



## ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ

### 2. Влияние вредных привычек родителей на геномный импринтинг потомков

**Резюме.** В статье представлены научные данные, которые свидетельствуют о том, что злоупотребление алкоголем и табакокурение родителей оказывают неблагоприятное воздействие на развитие плода и состояние здоровья ребенка. Данные факторы нарушают процессы метилирования ДНК импринтированных генов, обуславливая повышение риска задержки внутриутробного развития и возникновения патологических отклонений в нейrogenезе плода.

**Ключевые слова:** злоупотребление алкоголем, курение, геномный импринтинг, дети.

#### Введение

В современном мире, по мнению экспертов ВОЗ, предупреждение таких опасных форм поведения, как злоупотребление табаком, алкоголем, является важнейшим направлением сохранения здоровья детей и подростков [1]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что происходит постоянное увеличение количества летальных исходов заболеваний, ассоциированных со злоупотреблением алкоголем и табакокурением [21, 39]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано системное неблагоприятное влияние злоупотребления алкоголем и табакокурения на развитие плода и состояние здоровья человека [4, 8]. В последнее время было продемонстрировано влияние злоупотребления алкоголем и табакокурения родителей на эпигенетические механизмы развития ребенка [11, 30].

#### Употребление алкоголя

Этиловый спирт и его метаболиты оказывают непосредственное влияние на эпигенетические механизмы, преимущественно нарушая метилирование ДНК [13]. Алкоголь-ассоциированные изменения функционирования эпигенетических механизмов обусловлены нарушениями С1-метаболизма. Этанол подавляет транспорт фолиевой кислоты, ингибирует метионинсинтетазу (MS), что обуславливает снижение уровня концентрации метионина и основного донора

метильной группы — S-аденозилметионина (SAM) и повышение содержания S-аденозилгомоцистеина (SAH) в организме, индуцируя глобальное гипометилирование ДНК (рис. 1) [15, 28, 32].

Действие этанола приводит к нарушению транссульфирования адеметионина и, как следствие, к снижению концентрации SAM и увеличению содержания гомоцистеина, что приводит к снижению активности метилирования ДНК [41]. Также установлено, что хроническое употребление алкоголя сопровождается снижением экспрессии генов ДНК-метилтрансфераз DNMT3a, DNMT3b, обуславливающим глобальное гипометилирование ДНК [27]. Однако этаноловый спирт может индуцировать сайт-специфическое метилирование и ацетилирование гистоновых белков [7]. Целевыми генами действия этилового спирта в перинатальном периоде жизни

Адрес для переписки с автором:

Абатуров Александр Евгеньевич

Кафедра педиатрии 1 и медицинской генетики,

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,

ул. Дзержинского, 9, г. Днепр, 49044, Украина

E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

являются преимущественно гены, участвующие в нейрогенезе (табл. 1).

Влияние употребления алкоголя родителями до зачатия и матерью во время беременности на состояние здоровья потомков характеризуется устойчивыми постнатальными последствиями, ведущими из которых являются алкогольный синдром плода (fetal alcohol syndrome — FAS) и нейрорасстройственный дефицит. Алкоголь-ассоциированные расстройства плода лежат в основе большинства случаев умственной отсталости у детей [2, 20, 24, 40].

Влияние употребления родителями алкоголя на геномный импринтинг потомков представлено в табл. 2.

Malini Krishnamoorthy и соавт. [14] показали, что употребление алкоголя женщинами во время беременности сопровождается усилением экспрессии импринтированного гена субъединицы инотропного рецептора *GABRB3*, что может привести к нарушению развития центральной нервной системы. Также употребление алкоголя женщинами во время беременности приводит к снижению метилирования импринтинг-контролирующей области 2 (ICR2) гена *KCNQ1OT1* и дифференциально метилированной области (DMR) гена *PEG3* материнской аллели у детей. Гипометилирование ICR2 гена *KCNQ1OT1*, которая регулирует моноаллельную экспрессию нескольких генов, расположенных в импринтированном кластере *KCNQ1/KCNQ1OT1*, ассоциировано с развитием

синдрома Беквита — Видемана. Гипометилирование ICR материнской аллели гена *PEG3* может изменить экспрессию нескольких импринтированных генов в данном регионе генома. Учитывая, что ген *PEG3* экспрессируется отцовской аллелью и не экспрессируется материнской аллелью, алкоголь-ассоциированное деметилирование, вероятно, приводит к дерепрессии гена *PEG3* материнской аллели, обуславливая биаллельную экспрессию гена *PEG3*, что сопровождается увеличением количества транскриптов *PEG3*. Считают, что увеличение экспрессии мРНК *PEG3* ассоциировано с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) [23].

