLa cells // *Epigenetics.* 2007. V. 2. P. 54–65.
- 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. V. 97. P. 435–439.
- Burke W., Press N.* Genetics as a tool to improve cancer outcomes: ethics and policy // *Nat. Rev. Cancer.* 2006. V. 6. P. 476–482.
- Bygren L.O., Kaati G., Edvinsson S.* Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period // *Acta Biotheor.* 2001. V. 49. P. 53–59.
- Cadieux B., Ching T.T., VandenBerg S.R. et al.* Genome-wide hypomethylation in human glioblastomas associated with specific copy number alteration, methylenetetrahydrofolate reductase allele status, and increased proliferation // *Cancer Res.* 2006. V. 66. P. 8469–8476.
- Castro R., Rivera I., Blom H.J. et al.* Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinemia and vascular disease: an overview // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006. V. 29. P. 3–20.
- Castro R., Rivera I., Struys E.A. et al.* Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease // *Clin. Chem.* 2003. V. 49. P. 1292–1296.
- Champagne F.A., Weaver I.C., Diorio J. et al.* Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor- α promoter and estrogen receptor- α expression in the medial preoptic area of female offspring // *Endocrinology.* 2006. V. 147. P. 2909–2915.
- Chan T.L., Yuen S.T., Kong C.K. et al.* Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary non-polyposis colorectal cancer // *Nat. Genet.* 2006. V. 38. P. 1178–1183.
- Chan Y., Fish J.E., D'Abreo C. et al.* The cell-specific expression of endothelial nitric-oxide synthase: a role for DNA methylation // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 35087–35100.
- Chandler V.L.* "Paramutation: From Maize to Mice" // *Cell.* 2007. V. 128. P. 641–645.
- Chang H.S., Anway M.D., Rekow S.S. et al.* Transgenerational epigenetic imprinting of the male germline by endocrine disruptor exposure during gonadal sex determination // *Endocrinology.* 2006. V. 147. P. 5524–5541.
- Chen H., Ke Q., Kluz T. et al.* Nickel ions increase histone H3 lysine 9 dimethylation and induce transgene silencing // *Mol. Cell Biol.* 2006. V. 26. P. 3728–3737.
- 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. V. 123. P. 437–448.
- Cheng R.Y., Hockman T., Crawford E. et al.* Epigenetic and gene expression changes related to transgenerational carcinogenesis // *Mol. Carcinog.* 2004. V. 40. P. 1–11.
- Cheung P., Lau P.* Epigenetic regulation by histone methylation and histone variants // *Mol. Endocrinol.* 2005. V. 19. P. 563–573.
- 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. V. 211. P. 269–277.
- Chong S., Whitelaw E.* Epigenetic germline inheritance // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2004. V. 14. P. 692–696.
- Couture L.A., Abbott B.D., Birnbaum L.S.* A critical review of the developmental toxicity and teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: recent advances toward understanding the mechanism // *Teratology.* 1990. V. 42. P. 619–627.
- Cravo M.L., Camilo M.E.* Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relations to folic acid and vitamins B(6) and B(12) status // *Nutrition.* 2000. V. 16. P. 296–302.
- Crews D., Gore A.C., Hsu T.S. et al.* Transgenerational epigenetic imprints on mate preference // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 5942–5946.
- 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. V. 49. P. 2208–2211.
- Davis C.D., Ross S.A.* Dietary components impact histone modifications and cancer risk // *Nutr. Rev.* 2007. V. 65. P. 88–94.

- Day J.K., Bauer A.M., DesBordes C. et al. Genistein alters methylation patterns in mice // *J. Nutr.* 2002. V. 132. P. 2419–2423.
- Delcuve G.P., Rastegar M., Davie J.R. Epigenetic control // *J. Cell Physiol.* 2009. V. 219. P. 243–250.
- Dennison E.M., Arden N.K., Keen R.W. et al. Birthweight, vitamin D receptor genotype and the programming of osteoporosis // *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* 2001. V. 15. P. 211–219.
