



ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ

3. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий

Резюме. В аналитическом обзоре продемонстрировано влияние вспомогательных репродуктивных технологий на геномный импринтинг ребенка. Показано, что вспомогательные репродуктивные технологии несут риск задержки внутриутробного развития и возникновения импринтинг-ассоциированных синдромов: Беквита — Видемана, Ангельмана, Сильвера — Рассела.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии; геномный импринтинг; дети

Введение

С медицинской точки зрения вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) представляют собой наиболее эффективный метод оплодотворения при бесплодии. По данным мировой статистики, в 2013 году было зарегистрировано более 5 миллионов детей, зачатых при помощи ВРТ [23]. Время применения различных методов ВРТ — экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), переноса эмбриона (ПЭ), искусственной инсеминации спермы мужа (ИИСМ) или спермы донора (ИИСД), инъекции сперматозоида в цитоплазму клетки (ИКСИ) и др. — сопряжено со сроками приобретения импринтов и эпигенетического перепрограммирования ДНК (рис. 1) [26]. Первое свидетельство о нарушении геномного импринтинга в ходе процедур ВРТ было получено Lorraine E. Young и соавт. [69] в 2001 году при изучении плодов овец, развившихся из культивируемых в пробирке эмбрионов.

После оплодотворения в клетках эмбриона отмечается повышение активности метилирования ДНК, которое, как известно, в первую очередь зависит от обеспеченности метильными группами, предоставляемыми метиониновым циклом, и

от уровня активности ДНК-метилтрансфераз. Присоединение метильных групп к ДНК зависит от соотношения содержания S-аденозилметионина (SAM) и S-аденозилгомоцистеина (SAH), наличия достаточного количества метионина, глицина, 5-метилтетрагидрофолата, холина (предшественника бетаина) и витаминов группы В. А баланс активности таких ферментов C1-метаболизма, как метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), бетаингомоцистеинметилтрансфераза S (BHMT) и цистатионин-β-синтаза (CBS), предопределяет физиологичность метилирования ДНК. Дисбаланс активности ферментных компонентов метилирования ДНК обуславливает возникновение нарушений установления импринтов [43].

Yves Menezo и соавт. [40] сделали предположение о том, что основной причиной нарушений метилирования ДНК у млекопитающих, зачатых при помощи ВРТ, являются изменения в обеспечении метильными группами, необходимыми для *de novo* метилирования ДНК. Так, стимуляция яичников обуславливает повышение концентрации гомоцистеина в фолликулярной жидкости, а гомоцистеин, как известно, является ингибитором процесса метилирования ДНК [5].

В связи с этим использование ВРТ ассоциировано с высоким риском изменения уровня метилирования ДНК и девиации экспрессии импринтированных генов в половых клетках и клетках эмбрионов [46, 64].

Нарушения геномного импринтинга, ассоциированные с различными методами вспомогательных репродуктивных технологий

Исследование эпигенетического профиля продемонстрировало, что у 76 % трехдневных мышинных эмбрионов, зачатых при помощи ВРТ, наблюдаются нарушения геномного импринтинга. Аномальное метилирование ДНК было зарегистрировано в области генов *Snrpn*, *Kcnqlot1* и *H19* в 56, 86 и 71 % случаев соответственно [66].

Изменение эпигенетического профиля потомков зависит от метода ВРТ, условий культивирования гамет и/или эмбриона, доз гонадотропина (табл. 1).

Однако процессы создания импринтов у животных и человека существенно отличаются друг от друга. В частности, метилирование CpG сайта *PWS-1C* в организме человека происходит после оплодотворения, в то время как у мышей данный процесс наблюдается в оогенезе [18]. В связи с этим считают некорректным представлять результаты исследований влияния ВРТ на геномный имприн-

тинг у животных как вероятный эффект изменения эпигенетического профиля у человеческих плодов, зачатых при помощи ВРТ.

Анализ уровней метилирования 37 сайтов CpG ДНК 16 генов клеток плаценты показал, что различия метилирования ДНК у детей, зачатых естественным путем, и детей, зачатых при помощи ВРТ, наблюдаются вне зависимости от наличия родительского бесплодия. Считают, что особенности метилирования ДНК у детей, зачатых при помощи ВРТ, вероятно, отражают состояние глобальной эпигенетической неустойчивости [14, 58]. Особенности метилирования ДНК импринтированных генов клинически здоровых детей, зачатых при помощи ВРТ, представлены в табл. 2.

Показано, что у человеческих эмбрионов, зачатых при помощи ВРТ, в 89 % случаев наблюдается гипо- или гиперметилирование гена *SNRPN* (8/9-й день) [19], в 56 % — гена *KCNQ1OT1* [30], в 17 % — гена *H19* (3-й день) [66]. Carlee R. White и соавт. [66] полагают, что нарушения метилирования ДНК при зачатии с помощью ВРТ возникают уже на стадии 6–8 клеток и несущественно зависят от метода ВРТ.