В экспериментальных исследованиях показано, что этиловый спирт обуславливает развитие нарушенный функционирования нескольких импринтированных генов (*Gabra5*, *NDN*, *Peg3*, *Snrpn*, *H19*) в клетках головного мозга. Так, внутрибрюшинное введение 25% раствора алкоголя в дозе 0,03 мл/кг беременным мышам C57B16/J в ранний гестационный период приводит к значительному снижению экспрессии гена субъединицы ГАМК-рецепторов *Gabra5* ткани головного мозга 10-дневных эмбрионов. По мнению Laura Toso и соавт. [36], алкоголь-ассоциированное подавление экспрессии *Gabra5* обуславливает снижение потенциала обучения. Christina R. Tyler и Andrea M. Allan [37] установили, что пероральное введение алкоголя мышам C57BL/6 в дозе 7 г/кг в сутки на протяжении 7 дней до спаривания и 15–17

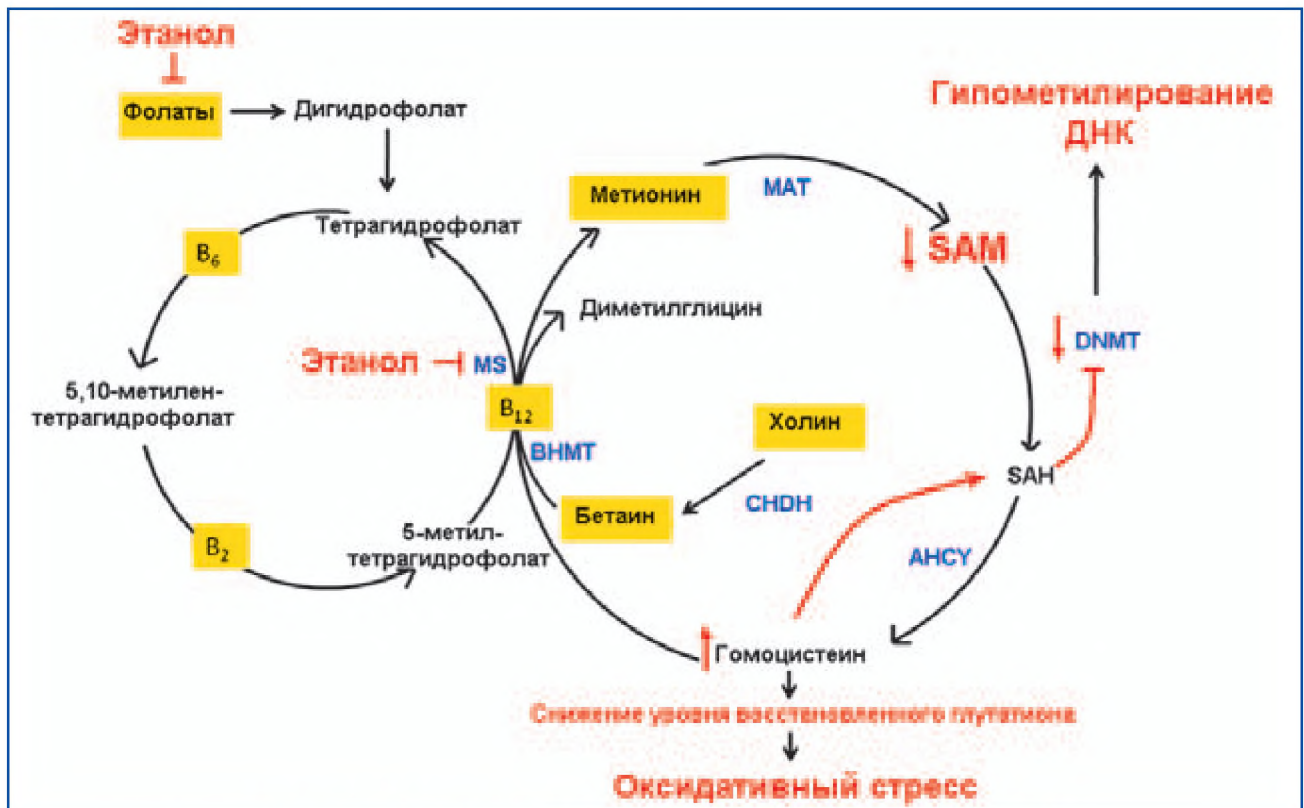


Рисунок 1. Влияние этанолового спирта на метилирование ДНК

Примечания: АНСУ — САМ-гидролаза; ВНМТ — бетаингомоцистеинметилтрансфераза; CHDH — холин-дегидрогеназа; DNMT — ДНК-метилтрансфераза; MAT — метионинаденозинтрансфераза; MS — метионинсинтаза; SAH — S-аденозилгомоцистеин; SAM — S-аденозилметионин.

**Таблица 1. Гены пролиферирующих нейрональных клеток-предшественников, которые дифференциально экспрессируются после пренатального воздействия алкоголя [37]**

Гены	Процессы
<i>Гены, участвующие в развитии нервной системы</i>	
CXCL1, FGF13, HES1, VEGFA	Дифференциация нейроглии
ADORA2A, HES1, NDN, NPTX1, SOX3, VEGFA	Развитие центральной нервной системы
CXCL1, NDN, VEGFA	Миграция нейроглии
ADORA2A, FGF13, HES1, VEGFA	Пролиферация нейронов
CXCL1, VEGFA	Миграция клеток-предшественников олигодендроцитов
ADORA2A, VEGFA	Разные неврологические функции
CXCL1, HES1, VEGFA	Пролиферация нейроглии
ADORA2A, NDN, NPTX1, VEGFA	Рост аксонов
HES1, NDN, VEGFA	Развитие нейронов
ADORA2A, DLG4, FGF13, NDN	Нейрогенез