- Desaulniers D., Xiao G.H., Leingartner K. et al. Comparisons of brain, uterus, and liver mRNA expression for cytochrome p450s, DNA methyltransferase-1, and catechol-o-methyltransferase in prepubertal female Sprague–Dawley rats exposed to a mixture of aryl hydrocarbon receptor agonists // *Toxicol. Sci.* 2005. V. 86. P. 175–184.
- Dolinoy D.C., Huang D., Jirtle R.L. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007a. V. 104. P. 13056–13061.
- Dolinoy D.C., Weidman J.R., Jirtle R.L. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease // *Reprod. Toxicol.* 2007b. V. 23. P. 297–307.
- 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. V. 114. P. 567–572.
- Ehrlich M. Cancer-linked DNA hypomethylation and its relationship to hypermethylation // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2006. V. 310. P. 251–274.
- Esteller M. Aberrant DNA methylation as a cancer-inducing mechanism // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005. V. 45. P. 629–656.
- Esteller M. Epigenetic gene silencing in cancer: the DNA hypermethylome // *Hum. Mol. Genet.* 2007a. V. 16. P. 50–59.
- Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps // *Nat. Rev. Genet.* 2007b. V. 8. P. 286–298.
- Fanapour P.C., Yug B., Kochar M.S. Hyperhomocysteinemia: an additional cardiovascular risk factor // *WMJ.* 1999. V. 98. P. 51–54.
- Fang J.Y., Mikovits J.A., Bagni R. et al. Infection of lymphoid cells by integration-defective human immunodeficiency virus type 1 increases de novo methylation // *J. Virol.* 2001. V. 75. P. 9753–9761.
- Fang M.Z., Jin Z., Wang Y. et al. Promoter hypermethylation and inactivation of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase in esophageal squamous cell carcinomas and its reactivation in cell lines // *Int. J. Oncol.* 2005. V. 26. P. 615–622.
- 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. V. 63. P. 7563–7570.
- Feinberg A.P., Ohlsson R., Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer // *Nat. Rev. Genet.* 2006. V. 7. P. 21–33.
- Feinberg A.P. Epigenetics at the epicenter of modern medicine // *JAMA.* 2008. V. 299. P. 1345–1350.
- 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. V. 20. P. 255–269.
- Fernandez-Twinn D.S., Ozanne S.E. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome // *Physiol. Behav.* 2006. V. 88. P. 234–243.
- Flanagan J.M., Pependikyte V., Pozdniakovaite N. et al. Intra- and interindividual epigenetic variation in human germ cells // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. V. 79. P. 67–84.
- Foley D.L., Craig J.M., Morley R. et al. Prospects for Epigenetic Epidemiology // *American Journal of Epidemiology.* 2009. V. 169. P. 389–400.
- Foster P.M. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters // *Int. J. Androl.* 2006. V. 29. P. 140–147.
- Fraga M.F., Agrelo R., Esteller M. Cross-talk between aging and cancer: the epigenetic language // *Ann. NY Acad. Sci.* 2007. V. 1100. P. 60–74.
- Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005a. V. 102. P. 10604–10609.
- Fraga M.F., Ballestar E., Villar-Garea A. et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer // *Nat. Genet.* 2005b. V. 37. P. 391–400.
- Fraga M.F., Esteller M. Towards the human cancer epigenome: a first draft of histone modifications // *Cell Cycle.* 2005. V. 4. P. 1377–1381.
- Fraga M.F., Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks // *Trends Genet.* 2007. V. 23. P. 413–418.
- 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. V. 33. P. 2605–2609.
- Frieling H., Gozner A., Romer K.D. et al. Global DNA hypomethylation and DNA hypermethylation of the alpha synuclein promoter in females with anorexia nervosa // *Mol. Psychiatry.* 2007. V. 12. P. 229–230.
- Friso S., Choi S.W. Gene-nutrient interactions and DNA methylation // *J. Nutr.* 2002. V. 132. P. 2382–2387.
- Garg V. Insights into the genetic basis of congenital heart disease // *Cell Mol. Life Sci.* 2006. V. 63. P. 1141–1148.
- Gluckman P.D., Hanson M.A. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease // *Science.* 2004a. V. 305. P. 1733–1736.