Эпигенетический профиль детей, зачатых с помощью ВРТ, в отличие от детей, которые зачаты естественным образом, наблюдается в клетках плаценты, пуповинной и периферической крови даже клинически здоровых детей. ВРТ-ассоциированные изменения метилирования ДНК наблюдаются в ре-

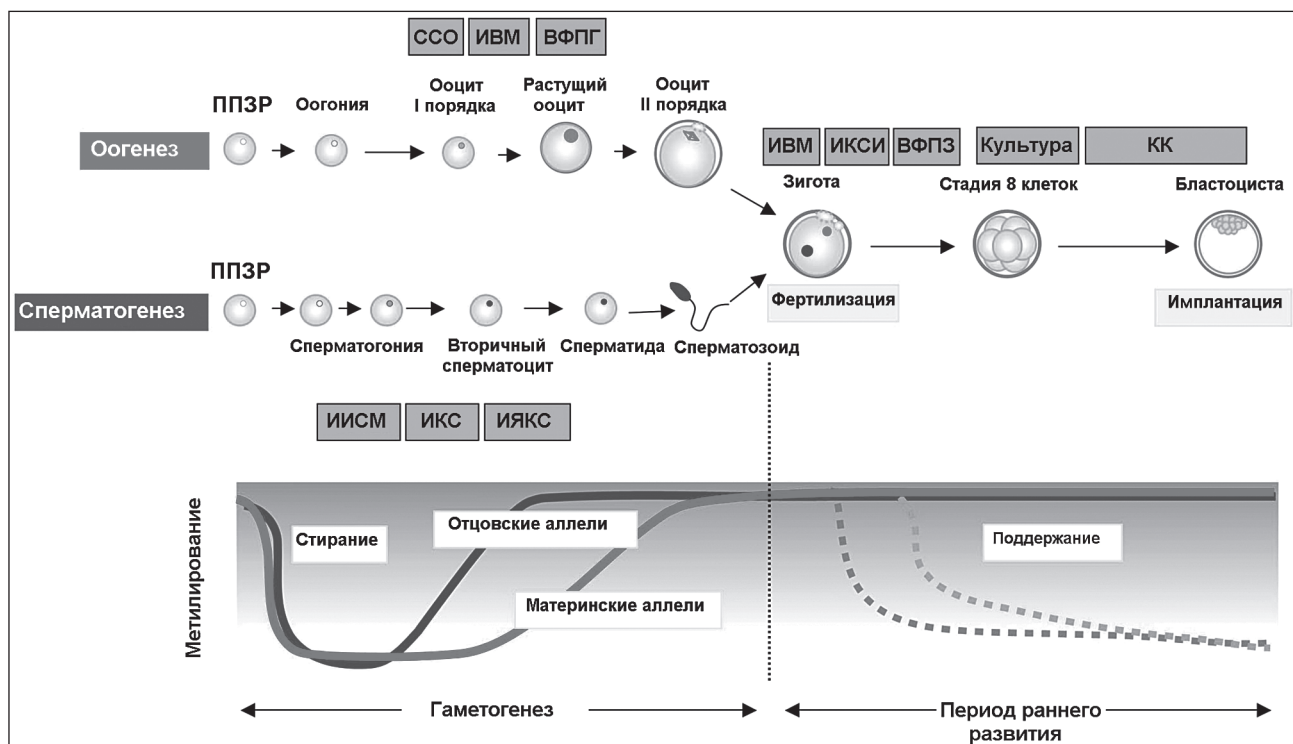


Рисунок 1. Метилирование ДНК в гаметогенезе и вспомогательные репродуктивные технологии [26]
Примечания: ППЗР — примордиальные половые зародышевые клетки; ССО — стимуляция суперовуляции; ИВМ — матурация яйцеклетки в пробирке; ВФПГ — внутрифаллопиева пересадка гаметы; ВФПЗ — внутрифаллопиева пересадка зиготы; ИКСИ — инъекции сперматозоида в цитоплазму клетки; ИИСМ — искусственная инсеминация спермы; ИКС — инъекция круглых сперматид; ИЯКС — инъекция ядра круглой сперматиды; КК — криоконсервация.

гионах дифференциально метилированной области (DMR) и импринтинг-контролирующей области (ICR) генов, которые импринтированы во время гаметогенеза и эмбрионального развития, особенно таких генов, как *SNRPN*, *KCNQ1OT1*, *H19*, *IGF2*, *MEST*, *INSIG1*, *SREBF1*. В то же время статус метилирования ДНК других импринтированных генов — *GNAS*, *DLK1/MEG3*, *TNDM*, и *XIST* — не изменяется. Изменение состояния метилирования ДНК может влиять на экспрессию как импринтированных, так и неимпринтированных генов [27]. Наиболее часто нарушения метилирования ДНК в плаценте при использовании ВРТ регистрируются в области трех импринтированных генов — *H19*, *IGF2*, *MEST* [29, 42, 63].

Эпигенетический профиль различных типов клеток клинически здоровых детей, зачатых при помощи ВРТ, может значительно различаться [32].

По мнению Сécile Choux [9], некоторые эпигенетические модуляции, ассоциированные с ВРТ, можно отнести к компенсаторным механизмам, которые позволяют плоду развиваться в измененной внешней среде. Но когда компенсаторные эпигенетические изменения приобретают несбалансированный характер, возникают патологические проявления в виде преэклампсии, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода.

Так, установлено, что ВРТ ассоциированы с высокой вероятностью развития преэклампсии, преждевременных родов, задержки внутриутробного

развития [44], а также заболеваний, обусловленных нарушениями геномного импринтинга: синдрома Беквита — Видемана (BWS), синдрома Ангельмана (AS), синдрома Сильвера — Рассела (SRS) (табл. 3) [48, 66]. Количество детей, больных BWS и SRS, среди рожденных после использования ВРТ примерно в 10–12 раз больше, чем среди детей, зачатых естественным путем [25, 64].