HES1, SOX3, VEGFA	Развитие переднего мозга
ADORA2A, DLG4, VEGFA	Долговременная потенция
HES1, VEGFA	Пролиферация предшественников нервных клеток
ADORA2A, DLG4, NPTX1	Синаптическая трансмиссия
ADORA2A, DLG4, FGF13	Морфогенез аксонов
HES1, NDN, VEGFA	Девиация морфологии нейронов
<i>Гены, участвующие в гибели и выживании клеток нервной ткани</i>	
ADORA2A, CXCL1, DLG4, NPTX1, VEGFA	Гибель клеток головного мозга
ADORA2A, CXCL1, NPTX1, VEGFA	Гибель клеток коры головного мозга
ADORA2A, DLG4	Гибель медиальных шиповатых нейронов
ADORA2A, CXCL1, DLG4, NPTX1, VEGFA	Гибель нейронов
ADORA2A, DLG4, NPTX1, VEGFA	Апоптоз нейронов
ADORA2A, CXCL1, DLG4, HES1, NDN, NPTX1, VEGFA	Апоптоз
<i>Гены, участвующие в становлении поведения</i>	
ADORA2A, DLG4, NDN, NPTX1, VEGFA	Поведение
ADORA2A, DLG4, VEGFA	Поведение
ADORA2A, DLG4, VEGFA	Эмоциональное поведение
<i>Гены, участвующие в эмбриональном развитии</i>	
ADORA2A, FGF13, HES1, SOX3, VEGFA	Сенсорное развитие
ADORA2A, FGF13, HES1, SOX3, VEGFA	Развитие головы
ADORA2A, FGF13, HES1, VEGFA	Развитие глаз
HES1, SOX3	Развитие гипофиза
<i>Гены, участвующие в развитии сердечно-сосудистой системы</i>	
CXCL1, FGF13, VEGFA	Пролиферация эндотелиальных клеток
ADORA2A, CXCL1, FGF13, VEGFA	Развитие кровеносных сосудов
ADORA2A, CXCL1, FGF13, NPTX1, VEGFA	Ангиогенез
<i>Гены, участвующие в клеточной организации</i>	
ADORA2A, CXCL1, DLG4, FGF13, NDN, VEGFA	Организация цитоскелета
<i>Гены, участвующие в развитии клеток</i>	
ADORA2A, HES1, NDN, SOX3, VEGFA	Дифференциация клеток
<i>Гены, участвующие в движении клеток</i>	
ADORA2A, CXCL1, FGF13, NDN, VEGFA	Миграция клеток
<i>Гены, участвующие в посттрансляционной модификации</i>	
DLG4, HES1, VEGFA	Сборка белок-белкового комплекса
<i>Гены, участвующие в развитии тканеспецифичности</i>	
ADORA2A, CXCL1, FGF13, HES1, SOX3, VEGFA	