- Gluckman P.D., Hanson M.A. The developmental origins of the metabolic syndrome // *Trends Endocrinol. Metab.* 2004b. V. 15. P. 183–187.
- Godfrey K.M., Lillycrop K.A., Burdge G.C. et al. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease // *Pediatr. Res.* 2007. V. 61. P. 5–10.
- Golding J., Pembrey M., Jones R. et al. ALSPAC – the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I. Study methodology // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2001. V. 15. P. 74–87.

- Goyal R., Reinhardt R., Jeltsch A.* Accuracy of DNA methylation pattern preservation by the Dnmt1 methyltransferase // *Nucleic. Acids Res.* 2006. V. 34. P. 1182–1188.
- Gravina S., Vijg J.* Epigenetic factors in aging and longevity // *Pflugers Arch.* 2009. (in press).
- Gutierrez M.I., Siraj A.K., Khaled H. et al.* CpG island methylation in Schistosoma- and non-Schistosoma-associated bladder cancer // *Mod. Pathol.* 2004. V. 17. P. 1268–1274.
- Ha M., Yoo K.Y., Cho S.H.* Glycophorin A mutant frequency in radiation workers at the nuclear power plants and a hospital // *Mutat. Res.* 2002. V. 501. P. 45–56.
- Habib M., Fares F., Bourgeois C.A. et al.* DNA global hypomethylation in EBV-transformed interphase nuclei // *Exp. Cell Res.* 1999. V. 249. P. 46–53.
- Hammen C.* Stress and depression // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2005. V. 1. P. 293–319.
- Hatchwell E., Greally J.M.* The potential role of epigenomic dysregulation in complex human disease // *Trends Genet.* 2007. V. 23. P. 588–595.
- Heijmans B.T., Tobi E.W., Lumey L.H., Slagboom P.E.* The epigenome: Archive of the prenatal environment // *Epigenetics.* 2009. V. 4. P. 1–6
- 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. V. 105. P. 17046–17049.
- Hemminki K., Lorenzo Bermejo J., Forsti A.* The balance between heritable and environmental aetiology of human disease // *Nat. Rev. Genet.* 2006. V. 7. P. 958–965.
- Herceg Z.* Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors // *Mutagenesis.* 2007. V. 22. P. 91–103.
- Herrmann W.* The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001. V. 39. P. 666–674.
- Ho S.M., Tang W.Y.* Techniques used in studies of epigenome dysregulation due to aberrant DNA methylation: an emphasis on fetal-based adult diseases // *Reprod. Toxicol.* 2007. V. 23. P. 267–282.
- Ho S.M., Tang W.Y., Belmonte de Frausto J. et al.* Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4 // *Cancer Res.* 2006. V. 66. P. 5624–5632.
- Holliday R.* DNA methylation and epigenetic mechanisms // *Cell Biophys.* 1989. V. 15. P. 15–20.
- Holliday R.* Mutations and epimutations in mammalian cells // *Mutat. Res.* 1991. V. 250. P. 351–363.
- Hsieh C.L.* Dependence of transcriptional repression on CpG methylation density // *Mol. Cell Biol.* 1994. V. 14. P. 5487–5494.
- Cobiac L.* Epigenomics and nutrition. *Forum Nutr.* 2007. V. 60. P. 31–41.
- Isaac C.E., Francis S.M., Martens A.L. et al.* The retinoblastoma protein regulates pericentric heterochromatin // *Mol. Cell Biol.* 2006. V. 26. P. 3659–3671.
- Issa J.P.* CpG-island methylation in aging and cancer // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2000. V. 249. P. 101–118.
- Jacob R.A.* Evidence that diet modification reduces in vivo oxidant damage // *Nutr. Rev.* 1999. V. 57. P. 255–258.
- Jaenisch R., Bird A.* Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals // *Nat. Genet.* 2003. V. 33. P. 245–254.
- Jefferson W.N., Padilla-Banks E., Newbold R.R.* Disruption of the female reproductive system by the phytoestrogen genistein // *Reprod. Toxicol.* 2007. V. 23. P. 308–316.