Импринтированные гены играют ключевую роль в развитии плаценты и регуляции обеспечения организма плода питательными веществами [2]. Установлено, что у мышиных эмбрионов, зачатых при помощи ВРТ, к E18.5 наблюдается задержка развития массы тела, обусловленная нарушением обеспечения нутриентами, в основе которого лежат гистоморфологические дефекты плаценты [4, 7]. Установлено, что эффективные ВРТ индуцируют изменения экспрессии генов, участвующих в развитии плаценты. В частности, продемонстрировано, что ВРТ ассоциированы со снижением экспрессии генов фактора транскрипции глиальных клеток (*Gcm1*), определяющего развитие синцитиотрофобласта; рецептора протеина домена вставки киназы (*Flk1/Kdr*), который играет ключевую роль в развитии сосудов; протеина пролактинового семейства (*Prl8a8*); трофобластспецифических протеинов α (*Tpba*) и β (*Tpbb*), которые экспрессируются в клетках спонгиозотрофобласта; протокадгерина-12 (*Pcdh12*); транскрипта-1, экспрессируемого в сердце и производных нервного гребня (*Hand1*),

Таблица 1. Особенности метилирования ДНК импринтированных генов у экспериментальных животных, зачатых при помощи различных методов ВРТ

Объект	Импринтированный ген, DMR	Измененные процессы	Исследованные ткани или клетки потомков	Авторы
<i>Стимуляция суперовуляции</i>				
Мышь		Отсутствуют изменения глобального метилирования ДНК	Ооциты	[35]
Корова	<i>Slc2a1</i> , <i>Prdx</i> и <i>Zar1</i>	Метилирование ↓	Ооциты	[16]
	<i>Igf2</i> и <i>Igfr2</i>	Экспрессия ↓	Эмбрион	[41]
<i>Матурация яйцеклетки в пробирке</i>				
Мышь	ICR1 <i>H19</i> , <i>Peg3</i>	Метилирование ↓ ↓	Плацента	[12]
Корова	ICR1 <i>H19</i> , ICR2 <i>Kcnq1ot1</i> , <i>Peg3</i> , <i>Snrpn</i>	Метилирование ↓ ↓ ↑ ↑	Эмбрион	[24]
<i>Манипуляции со сперматозоидами</i>				
Мышь	<i>Kcnq1ot1</i> , <i>Mest</i> , <i>Peg3</i> , <i>Plagl1</i> , <i>Snrpn</i>	Метилирование ↑ Экспрессия ↓	Яички	[68]
Бык	<i>Igf2r</i>	Метилирование ↑	Сперматозоиды	[6]

Таблица 2. Особенности метилирования ДНК импринтированных генов клинически здоровых детей, зачатых при помощи ВРТ

Импринтированный ген, DMR	Измененные процессы	Исследованные ткани или клетки потомков	Авторы
1	2	3	4
<i>Стимуляция суперовуляции</i>			
ICR2 <i>KCNQ10T1</i>	Метилирование ↑	Ооциты	[31]
ICR1 <i>H19</i>	Метилирование ↓	Ооциты	[53]
ICR2 <i>KCNQ10T1</i>	Метилирование ↑	Пуповинная кровь	[50]
ICR <i>SNRPN</i>	Метилирование ↑		
ICR2 <i>KCNQ10T1</i>	Метилирование ↑	Плацента	
ICR1 <i>H19</i>	Метилирование ↓		
ICR <i>SNRPN</i>	Метилирование ↑		
<i>Матурация яйцеклетки в пробирке</i>			
1536 CpG сайтов более 700 генов	Метилирование ↓	Пуповинная кровь	[29]
1536 CpG сайтов более 700 генов	Метилирование ↑	Плацента	
ICR2 <i>KCNQ10T1</i>	Метилирование ↓	Периферическая кровь новорожденных	[21]
ICR1 <i>H19</i>	Метилирование ↓	Пуповинная кровь	[50]
ICR <i>SNRPN</i>	Метилирование ↑		
ICR <i>MEST</i>	Метилирование ↓		
DMR <i>MEST</i>	Метилирование ↑	Пуповинная кровь	[62]
<i>GNAS</i>	Метилирование ↓	Пуповинная кровь	[29]
<i>NNAT</i>	Метилирование ↓		
<i>PEG3</i>	Метилирование ↓		
<i>PEG10</i>	Метилирование ↓		
<i>MEST ICR</i>	Метилирование ↓	Плацента	[29, 42]
<i>SLC22A2</i>	Метилирование ↓	Плацента	[29]
<i>PEG3</i>	Метилирование ↑		
<i>Инъекция сперматозоида в цитоплазму клетки</i>			
ICR2 <i>KCNQ10T1</i>	Метилирование ↓	Периферическая кровь новорожденных	[21]
<i>KCNQ10T1, SNRPN, MEST, GNAS NESP55, GNAS NESPas, GNAS XL-alpha-s и GNAS Exon1A DMR</i>	Без изменений	Пуповинная кровь	[62]
<i>INSIG1</i> CpG 1–5	Метилирование ↓	Пуповинная кровь	[36]

Окончание табл. 2

1	2	3	4
GNAS (2 sites)	Метилирование ↑	Пуповинная кровь	[39]
PLAGL1	Метилирование ↑		
ZIM2	Метилирование ↑		
DIRAS3	Метилирование ↑		
ICR1 H19	Метилирование ↓	Плацента	[42]
ICR MEST	Метилирование ↓	Плацента	[70]
MEG3	Метилирование ↓		