дней после спаривания приводит к повышению уровня экспрессии гена нецдина (*nesdin* — *NDN*) в клетках-предшественниках нейронов головного мозга эмбрионов.

Назначение этанолового спирта каждые 2 дня в течение 4 недель до спаривания внутри мышинным самцам (*Swiss albino mice origin*) способствовало гиперметилированию ДНК генов *H19* и *Peg3* генома сперматоцитов. У эмбрионов, зачатых данными мужскими особями, наблюдается гиперметилирование гена *Snrpn* и CpG7 и CpG11 области DMR гена *Peg3* нейронов коры головного мозга, которое не сопровождается изменением экспрессии [18, 19]. Введение внутрь этанола мышинным самцам на протяжении 5 недель до спаривания приводит к снижению уровня метилирования ICR гена *H19* в клетках соматических тканей потомства, которое коррелирует со степенью постнатальной рестрикции роста [13, 34].

## Табаккурение

Несмотря на многочисленные научные и популярное предупреждения о вреде воздействия табачного дыма на состояние здоровья, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, примерно 30 % всех мужчин систематически курят. Курильщики среди мужчин репродуктивного возраста (20–39 лет) составляют около 46 %. Около 20 % всех женщин во время беременности курят. Абсолютное число курильщиков увеличилось с 721 миллиона, зарегистрированных в 1980 году, до 967 миллионов в 2012 году [7, 17]. Курение женщинами во время беременности приводит к повышению риска преждевременных родов, задержки внутриутробного развития (ЗВУР), возникновению нарушений нейрогенеза, респираторной дисфункции плода. Примерно 20 % случаев ЗВУР ассоциированы с курением матери, и 2 % случаев ЗВУР ассоциированы с курением отца и связанным с ним аномальным метилированием гена *IGF2* [26, 29].

Сigaretный дым содержит более 7000 различных химических веществ, многие из которых могут оказывать влияние на эпигенетические механизмы, индуцируя возникновение глобальных и сайт-специфических изменений метилирования ДНК [5, 10, 34].

Сравнительный анализ показал, что курение во время беременности сопровождается выраженным нарушением функционирования 193 генов клеток периферической крови женщин, 329 генов клеток плаценты и 49 генов клеток пуповинной крови [38]. Курение может вызвать изменения ДНК, воспроизводимые в последующем потомстве. Лонгитюдное (на протяжении 17 лет) исследование метилирования ДНК клеток крови у детей, рожденных курящими матерями, показало, что сайты CpG некоторых генов характеризуются обратимостью нарушений метилирования (*GFI1*, *KLF13* и *ATP9A*), в то время как у других генов (*AXPP*, *MYO1G*, *CYP11A1* и *CNTNAP2*) нарушения метилирования, ассоциированные с курением, отличаются высокой степенью сохранности. Негативное влияние курения матерей на процессы метилирования ДНК генома потомков значительно выше, чем курения отцов [31]. Потенциальные последствия таких эпигенетических модификаций в настоящее время изучены недостаточно [16].

Влияние табакокурения родителей на геномный импринтинг потомков представлено в табл. 3.

Susan K. Murphy и соавт. [26] продемонстрировали, что у детей, рожденных курящими матерями, наблюдается более высокая степень метилирования DMR гена *IGF2*, чем у тех детей, матери которых никогда не курили или бросили курить во время беременности. Повышение уровня метилирования, ассоциированного с курением, DMR гена *IGF2* наиболее выражен у детей мужского пола. Ассоциированное с курением матери аномальное метилирование DMR гена *IGF2* в 20 % случаев сопровождается ЗВУР плода. В то же время курение матери не влияет на уровень метилирования DMR гена *H19* у детей.