- Jiang Y.H., Bressler J., Beaudet A.L.* Epigenetics and human disease // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2004. V. 5. P. 479–510.
- Johannes F., Porcher E., Teixeira F.K. et al.* Assessing the impact of transgenerational epigenetic variation on complex traits // *PLoS Genet.* 2009. In press.
- Jones I.M., Galick H., Kato P. et al.* Three somatic genetic biomarkers and covariates in radiation-exposed Russian cleanup workers of the Chernobyl nuclear reactor 6–13 years after exposure // *Radiat. Res.* 2002. V. 158. P. 424–442.
- Jones P.A., Baylin S.B.* The fundamental role of epigenetic events in cancer // *Nat. Rev. Genet.* 2002. V. 3. P. 415–428.
- Kaati G., Bygren L.O., Edvinsson S.* Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period // *Eur. J. Hum. Genet.* 2002. V. 10. P. 682–688.
- Kaati G., Bygren L.O., Pembrey M. et al.* Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity // *Eur. J. Hum. Genet.* 2007. V. 15. P. 784–790.
- Kafri T., Ariel M., Brandeis M. et al.* Developmental pattern of gene-specific DNA methylation in the mouse embryo and germ line // *Genes Dev.* 1992. V. 6. P. 705–714.
- Kaminsky Z.A., Tang T., Wang S.C. et al.* DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins // *Nat. Genet.* 2009. V. 41. P. 240–245.
- Kangaspeska S., Stride B., Métivier R. et al.* Transient cyclical methylation of promoter DNA // *Nature.* 2008. V. 452. P. 112–115.
- 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. V. 68. P. 6810–6821.
- Khoury M.J.* Genetic epidemiology and the future of disease prevention and public health // *Epidemiol. Rev.* 1997. V. 19. P. 175–180.
- Khoury M.J.* *Human Genome Epidemiology: A Scientific Foundation for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease* // New York, NY: Oxford University Press. 2003.
- 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. V. 19. P. 197–202.
- 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. V. 21. P. 148–158.

- Kristiansen M., Knudsen G.P., Bathum L. et al.* Twin study of genetic and aging effects on X chromosome inactivation // *Eur. J. Hum. Genet.* 2005. V. 13. P. 599–606.
- Kroll T.G.* Molecular events in follicular thyroid tumors // *Cancer Treat Res.* 2004. V. 122. P. 85–105.
- 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. V. 102. P. 1859–1864.
- Lamartiniere C.A., Cotroneo M.S., Fritz W.A. et al.* Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate // *J. Nutr.* 2002. V. 132. P. 552–558.
- Lee W.J., Shim J.Y., Zhu B.T.* Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids // *Mol. Pharmacol.* 2005. V. 68. P. 1018–1030.
- 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. V. 21. P. 327–333.
- 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. V. 38. P. 78–84.
- Li S., Washburn K.A., Moore R. et al.* Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation of estrogen-responsive lactoferrin gene in mouse uterus // *Cancer Res.* 1997. V. 57. P. 4356–4359.
- Lillicrop K.A., Phillips E.S., Jackson A.A. et al.* Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring // *J. Nutr.* 2005. V. 135(6). P. 1382–1386.
- Limpaiboon T., Khaenam P., Chinnasri P. et al.* Promoter hypermethylation is a major event of hMLH1 gene inactivation in liver fluke related cholangiocarcinoma // *Cancer Lett.* 2005. V. 217. P. 213–219.
- 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. V. 26. P. 5900–5910.
- Liu L., Wylie R.C., Andrews L.G. et al.* Aging, cancer and nutrition: the DNA methylation connection // *Mech. Ageing Dev.* 2003. V. 124. P. 989–998.
- Liu Y., Freedman B.I.* Genetics of progressive renal failure in diabetic kidney disease // *Kidney Int.* 2005. V. 99. P. 94–97.
- 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. V. 367. P. 1747–1757.
- 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. V. 87. P. 1962–1966.
- 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. V. 279. P. 29147–29154.
- 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. V. 208. P. 116–119.
- 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. V. 254–255. P. 179–186.