Таблица 3. Особенности метилирования ДНК импринтированных генов в лимфоцитах периферической крови у больных с BWS и SRS, зачатых при помощи ВРТ

Импринтированный ген, DMR	Метилирование	Авторы
Синдром Беквита — Видемана Стимуляция супероуляции		
ICR2 KCNQ10T1 (материнская аллель)	↓	[17, 50]
<i>Матурация яйцеклетки в пробирке</i>		
ICR2 KCNQ10T1 (материнская аллель)	↑	[13]
ICR2 KCNQ10T1 (материнская аллель)	↓	[20]
ICR2 KCNQ10T1 (материнская аллель)	↓	[17, 60]
ICR2 KCNQ10T1 (материнская аллель)	↓	[52]
ICR2 KCNQ10T1 (материнская аллель)	↓	[34]
PLAGL1, MEST и DMR IGF2R	Без изменений	[61]
<i>Иньекция сперматозоида в цитоплазму клетки</i>		
ICR2 KCNQ10T1 (материнская аллель)	↓	[17, 60]
ICR2 KCNQ10T1 (материнская аллель)	↓	[13]
ICR2 KCNQ10T1 (материнская аллель)	↓	[52]
ICR2 KCNQ10T1 (материнская аллель)	↓	[34]
PLAGL1, MEST и DMR IGF2R	Без изменений	[61]
Синдром Сильвера — Рассела Стимуляция супероуляции		
ICR1 H19 (отцовская аллель)	↓	[37]
<i>Матурация яйцеклетки в пробирке</i>		
ICR1 H19 (отцовская аллель)	↓	[10, 28]
DMR PEG1/MEST (отцовская аллель)	↑	[28]
<i>Иньекция сперматозоида в цитоплазму клетки</i>		
ICR1 H19 (отцовская аллель)	↓	[3, 8]
Синдром Ангельмана Стимуляция супероуляции		
ICR SNRPN (материнская аллель)	↓	[37]
<i>Иньекция сперматозоида в цитоплазму клетки</i>		
ICR SNRPN (материнская аллель)	↓	[11]
ICR SNRPN (материнская аллель)	↓	[45]
ICR SNRPN (материнская аллель)	↓	[37]

необходимого для дифференциации гигантских клеток трофобласта [33].

ВРТ, которые в последующем сопровождаются задержкой развития массы плода, ассоциированы с гипометилированием ДНК ICR генов *H19*, *Kcnq1ot1* и *Snrpn* клеток плаценты. Также в клетках плаценты отмечается ВРТ-ассоциированное подавление экспрессии большинства импринтированных генов, усиливающих рост плода, и усиление активности генов, экспрессируемых материнской аллелью, подавляющих рост плода. Использование ВРТ сопровождается ингибированием экспрессии генов большинства плацентарных транспортеров различных нутриентов: аминокислотных транспортеров (*Slc38a1* и *Slc38a4*), транспортера глутамата (*Slc1a3*), натрий- и хлоридзависимого транспортера таурина (*Slc6a6*), транспортера 1 тиамин (*Slc19a2*), транспортера анионов (*Slc26a7*), транспортеров органических катионов (*Slc22a3*, *Slc22a18*) [33]. Таким образом, ВРТ-ассоциированные нарушения создания импринтов ДНК клеток плаценты изменяют экспрессию импринтированных генов, обуславливая порочное развитие плаценты, несостоятельной в плане обеспечения потребности плода в пищевых ингредиентах.

Показано, что применение препаратов фолиевой кислоты и метионина в период зачатия предупреждает возникновение неблагоприятных эффектов несбалансированного С1-метаболизма [59].

Заключение

Таким образом, вспомогательные репродуктивные технологии могут привести к нарушениям геномного импринтинга ребенка, которые несут высокий риск задержки внутриутробного развития, возникновения патологии центральной нервной системы, импринтинг-ассоциированных синдромов Беквита — Видемана, Ангельмана, Сильвера — Рассела.

В последнее годы описан трансгенерационный эффект, характеризующийся проявлением эпигенетических изменений, возникновение которых индуцировано влиянием эндо- или экзогенных факторов во время раннего онтогенеза индивидуума, не только в первом и втором, но и в последующих поколениях. Большинство факторов окружающей среды, или токсикантов, оказывают прямое влияние на соматические клетки, поражение которых приводит к развитию заболевания у индивидуума, но не передается следующему поколению. Только влияние на «программу развития» гамет способен передаваться от поколения к поколению. Признаки, ассоциируемые с трансгенерационным эффектом, не связаны с прямым воздействием причинно-значимых факторов. С учетом того, что факторы, оказывающие влияние на организм матери (F0 поколение), непосредственно воздействуют на ее плод (F1 поколение) и половые клетки плода, которые будут участвовать в формировании F2 поколения, это поколение будет характеризоваться мультигенерационным фенотипом. И только проявление признаков в F3 и последующих поколениях можно рассматривать в

качестве результата трансгенерационного эффекта, а не как следствие непосредственного влияния неблагоприятного фактора. Предполагают наличие нескольких механизмов, обуславливающих возникновение трансгенерационных эффектов: а) наследование эпигенетических нарушений; б) наследование изменений генома митохондрий [1]. Эпигенетические нарушения, лежащие в основе трансгенерационного фенотипа, наследуются подобно импринтам импринтированных генов [55].