Согласно результатам проведенного в Норвегии когортного исследования матери и ребенка (*Mother and Child Cohort Study — MoBa*), курение матери во время беременности ассоциировано со снижением метилирования семи из восьми CpG гена ДНК-связывающего репрессора транскрипции *GFI1* (*growth factor independent 1 transcription repressor*) клеток пуповинной крови. Репрессор транскрипции *GFI1* принимает активное участие в регуляции гемопоеза. Степень метилирования CpG гена *GFI1* находится в обратно пропорциональном соотношении

**Таблица 2. Влияние употребления алкоголя родителями на состояние импринтированных генов потомков**

Объект	Импринтированные гены, DMR	Измененные процессы	Исследованные ткани или клетки потомков	Авторы
Человек	<i>GABRB3</i> (материнская аллель)	Экспрессия↑	Стволовые клетки Кровь у детей с алкогольным синдромом плода	[14]
	ICR2 <i>KCNQ1OT1</i> (материнская аллель)	Метилирование↓		[23]
	DMR <i>PEG3</i> (материнская аллель)	Метилирование↓		
Мышь	<i>Gabra5</i> (материнская аллель)	Экспрессия↓	Эмбрион, головной мозг	[36]
	<i>H19</i> (отцовская аллель)	Метилирование↓	Соматические клетки	[13, 34]
	<i>NDN</i> (материнская аллель)	Экспрессия↑	Эмбрион, головной мозг	[37]
	<i>Peg3</i> (отцовская аллель)	Метилирование↑	Эмбрион, головной мозг	[19]
	<i>Snrpn</i> (отцовская аллель)	Метилирование↑	Эмбрион, головной мозг	[19]
	<i>Snrpn</i> (отцовская аллель)	Нет изменений	Нейроны	[34]

Таблица 3. Влияние табакокурения родителей на состояние импринтированных генов (материнской аллели) потомков

Объект	Импринтированный ген, DMR	Измененные процессы	Исследованные ткани потомков	Авторы
Человек	<i>GFI1</i>	Метилирование↓	Пуповинная кровь	[10]
	<i>MEG3</i>	Метилирование↑	Периферическая кровь	[22]
	<i>DMR IGF2</i>	Метилирование↑	Периферическая кровь	[26]

с уровнем метаболита никотина — котинина в материнской периферической крови, то есть нарушение метаболизма никотина сопряжено с ингибированием метилирования ДНК [10]. Продукт гена *Gtl2* играет важную роль в эмбриональном развитии. Так, установлено, что делеция гена *Gtl2* материнской аллели приводит к развитию дефектов скелетных мышц и к перинатальной гибели мышей [42].

Christina A. Markunas и соавт. [22] продемонстрировали, что в клетках периферической крови детей, родители которых являются активными курильщиками, наблюдается более высокий уровень метилирования CpG ДНК гена *MEG3* материнской аллели, чем у детей некурящих родителей. Известно, что нкРНК, которую кодирует импринтированный ген *MEG3*, экспрессируемый материнской аллелью, участвует в эмбриональном развитии и, взаимодействуя с цАМФ, р53, MDM2 (magine double minute 2) и фактором роста дифференциации 15 (growth differentiation factor 15 — GDF15), играет определенную роль в контроле пролиферации клеток, а также в онкогенезе [3]. Курение матери во время беременности сопровождается подавлением экспрессии гена *MEG3* в клетках ткани плаценты и сопряженной с уровнем ингибирования данного гена задержкой внутриутробного развития [25]. Ying-Chun Hu и соавт. [9] показали, что снижение экспрессии гена *MEG3*, наблюдаемое при курении, обусловлено гиперметилированием ДНК материнской аллели. Авторы продемонстрировали, что в ответ на влияние табачного дыма происходит подавление экспрессии гена *MEG3* в иммортализованных бронхиальных эпителиальных клетках человека, а применение ингибитора метилирования цитозина — 5-аза-2-дезоксцитидина — способствует возобновлению его экспрессии. По всей вероятности, снижение экспрессии гена *MEG3* у новорожденных детей, матери которых курили во время беременности, связано с табаконезависимым повышенным уровнем метилирования ДНК. Гиперметилирование *MEG3*-DMR у новорожденных ингибирует связывание фактора CTCF, обуславливая как снижение экспрессии гена *MEG3* и других генов, экспрессируемых материнской аллелью, так и усиление экспрессии генов данного импринтированного кластера, экспрессируемых отцовской аллелью [12].