- Martinowich K., Hattori D., Wu H. et al.* DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation // *Science.* 2003. V. 302. P. 890–893.
- Mason J.B., Choi S.W.* Effects of alcohol on folate metabolism: implications for carcinogenesis // *Alcohol.* 2005. V. 35. P. 235–241.
- 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. V. 4. P. 6617.
- Matzke M.A., Birchler J.A.* RNAi-mediated pathways in the nucleus // *Nat. Rev. Genet.* 2005. V. 6. P. 24–35.
- 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 Neuroscience.* 2009. V. 12. P. 342–348.
- McLachlan J.A., Simpson E., Martin M.* Endocrine disruptors and female reproductive health // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 20. P. 63–75.
- Meaney M.J., Szyf M., Seckl J.R.* Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health // *Trends Mol. Med.* 2007. V. 13. P. 269–277.
- Meng Z., Qin G., Zhang B.* DNA damage in mice treated with sulfur dioxide by inhalation // *Environ. Mol. Mutagen.* 2005. V. 46. P. 150–155.
- Metivier R., Gallais R., Tiffocche C. et al.* Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter // *Nature.* 2008. V. 452. P. 45–50.
- Mikovits J.A., Young H.A., Vertino P. et al.* Infection with human immunodeficiency virus type 1 upregulates DNA methyltransferase, resulting in *de novo* methylation of the gamma interferon (IFN-gamma) promoter and subsequent downregulation of IFN-gamma production // *Mol. Cell. Biol.* 1998. V. 18. P. 5166–5177.
- Mill J., Tang T., Kaminsky Z. et al.* Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis // *Am. J. Hum. Genet.* 2008. V. 82. P. 696–711.
- Miller R.L., Ho S.M.* Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 177. P. 567–573.
- Miyazaki T., Murayama Y., Shinomura Y. et al.* E-cadherin gene promoter hypermethylation in *H. pylori*-induced enlarged fold gastritis // *Helicobacter.* 2007. V. 12. P. 523–531.
- Mohr D.C., Pelletier D.* A temporal framework for understanding the effects of stressful life events on inflammation in patients with multiple sclerosis // *Brain Behav. Immun.* 2006. V. 20. P. 27–36.
- Monk M., Boubelik M., Lehnert S.* Temporal and regional changes in DNA methylation in the embryonic, extraembryonic and germ cell lineages during mouse em-

- bryo development // *Development*. 1987. V. 99. P. 371–382.
- Moore M.A. Converging pathways in leukemogenesis and stem cell self-renewal // *Exp. Hematol.* 2005. V. 33. P. 719–737.
- Morris K.V. siRNA-mediated transcriptional gene silencing: the potential mechanism and a possible role in the histone code // *Cell Mol. Life Sci.* 2005. V. 62. P. 3057–3066.
- Murgatroyd C., Patchev A.V., Wu Y. et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress // *Nature Neuroscience*. 2009. V. 12. P. 1559–1566.
- Muskiet F.A. The importance of (early) folate status to primary and secondary coronary artery disease prevention // *Reprod. Toxicol.* 2005. V. 20. P. 403–410.
- Niemitz E.L., Feinberg A.P. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. P. 599–609.
- Northrop J.K., Thomas R.M., Wells A.D. et al. Epigenetic remodeling of the IL-2 and IFN-gamma loci in memory CD8 T cells is influenced by CD4 T cells // *J. Immunol.* 2006. V. 177. P. 1062–1069.
- Pang Y., Norihisa Y., Benjamin D. et al. Interferon-gamma gene expression in human B-cell lines: induction by interleukin-2, protein kinase C activators, and possible effect of hypomethylation on gene regulation // *Blood*. 1992. V. 80. P. 724–732.
- Pembrey M.E., Bygren L.O., Kaati G. et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. V. 14. P. 159–166.
- Perri F., Cotugno R., Piepoli A. et al. Aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric mucosa of *H. pylori* infected patients and effect of eradication // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. V. 102. P. 1361–1371.
- Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics // *Trends Genet.* 2001. V. 17. P. 142–146.
- 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. V. 122. P. 1207–1213.