Несмотря на то, что гаметические DMR импринтированных кластеров обеспечены системой защиты от механизмов стирания импринтов [54], влияние неадекватной диеты и токсикантов во время гаметогенеза может перепрограммировать эпигенетическую информацию, которая будет передана следующему поколению с проявлением трансгенерационного эффекта [56, 57].

Установлено, что низкокалорийная диета [15, 65], фолаты [47], алкоголь [22], табачный дым [51], бисфенол-А [67] могут являться факторами, вызывающими нарушения геномного импринтинга с трансгенерационным наследованием.

Эпигенетические изменения импринтированных кластеров, которые возникли у плода в связи с нутритивным дисбалансом, приемом алкоголя, табакокурением матери во время беременности, могут передаваться по наследству [15, 22, 49, 51]. Метилирование ДНК клеток зародышевой линии, индуцированное материнским недоеданием, обуславливает развитие метаболического фенотипа у лиц второго и третьего поколения [38].

Влияние внешних факторов (питания, алкоголя, табачного дыма) на организм родителей и использование вспомогательных репродуктивных технологий сопряжены с возникновением нарушений геномного импринтинга у детей, которые не только неблагоприятно сказываются на состоянии их здоровья, но в некоторых случаях могут передаваться по наследству.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Aiken C.E., Ozanne S.E. Transgenerational developmental programming // *Hum. Reprod. Update.* 2014 Jan-Feb; 20 (1): 63-75. doi: 10.1093/humupd/dmt043.
2. Angiolini E. Regulation of placental efficiency for nutrient transport by imprinted genes / E. Angiolini, A. Fowden, P. Coan et al. // *Placenta.* 2006 Apr; 27 Suppl A: S98-102. doi: 10.1016/j.placenta.2005.12.008.
3. Blik J. Hypomethylation of the H19 gene causes not only Silver-Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype / Blik J., Terhal P., van den Bogaard M.J. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2006 Apr; 78 (4): 604-14. doi: 10.1111/aogs.12799.
4. Bloise E. Impaired placental nutrient transport in mice generated by in vitro fertilization / E. Bloise, W. Lin, X. Liu et al. // *Endocrinology.* 2012 Jul; 153 (7): 3457-67. doi: 10.1210/en.2011-1921.
5. Boxmeer J.C. IVF outcomes are associated with biomarkers of the homocysteine pathway in monofollicular fluid / J.C. Boxmeer, N.S. Macklon, J. Lindemans et al. // *Hum. Reprod.* 2009 May; 24 (5): 1059-66. doi: 10.1093/humrep/dep009.
6. Carvalho J.O. The methylation patterns of the IGF2 and IGF2R genes in bovine spermatozoa are not affected by flow-cytometric sex sor-