## Заключение

Таким образом, злоупотребление алкоголем и табакокурение родителей оказывают неблагоприятное воздействие на развитие плода и состояние здоровья ребенка, в частности, нарушая процессы метилирования ДНК импринтированных генов. Эпигенетические

нарушения, ассоциированные с действием алкоголя и табакокурения, сопровождаются увеличением риска задержки внутриутробного развития и возникновением патологических отклонений в нейрогенезе плода.

## Список литературы

1. Европейская стратегия «Здоровье и развитие детей и подростков». Европейское региональное бюро ВОЗ. — М., 2006.
2. Basavarajappa B.S. Fetal Alcohol Spectrum Disorder. Potential Role of Endocannabinoids Signaling // *Brain Sci.* — 2015 Oct 29. — 5(4). — 456-93. doi: 10.3390/brainsci5040456.
3. Benetatos L., Vartholomatos G., Hatzimichael E. *MEG3* imprinted gene contribution in tumorigenesis // *Int. J. Cancer.* — 2011 Aug 15. — 129(4). — 773-9. doi: 10.1002/ijc.26052.
4. Caputo C., Wood E., Jabbour L. Impact of fetal alcohol exposure on body systems: A systematic review // *Birth Defects Res. C Embryo Today.* — 2016 Jun. — 108(2). — 174-80. doi: 10.1002/bdrc.21129.
5. Cuzzo C. DNA damage, homology-directed repair, and DNA methylation // C. Cuzzo, A. Porcellini, T. Angrisano et al. // *PLoS Genet.* — 2007 Jul. — 3(7). — e110. doi: 10.1371/journal.pgen.0030110.
6. Finegersh A., Homanics G.E. Acute ethanol alters multiple histone modifications at model gene promoters in the cerebral cortex // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2014 Jul. — 38(7). — 1865-73. doi: 10.1111/acer.12465.
7. Harlev A. Smoking and Male Infertility: An Evidence-Based Review // A. Harlev, A. Agarwal, S. O. Gunes et al. // *World J. Mens Health.* — 2015 Dec. — 33(3). — 143-60. doi: 10.5534/wjmh.2015.33.3.143.
8. Holbrook B.D. The effects of nicotine on human fetal development // *Birth Defects Res. C Embryo Today.* — 2016 Jun. — 108(2). — 181-92. doi: 10.1002/bdrc.21128.
9. Hu Y.C. Alteration of transcriptional profile in human bronchial epithelial cells induced by cigarette smoke condensate // Y.C. Hu, Z.H. Yang, K.J. Zhong et al. // *Toxicol. Lett.* — 2009 Oct 8. — 190(1). — 23-31. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.06.860.
10. Joubert B.R. 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy // B.R. Joubert, S.E. Häberg, R.M. Nilsen et al. // *Environ Health Perspect.* — 2012 Oct. — 120(10). — 1425-31. doi: 10.1289/ehp.1205412.
11. Joubert B.R. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis // B.R. Joubert, J.F. Felix, P. Yousefi et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2016 Apr 7. — 98(4). — 680-96. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019.
12. Kagami M. The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers // M. Kagami, M.J. O'Sullivan, A.J. Green et al. // *PLoS Genet.* — 2010 Jun 17. — 6(6). — e1000992. doi: 10.1371/journal.pgen.1000992.
13. Knezovich J.G., Ramsay M. The effect of preconception paternal alcohol exposure on epigenetic remodeling of the *h19* and *rasgrf1* imprinting control regions in mouse offspring // *Front Genet.* — 2012 Feb 22. — 3. — 10. doi: 10.3389/fgene.2012.00010.
14. Krishnamoorthy M. GABRB3 gene expression increases upon ethanol exposure in human embryonic stem cells // M. Krishnamoorthy, B.A. Gerwe, C.D. Schärer et al. // *J. Recept Signal Transduct Res.* — 2011. — 31. — 206 — 13. doi: 10.3109/10799893.2011.569723.
15. Kruman I.I., Fowler A.K. Impaired one carbon metabolism and DNA methylation in alcohol toxicity // *J. Neurochem.* — 2014 Jun. — 129(5). — 770-80. doi: 10.1111/jnc.12677.
16. Lee K.W. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation. — epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age // K.W. Lee, R. Richmond, P. Hu et al. // *Environ Health Perspect.* — 2015 Feb. — 123(2). — 193-9. doi: 10.1289/ehp.1408614.