- Pogribny I.P., Ross S.A., Tryndyak V.P. et al. Histone H3 lysine 9 and H4 lysine 20 trimethylation and the expression of Suv4-20h2 and Suv-39h1 histone methyltransferases in hepatocarcinogenesis induced by methyl deficiency in rats // *Carcinogenesis*. 2006. V. 27. P. 1180–1186.
- Poirier L.A., Vlasova T.I. The prospective role of abnormal methyl metabolism in cadmium toxicity // *Environ. Health Perspect.* 2002. V. 110. P. 793–795.
- Post R.M., Leverich G.S. The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention // *Dev. Psychopathol.* 2006. V. 18. P. 1181–1211.
- Poulsen P., Esteller M., Vaag A., Fraga M.F. The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases // *Pediatr. Res.* 2007. V. 61. P. 38–42.
- Prins G.S., Birch L., Tang W.Y. et al. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging // *Reprod. Toxicol.* 2007. V. 23. P. 374–382.
- 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. V. 155. P. 351–360.
- 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. V. 2. P. 40.
- Pulling L.C., Vuilleminot B.R., Hutt J.A. et al. Aberrant promoter hypermethylation of the death-associated protein kinase gene is early and frequent in murine lung tumors induced by cigarette smoke and tobacco carcinogens // *Cancer Res.* 2004. V. 64. P. 3844–3848.
- Rakyan V.K., Blewitt M.E., Druker R. et al. Metastable epialleles in mammals // *Trends Genet.* 2002. V. 18. P. 348–351.
- Rakyan V.K., Chong S., Champ M.E. et al. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine Axin(Fu) allele occurs after maternal and paternal transmission // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 2538–2543.
- Ravelli A.C., Van Der Meulen J.H., Michels R.P. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine // *Lancet*. 1998. V. 351. P. 173–177.
- Reik W., Dean W., Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development // *Science*. 2001. V. 293. P. 1089–1093.
- Richardson B. Role of DNA methylation in the regulation of cell function: autoimmunity, aging and cancer // *J. Nutr.* 2002. V. 132. P. 2401–2405.
- Richardson B. Impact of aging on DNA methylation // *Ageing Res. Rev.* 2003. V. 2. P. 245–261.
- Ronn T., Poulsen P., Hansson O. et al. Age influences DNA methylation and gene expression of COX7A1 in human skeletal muscle // *Diabetologia*. 2008. V. 51. P. 1159–1168.
- Rubin M.M. Antenatal exposure to DES: lessons learned future concerns // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2007. V. 62. P. 548–555.
- Salnikow K., Costa M. Epigenetic mechanisms of nickel carcinogenesis // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2000. V. 19. P. 307–318.
- Sasaki T., Maier B., Bartke A., Scoble H. Progressive loss of SIRT1 with cell cycle withdrawal // *Aging Cell*. 2006. V. 5. P. 413–422.
- Saze H. Epigenetic memory transmission through mitosis and meiosis in plants // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008. V. 19. P. 527–536.
- Scaffidi P., Misteli T. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome // *Nat. Med.* 2005. V. 11. P. 440–445.
- Schanen N.C. Epigenetics of autism spectrum disorders // *Hum. Mol. Genet.* 2006. V. 15. P. 138–150.
- Scher H.I., Sawyers C.L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. P. 8253–8261.
- Schulz W.A., Steinhoff C., Florl A.R. Methylation of endogenous human retroelements in health and disease //

- Curr. Top Microbiol. Immunol. 2006. V. 310. P. 211–250.
- Schumacher A.* Epigenetics of Aging In book: Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics // Tollefsbol, T.O. (ed.). 2010. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands (In press).
- Schumacher A., Kapranov P., Kaminsky Z. et al.* Microarray-based DNA methylation profiling: technology and applications // Nucleic Acids Res. 2006. V. 34. P. 528–542.
- Schumacher A., Petronis A.* Epigenetics of complex diseases: from general theory to laboratory experiments // Curr. Top Microbiol. Immunol. 2006. V. 310. P. 81–115.