- ting / J.O. Carvalho, V.A. Michalczewski-Lacerda, R. Sartori et al. // *Mol. Reprod. Dev.* 2012 Feb; 79 (2): 77-84. doi: 10.1002/mrd.21410.
7. Chen S. Assisted reproduction causes placental maldevelopment and dysfunction linked to reduced fetal weight in mice / S. Chen, F.Z. Sun, X. Huang et al. // *Sci Rep.* 2015 Jun 18; 5: 10596. doi: 10.1038/srep10596.
8. Chopra M. Russell-Silver syndrome due to paternal H19/IGF2 hypomethylation in a patient conceived using intracytoplasmic sperm injection / M. Chopra, D.J. Amor, L. Sutton, E. Algar, D. Mowat // *Reprod. Biomed. Online.* 2010 Jun; 20 (6): 843-7. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.02.025.
9. Choux C. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy / C. Choux, V. Carmignac, C. Bruno et al. // *Clin. Epigenetics.* 2015 Aug 21; 7 (1): 87. doi: 10.1186/s13148-015-0120-2.
10. Cocchi G. Silver-Russell syndrome due to paternal H19/IGF2 hypomethylation in a twin girl born after in vitro fertilization / G. Cocchi, C. Marsico, A. Cosentino et al. // *Am. J. Med. Genet. A.* 2013 Oct; 161A (10): 2652-5. doi: 10.1002/ajmg.a.36145.
11. Cox G.F. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects / G.F. Cox, J. Bürger, V. Lip et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2002 Jul; 71 (1): 162-4. doi: 10.1086/341096.
12. De Waal E. In vitro culture increases the frequency of stochastic epigenetic errors at imprinted genes in placental tissues from mouse concepti produced through assisted reproductive technologies / E. de Waal, W. Mak, S. Calhoun et al. // *Biol. Reprod.* 2014 Feb 6; 90 (2): 22. doi: 10.1095/biolreprod.113.114785.
13. DeBaun M.R., Niemitz E.L., Feinberg A.P. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19 // *Am. J. Hum. Genet.* 2003 Jan; 72 (1): 156-60. doi: 10.1086/346031.
14. Denomme M.M., Mann M.R. Genomic imprints as a model for the analysis of epigenetic stability during assisted reproductive technologies // *Reproduction.* 2012 Oct; 144 (4): 393-409. doi: 10.1530/REP-12-0237.
15. Desai M., Jellyman J.K., Ross M.G. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome // *Int. J. Obes. (Lond).* 2015 Apr; 39 (4): 633-41. doi: 10.1038/ijo.2015.13.
16. Diederich M. DNA methylation and mRNA expression profiles in bovine oocytes derived from prepubertal and adult donors / M. Diederich, T. Hansmann, J. Heinzmann et al. // *Reproduction.* 2012 Sep; 144 (3): 319-30. doi: 10.1530/REP-12-0134.
17. Doornbos M.E. Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study / M.E. Doornbos, S.M. Maas, J. McDonnell, J.P. Vermeiden, R.C. Hennekam // *Hum. Reprod.* 2007 Sep; 22 (9): 2476-80. doi: 10.1093/humrep/dem172.
18. El-Maarri O. Maternal methylation imprints on human chromosome 15 are established during or after fertilization / O. El-Maarri, K. Buiting, E.G. Peery et al. // *Nat. Genet.* 2001 Mar; 27 (3): 341-4. doi: 10.1038/85927.
19. Geuns E. Methylation imprints of the imprint control region of the SNRPN-gene in human gametes and preimplantation embryos / E. Geuns, M. De Rycke, A. Van Steirteghem, I. Liebaers // *Hum. Mol. Genet.* 2003 Nov 15; 12 (22): 2873-9. doi: 10.1093/hmg/ddg315.
20. Gicquel C. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN10T gene / C. Gicquel, V. Gaston, J. Mandelbaum et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2003 May; 72 (5): 1338-41. PMID: 12772698.
21. Gomes M.V. Abnormal methylation at the KvDMR1 imprinting control region in clinically normal children conceived by assisted reproductive technologies / M.V. Gomes, J. Huber, R.A. Ferriani et al. // *Mol. Hum. Reprod.* 2009 Aug; 15 (8): 471-7. doi: 10.1093/molehr/gap038.
22. Govorko D. Male germline transmits fetal alcohol adverse effect on hypothalamic proopiomelanocortin gene across generations / Govorko D., Bekdash R.A., Zhang C., Sarkar D.K. // *Biol. Psychiatry.* 2012 Sep 1; 72 (5): 378-88. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.006.
23. Grafodatskaya D., Cyrynbau C., Weksberg R. The health risks of ART // *EMBO Rep.* 2013 Feb; 14 (2): 129-35. doi: 10.1038/embor.2012.222.
24. Heinzmann J. Epigenetic profile of developmentally important genes in bovine oocytes / J. Heinzmann, T. Hansmann, D. Herrmann et al. // *Mol. Reprod. Dev.* 2011 Mar; 78 (3): 188-201. doi: 10.1002/mrd.21281.
25. Hiura H. Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies / H. Hiura, H. Okae, N. Miyauchi et al. // *Hum. Reprod.* 2012 Aug; 27 (8): 2541-8. doi: 10.1093/humrep/des197.
26. Hiura H. Imprinting methylation errors in ART / H. Hiura, H. Okae, H. Chiba et al. // *Reprod. Med. Biol.* 2014; 13 (4): 193-202. doi: 10.1007/s12522-014-0183-3.