17. Leung L.W., Davies G.A. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2015 Sep. — 37(9). — 791-7. PMID: 26605448.
18. Liang F. Chronic exposure to ethanol in male mice may be associated with hearing loss in offspring / F. Liang, L. Diao, N. Jiang et al. // *Asian J. Androl.* — 2015 Nov-Dec. — 17(6). — 985-90. doi: 10.4103/1008-682X.160267.
19. Liang F. Paternal ethanol exposure and behavioral abnormalities in offspring: associated alterations in imprinted gene methylation / F. Liang, L. Diao, J. Liu et al. // *Neuropharmacology.* — 2014 Jun. — 81. — 126-33. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.025.
20. Lindinger N.M. Theory of Mind in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders / Lindinger N.M., Malcolm-Smith S., Dodge N.C. et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2016 Feb. — 40(2). — 367-76. doi: 10.1111/acer.12961.
21. Litten R.Z. Discovery, Development, and Adoption of Medications to Treat Alcohol Use Disorder: Goals for the Phases of Medications Development / R.Z. Litten, D.E. Falk, M.L. Ryan, J.B. Fertig // *Alcohol Clin Exp Res.* 2016 Jul. — 40(7). — 1368-79. doi: 10.1111/acer.13093.
22. Markunas C.A. Identification of DNA methylation changes in newborns related to maternal smoking during pregnancy / C.A. Markunas, Z. Xu, S. Harlid et al. // *Environ Health Perspect.* — 2014 Oct. — 122(10). — 1147-53. doi: 10.1289/ehp.1307892.
23. Masemola M.L. Reduced DNA methylation at the PEG3 DMR and KvDMR1 loci in children exposed to alcohol in utero: a South African Fetal Alcohol Syndrome cohort study / M.L. Masemola, L. van der Merwe, Z. Lombard et al. // *Front Genet.* — 2015 Mar 10. — 6. — 85. doi: 10.3389/fgene.2015.00085.
24. Mason S., Zhou F.C. Editorial: Genetics and epigenetics of fetal alcohol spectrum disorders // *Front Genet.* — 2015 Apr 16. — 6. — 146. doi: 10.3389/fgene.2015.00146.
25. McMinn J. Unbalanced placental expression of imprinted genes in human intrauterine growth restriction / J. McMinn, M. Wei, N. Schupf et al. // *Placenta.* — 2006 Jun-Jul. — 27(6-7). — 540-9. doi: 10.1016/j.placenta.2005.07.004.
26. Murphy S.K. Gender-specific methylation differences in relation to prenatal exposure to cigarette smoke / S.K. Murphy, A. Adigun, Z. Huang et al. // *Gene.* — 2012 Feb 15. — 494(1). — 36-43. doi: 10.1016/j.gene.2011.11.062.
27. Nagre N.N. CBI-receptor knockout neonatal mice are protected against ethanol-induced impairments of DNMT1, DNMT3A, and DNA methylation / N.N. Nagre, S. Subbanna, M. Shivakumar, D. Psychoyos, B.S. Basavarajappa // *J. Neurochem.* — 2015 Feb. — 132(4). — 429-42. doi: 10.1111/jnc.13006.
28. Ono H. Association of dietary and genetic factors related to one-carbon metabolism with global methylation level of leukocyte DNA / H. Ono, M. Iwasaki, A. Kuchiba et al. // *Cancer Sci.* — 2012 Dec. — 103(12). — 2159-64. doi: 10.1111/cas.12013.
29. Polańska K., Jurewicz J., Hanke W. Smoking and alcohol drinking during pregnancy as the risk factors for poor child neurodevelopment: A review of epidemiological studies // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* — 2015. — 28(3). — 419-43. doi: 10.13075/ijomh.1896.00424.
30. Resendiz M. Epigenetic regulation of the neural transcriptome and alcohol interference during development / M. Resendiz, S. Mason, C.L. Lo, F.C. Zhou // *Front Genet.* — 2014 Aug 26. — 5. — 285. doi: 10.3389/fgene.2014.00285.
31. Richmond R.C. Prenatal exposure to maternal smoking and offspring DNA methylation across the lifecourse: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) / R.C. Richmond, A.J. Simpkin, G. Woodward et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2015 Apr 15. — 24(8). — 2201-17. doi: 10.1093/hmg/ddu739.