- Seligson D.B., Horvath S., Shi T. et al.* Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence // Nature. 2005. V. 435. P. 1262–1266.
- 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. V. 40. P. 1179–1184.
- 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. V. 205. P. 290–296.
- Shumaker D.K., Dechat T., Kohlmaier A. et al.* Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006. V. 103. P. 8703–8708.
- Siegmund K.D., Connor C.M., Campan M. et al.* DNA methylation in the human cerebral cortex is dynamically regulated throughout the life span and involves differentiated neurons // PLoS ONE. 2007. V. 2. P. 895.
- Silbergeld E.K., Waalkes M., Rice J.M.* Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action. Am. J. Ind. Med. 2000. V. 38. P. 316–323.
- Singhal R.P., Mays-Hoopes L.L., Eichhorn G.L.* DNA methylation in aging of mice // Mech. Ageing Dev. 1987. V. 41. P. 199–210.
- Smith S.J., Li Y., Whitley R. et al.* Molecular epidemiology of p53 protein mutations in workers exposed to vinyl chloride // Am. J. Epidemiol. 1998. V. 147. P. 302–308.
- Soussi T., Ishioka C., Claustres M., Beroud C.* Locus-specific mutation databases: pitfalls and good practice based on the p53 experience // Nat. Rev. Cancer. 2006. V. 6. P. 83–90.
- Steinke J.W., Rich S.S., Borish L.* Genetics of allergic disease // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. V. 121. P. 384–416.
- Stojanovich L., Marisavljevic D.* Stress as a trigger of autoimmune disease // Autoimmun. Rev. 2008. V. 7. P. 209–213.
- Strausbaugh S.D., Davis P.B.* Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology // Clin. Chest. Med. 2007. V. 28. P. 279–288.
- Suter C.M., Martin D.I., Ward R.L.* Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers // Nat. Genet. 2004. V. 36. P. 497–501.
- Szyf M.* Early life, the epigenome and human health // Acta Paediatr. 2009. V. 98. P. 1082–1084.
- Szyf M., McGowan P., Meaney M.J.* The social environment and the epigenome // Environ. Mol. Mutagen. 2008. V. 49. P. 46–60.
- 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. V. 286. P. 355–365.
- Tamashiro K.L., Wakayama T., Akutsu H. et al.* Cloned mice have an obese phenotype not transmitted to their offspring // Nat. Med. 2002. V. 8. P. 262–267.
- 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. V. 87. P. 344–352.
- Thompson C., Syddall H., Rodin I. et al.* Birth weight and the risk of depressive disorder in late life // Br. J. Psychiatry. 2001. V. 179. P. 450–455.
- Thrall G., Lane D., Carroll D. et al.* A systematic review of the effects of acute psychological stress and physical activity on haemorrhage, coagulation, fibrinolysis and platelet reactivity: implications for the pathogenesis of acute coronary syndromes // Thrombo Res. 2007. V. 120. P. 819–847.
- 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. V. 18. P. 4046–4053.
- 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 cortex // Brain Res. Mol. Brain. Res. 1999. V. 70. P. 288–292.
- 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. V. 123. P. 1487–1503.
- Tusie Luna M.T.* Genes and type 2 diabetes mellitus // Arch. Med. Res. 2005. V. 36. P. 210–222.
- Vadlamudi S., Kalhan S.C., Patel M.S.* Persistence of metabolic consequences in the progeny of rats fed aHC formula in their early postnatal life // Am. J. Physiol. 1995. V. 269. P. 731–738.
- 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. V. 25. P. 1389–1395.
- Van Engeland M., Weijenberg 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. V. 63. P. 3133–3137.
- Van Speybroeck L.* From epigenesis to epigenetics: the case of C.H. Waddington // Ann. NY Acad. Sci. 2002. V. 981. P. 61–81.
- Vanyushin B.F., Tkacheva S.G., Belozersky A.N.* Rare bases in animal DNA // Nature. 1970. V. 225. P. 948–949.
- Vaquero A., Scher M., Lee D. et al.* Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin // Mol. Cell. 2004. V. 16. P. 93–105.