27. Hoeymakers L., Kempe H., Verschure P.J. Epigenetic imprinting during assisted reproductive technologies: The effect of temporal and cumulative fluctuations in methionine cycling on the DNA methylation state // *Mol. Reprod. Dev.* 2016 Feb; 83 (2): 94-107. doi: 10.1002/mrd.22605.
28. Kagami M. Silver-Russell syndrome in a girl born after in vitro fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of PEG1/MEST / M. Kagami, T. Nagai, M. Fukami, K. Yamazawa, T. Ogata // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2007 Apr; 24 (4): 131-6. doi: 10.1007/s10815-006-9096-3.
29. Katari S. DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo / S. Katari, N. Turan, M. Bibikova et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2009 Oct 15; 18 (20): 3769-78. doi: 10.1093/hmg/ddp319.
30. Khoueiry R. Abnormal methylation of KCNQ1OT1 and differential methylation of H19 imprinting control regions in human ICSI embryos / R. Khoueiry, S. Ibala-Romdhane, Méry L. et al. — Khtib et al. // *Zygote.* 2013 May; 21 (2): 129-38. doi: 10.1017/S0967199411000694.
31. Khoueiry R. Dynamic CpG methylation of the KCNQ1OT1 gene during maturation of human oocytes / Khoueiry R., Ibala-Romdhane S., Méry L. et al. // *J. Med. Genet.* 2008 Sep; 45 (9): 583-8. doi: 10.1136/jmg.2008.057943.
32. Kopeika J., Thornhill A., Khalaf Y. The effect of cryopreservation on the genome of gametes and embryos: principles of cryobiology and critical appraisal of the evidence // *Hum. Reprod. Update.* 2015 Mar-Apr; 21 (2): 209-27. doi: 10.1093/humupd/dmu063.
33. Li B. Assisted Reproduction Causes Reduced Fetal Growth Associated with Downregulation of Paternally Expressed Imprinted Genes That Enhance Fetal Growth / B. Li, S. Chen, N. Tang et al. // *Biol. Reprod.* 2016 Jan 13. pii: biolreprod.115.136051.
34. Lim D. Clinical and molecular genetic features of Beckwith-Wiedemann syndrome associated with assisted reproductive technologies / D. Lim, S.C. Bowdin, L. Tee et al. // *Hum. Reprod.* 2009 Mar; 24 (3): 741-7. doi: 10.1093/humrep/den406.
35. Liu S. Effect of gonadotropins on dynamic events and global deoxyribonucleic acid methylation during in vitro maturation of oocytes: an animal model / S. Liu, H.L. Feng, D. Marchesi, Z.J. Chen, A. Hershlag // *Fertil. Steril.* 2011 Mar 15; 95 (4): 1503-6.e1-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.049.
36. Lou H. Assisted reproductive technologies impair the expression and methylation of insulin-induced gene 1 and sterol regulatory element-binding factor 1 in the fetus and placenta / H. Lou, F. Le, Y. Zheng et al. // *Fertil. Steril.* 2014 Apr; 101 (4): 974-980.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.034.
37. Ludwig M. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples / M. Ludwig, A. Katalinic, S. Gross et al. // *J. Med. Genet.* 2005 Apr; 42 (4): 289-91. doi: 10.1136/jmg.2004.026930.
38. Martinez D. In utero undernutrition in male mice programs liver lipid metabolism in the second-generation offspring involving altered Ixra DNA methylation / D. Martinez, T. Pentinat, S. Ribo et al. // *Cell. Metab.* 2014 Jun 3; 19 (6): 941-51. doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.026.
39. Melamed N. Comparison of genome-wide and gene-specific DNA methylation between ART and naturally conceived pregnancies / N. Melamed, S. Choufani, L.E. Wilkins-Haug, G. Koren, R. Weksberg // *Epigenetics.* 2015; 10 (6): 474-83. doi: 10.4161/15592294.2014.988041.
40. Menezo Y. DNA methylation and gene expression in IVF / Y. Menezo, K. Elder, M. Benkhalifa, B. Dale // *Reprod. Biomed. Online.* 2010 Jun; 20 (6): 709-10. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.02.016.
41. Mundim T.C. Changes in gene expression profiles of bovine embryos produced in vitro, by natural ovulation, or hormonal superstimulation / T.C. Mundim, A.F. Ramos, R. Sartori et al. // *Genet. Mol. Res.* 2009 Nov 24; 8 (4): 1398-407. doi: 10.4238/vol8-4gmr646.
42. Nelissen E.C. Placentas from pregnancies conceived by IVF/ICSI have a reduced DNA methylation level at the H19 and MEST differentially methylated regions / E.C. Nelissen, J.C. Dumoulin, A. Daunay et al. // *Hum. Reprod.* 2013 Apr; 28 (4): 1117-26. doi: 10.1093/humrep/des459.
43. Obeid R. The metabolic burden of methyl donor deficiency with focus on the betaine homocysteine methyltransferase pathway // *Nutrients.* 2013 Sep 9; 5 (9): 3481-95. doi: 10.3390/nu5093481.
44. Okun N., Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction // *J. Obstet Gynaecol. Can.* 2014 Jan; 36 (1): 64-83. PMID: 24444289.