32. Schernhammer E.S. Dietary folate, alcohol and B vitamins in relation to LINE-1 hypomethylation in colon cancer / E.S. Schernhammer, E. Giovannucci, T. Kawasaki et al. // *Gut.* 2010 Jun. — 59(6). — 794-9. doi: 10.1136/gut.2009.183707.
33. Stone W.L., Bailey B., Khraisha N. The pathophysiology of smoking during pregnancy: a systems biology approach // *Front Biosci (Elite Ed)*. — 2014 Jun 1. — 6. — 318-28. PMID: 24896208.
34. Stouder C., Somm E., Paoloni-Giacobino A. Prenatal exposure to ethanol: a specific effect on the H19 gene in sperm // *Reprod Toxicol.* — 2011 May. — 31(4). — 507-12. doi: 10.1016/j.reprotox.2011.02.009.
35. Suter M.A., Anders A.M., Aagaard K.M. Maternal smoking as a model for environmental epigenetic changes affecting birthweight and fetal programming // *Mol. Hum. Reprod.* — 2013 Jan. — 19(1). — 1-6. doi: 10.1093/molehr/gas050.
36. Toso L. Prenatal alcohol exposure alters GABA(A)alpha5 expression: a mechanism of alcohol-induced learning dysfunction / L. Toso, R. Roberson, J. Woodard et al. // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 2006 Aug. — 195(2). — 522-7. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.098.
37. Tyler C.R., Allan A.M. Prenatal alcohol exposure alters expression of neurogenesis-related genes in an ex vivo cell culture model // *Alcohol.* — 2014 Aug. — 48(5). — 483-92. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.06.001.
38. Votavova H. Transcriptome alterations in maternal and fetal cells induced by tobacco smoke / H. Votavova, M. Dostalova Merkerova, K. Fejglova et al. // *Placenta.* — 2011 Oct. — 32(10). — 763-70. doi: 10.1016/j.placenta.2011.06.022.
39. Watanabe M. Smoking: additional burden on aging and death // *Genes Environ.* — 2016 Jan 22. — 38. — 3. doi: 10.1186/s41021-016-0029-9.
40. Wilhelm C.J., Guizzetti M. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview from the Glia Perspective // *Front Integr. Neurosci.* — 2016 Jan 11. — 9. — 65. doi: 10.3389/fnint.2015.00065.
41. Zakhari S. Alcohol metabolism and epigenetics changes // *Alcohol Res.* — 2013. — 35(1). — 6-16. PMC: 3860421.
42. Zhou Y. Activation of paternally expressed genes and perinatal death caused by deletion of the *Gil2* gene / Y. Zhou, P. Cheunsuchon, Y. Nakayama et al. // *Development.* — 2010 Aug. — 137(16). — 2643-52. doi: 10.1242/dev.045724.

Получено 11.10.16 ■

Абатуров О.Є.

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

## ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА ГЕНОМНИЙ ІМПРИНТИНГ.

## 2. Вплив шкідливих звичок батьків на генетичний імпринтинг нащадків

**Резюме.** У статті наведені наукові дані, які свідчать про те, що зловживання алкоголем і тютюнопаління батьків несприятливо впливають на розвиток плода і стан здоров'я дитини. Дані фактори порушують процеси метилювання ДНК імпринтованих генів, обумовлюючи

збільшення ризику затримки внутрішньоутробного розвитку та виникнення патологічних відхилень у нейрогенезі плода.

**Ключові слова:** зловживання алкоголем, куріння, генетичний 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.

## 2. Effect of Bad Habits of Parents on Genomic Imprinting of the Descendants

**Summary.** The article presents research data, which suggest that alcohol abuse and smoking of parents have an adverse effect on fetal development and the health of the child. These factors disrupt the processes of DNA methylation of imprinted

genes, causing an increased risk of intrauterine growth retardation, and of pathological abnormalities in fetal neurogenesis.

**Key words:** alcohol abuse, smoking, genomic imprinting, children.