- Verdel A., Jia S., Gerber S. et al.* RNAi-mediated targeting of heterochromatin by the RITS complex // *Science*. 2004. V. 303. P. 672–676.
- Veurink M., Koster M., Berg L.T.* The history of DES, lessons to be learned // *Pharm. World Sci.* 2005. V. 27. P. 139–143.
- 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*. 2004a. V. 198. P. 31–38.
- 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*. 2004b. V. 25. P. 133–141.
- Waddington C.H.* The strategy of the genes: a discussion of some aspects of theoretical biology // New York: Macmillan. 1957.
- Wang S.C., Oelze B., Schumacher A.* Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease // *PLoS ONE*. 2008. V. 3. P. 2698.
- Waterland R.A.* Does nutrition during infancy and early childhood contribute to later obesity via metabolic imprinting of epigenetic gene regulatory mechanisms? // *Nestle Nutr.* 2005. V. 56. P. 157–174.
- Waterland R.A.* Is epigenetics an important link between early life events and adult disease? // *Horm. Res.* 2009. V. 71. P. 13–16.
- Waterland R.A., Dolinoy D.C., Lin J.R. et al.* Maternal methyl supplements increase offspring DNAmethylation at Axin Fused // *Genesis*. 2006. V. 44. P. 401–406.
- Waterland R.A., Garza C.* Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats // *J. Nutr.* 2002. V. 132. P. 357–364.
- Waterland R.A., Jirtle R.L.* Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation // *Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 23. P. 5293–5300.
- 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. V. 15. P. 705–716.
- Weaver I.C., Champagne F.A., Brown S.E. et al.* Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. P. 11045–11054.
- Wells J.C.* Flaws in the theory of predictive adaptive responses // *Trends Endocrinol. Metab.* 2007. V. 18. P. 331–337.
- Welshons W.V., Nagel S.C., vom Saal F.S.* Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure // *Endocrinology*. 2006. V. 147. P. 56–69.
- Willett W.C.* Balancing life-style and genomics research for disease prevention // *Science*. 2002. V. 296. P. 695–698.
- Wilson A.S., Power B.E., Molloy P.L.* DNA hypomethylation and human diseases // *Biochim. Biophys. Acta*. 2007. V. 1775. P. 138–162.
- Wilson V.L., Jones P.A.* DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells // *Science*. 1983. V. 220. P. 1055–1057.
- Wilson V.L., Smith R.A., Ma S. et al.* Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. P. 9948–9951.
- Wren J.D., Garner H.R.* Data-mining analysis suggests an epigenetic pathogenesis for type 2 diabetes // *J. Biomed. Biotechnol.* 2005. P. 104–112.
- Wu L.L., Wu J.T.* Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker // *Clin. Chim. Acta*. 2002. V. 322. P. 21–28.
- Wu Q., Ohsako S., Ishimura R. et al.* Exposure of mouse preimplantation embryos to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) alters the methylation status of imprinted genes *H19* and *Igf2* // *Biol. Reprod.* 2004. V. 70. P. 1790–1797.
- 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. V. 106. P. 93–102.
- 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. V. 23. P. 2369–2380.
- Ying A.K., Hassanain H.H., Roos C.M. et al.* Methylation of the estrogen receptor-alpha gene promoter is selectively increased in proliferating human aortic smooth muscle cells // *Cardiovasc. Res.* 2000. V. 46. P. 172–179.
- 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. V. 48. P. 685–690.
- 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. V. 27. P. 153–154.
- Yu W., Sipowicz M.A., Haines D.C. et al.* Preconception urethane or chromium(III) treatment of male mice: multiple neoplastic and non-neoplastic changes in offspring // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1999. V. 158. P. 161–176.
- Zawia N.H., Basha M.R.* Environmental risk factors and the developmental basis for Alzheimer's disease // *Rev. Neurosci.* 2005. V. 16. P. 325–337.
- Zhang Z., Deng C., Lu Q. et al.* Age-dependent DNA methylation changes in the ITGAL (CD11a) promoter // *Mech. Ageing. Dev.* 2002. V. 123. P. 1257–1268.
- 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. V. 57. P. 328–336.

@@@@@@