45. Ørstavik K.H. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection / K.H. Ørstavik, K. Eiklid, C.B. van der Hagen et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2003 Jan; 72 (1): 218-9. PMID: 12549484.
46. Owen C.M., Segars J.H. Jr. Imprinting disorders and assisted reproductive technology // *Semin. Reprod. Med.* 2009 Sep; 27 (5): 417-28. doi: 10.1055/s-0029-1237430.
47. Padmanabhan N., Watson E.D. Lessons from the one-carbon metabolism: passing it along to the next generation // *Reprod. Biomed. Online.* 2013 Dec; 27 (6): 637-43. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.09.008.
48. Pinborg A. Epigenetics and assisted reproductive technologies / A. Pinborg, A. Loft, L.B. Romundstad, U.B. Wennerholm // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016 Jan; 95 (1): 10-5. doi: 10.1111/aogs.12799.
49. Radford E.J. An unbiased assessment of the role of imprinted genes in an intergenerational model of developmental programming / E.J. Radford, E. Isganaitis, J. Jimenez-Chillaron et al. // *PLoS Genet.* 2012; 8 (4): e1002605. doi: 10.1371/journal.pgen.1002605.
50. Rancourt R.C., Harris H.R., Michels K.B. Methylation levels at imprinting control regions are not altered with ovulation induction or in vitro fertilization in a birth cohort // *Hum. Reprod.* 2012 Jul; 27 (7): 2208-16. doi: 10.1093/humrep/des151.
51. Rehan V.K. Perinatal nicotine-induced transgenerational asthma / V.K. Rehan, J. Liu, R. Sakurai, J.S. Torday // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2013 Oct 1; 305 (7): L501-7. doi: 10.1152/ajplung.00078.2013.
52. Rossignol S. The epigenetic imprinting defect of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome born after assisted reproductive technology is not restricted to the 11p15 region / S. Rossignol, V. Steunou, C. Chalas et al. // *J. Med. Genet.* 2006 Dec; 43 (12): 902-7. doi: 10.1136/jmg.2006.042135.
53. Sato A. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in superovulated oocytes / A. Sato, E. Otsu, H. Negishi, T. Utsunomiya, T. Arima // *Hum. Reprod.* 2007 Jan; 22 (1): 26-35. doi: 10.1093/humrep/del316.
54. Seisenberger S. Reprogramming DNA methylation in the mammalian life cycle: building and breaking epigenetic barriers // S. Seisenberger, J.R. Peat, T.A. Hore et al. // *Philos Trans R Soc Lond B Biol. Sci.* 2013 Jan 5; 368 (1609): 20110330. doi: 10.1098/rstb.2011.0330.
55. Skinner M.K. Endocrine disruptor induction of epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 Dec; 398 (1-2): 4-12. doi: 10.1016/j.mce.2014.07.019.
56. Skinner M.K. Environmentally induced transgenerational epigenetic reprogramming of primordial germ cells and the subsequent germ line / M.K. Skinner, C. Guerrero-Bosagna, M. Haque et al. // *PLoS One.* 2013 Jul 15; 8 (7): e66318. doi: 10.1371/journal.pone.0066318.
57. Skinner M.K., Manikkam M., Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology // *Trends Endocrinol. Metab.* 2010 Apr; 21 (4): 214-22. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.007.
58. Song S. DNA methylation differences between in vitro- and in vivo-conceived children are associated with ART procedures rather than infertility / S. Song, J. Ghosh, M. Mainigi et al. // *Clin. Epigenetics.* 2015 Apr 8; 7 (1): 41. doi: 10.1186/s13148-015-0071-7.
59. Steegers-Theunissen R.P. The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism / R.P. Steegers-Theunissen, J. Twigt, V. Pestinger, K.D. Sinclair // *Hum. Reprod. Update.* 2013 Nov-Dec; 19 (6): 640-55. doi: 10.1093/humupd/dmt041.
60. Sutcliffe A.G. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders — a preliminary British survey / Sutcliffe A.G., Peters C.J., Bowdin S. et al. // *Hum. Reprod.* 2006 Apr; 21 (4): 1009-11. doi: 10.1093/humrep/dei405.
61. Tee L. Epimutation profiling in Beckwith-Wiedemann syndrome: relationship with assisted reproductive technology / L. Tee, D.H. Lim, R.P. Dias et al. // *Clin. Epigenetics.* 2013 Dec 10; 5 (1): 23. doi: 10.1186/1868-7083-5-23.
62. Tierling S. Assisted reproductive technologies do not enhance the variability of DNA methylation imprints in human / S. Tierling, N.Y. Souren, J. Gries et al. // *J. Med. Genet.* 2010 Jun; 47 (6): 371-6. doi: 10.1136/jmg.2009.073189.
63. Turan N. Inter- and intra-individual variation in allele-specific DNA methylation and gene expression in children conceived using assisted reproductive technology / N. Turan, S. Katari, L.F. Gerson et al. // *PLoS Genet.* 2010 Jul 22; 6 (7): e1001033. doi: 10.1371/journal.pgen.1001033.
64. Uyar A., Seli E. The impact of assisted reproductive technologies on genomic imprinting and imprinting disorders // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014 Jun; 26 (3): 210-21. doi: 10.1097/GCO.0000000000000071.
65. Veenendaal M.V. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine / M.V. Veenendaal, R.C. Painter, S.R. de Rooij et al. // *BJOG.* 2013 Apr; 120 (5): 548-53. doi: 10.1111/1471-0528.12136.
66. White C.R. High Frequency of Imprinted Methylation Errors in Human Preimplantation Embryos / C.R. White, M.M. Denomme, F.R. Tekpetey et al. // *Sci Rep.* 2015 Dec 2; 5: 17311. doi: 10.1038/srep17311.
67. Wolstenholme J.T. Gestational exposure to bisphenol A produces transgenerational changes in behaviors and gene expression / J.T. Wolstenholme, M. Edwards, S.R. Shetty et al. // *Endocrinology.* 2012 Aug; 153 (8): 3828-38. doi: 10.1210/en.2012-1195.
68. Xu X.R. Epigenetic inheritance of paternally expressed imprinted genes in the testes of ICSI mice / X.R. Xu, R.G. Fu, L.Y. Wang et al. // *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (11): 1764-71. doi: 10.2174/13816128113199990520.
69. Young L.E. Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture / L.E. Young, K. Fernandes, T.G. McEvoy et al. // *Nat. Genet.* 2001 Feb; 27 (2): 153-4. doi: 10.1038/84769.
70. Zechner U. Quantitative methylation analysis of developmentally important genes in human pregnancy losses after ART and spontaneous conception / Zechner U., Pliushch G., Schneider E. et al. // *Mol. Hum. Reprod.* 2010 Sep; 16 (9): 704-13. doi: 10.1093/molehr/gap107.
71. Zhang B. Both the folate cycle and betaine-homocysteine methyltransferase contribute methyl groups for DNA methylation in mouse blastocysts / Zhang B., Denomme M.M., White C.R. et al. // *FASEB J.* 2015 Mar; 29 (3): 1069-79. doi: 10.1096/fj.14-261131.

Получено 14.10.2016 ■

Абатуров О.Є.

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

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА ГЕНОМНИЙ ІМПРИНТИНГ

3. Вплив допоміжних репродуктивних технологій

Резюме. В аналітичному огляді продемонстровано вплив допоміжних репродуктивних технологій на геномний імпринтинг дитини. Показано, що допоміжні репродуктивні технології несуть ризик затримки внутрішньоутробного

розвитку та виникнення імпринтинг-асоційованих синдромів Беквіта — Відемана, Ангельмана, Сільвера — Рассела.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології; геномний імпринтинг; діти

Abaturov A.E.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, Ukraine

INFLUENCE OF EXOGENOUS FACTORS ON GENOMIC IMPRINTING

3. The Impact of Assisted Reproductive Technologies

Abstract. The analytical review demonstrated the impact of assisted reproductive technologies on genomic imprinting of a child. It is shown that assisted reproductive technologies have a risk of intrauterine growth retardation and imprinting-asso-

ciated Beckwith-Wiedemann, Angelman, Silver-Russell syndromes.

Keywords: assisted reproductive technologies; genomic imprinting; children