

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

"Проблемы старения и долголетия", 2015, **24**, № 3–4. — С. 217–225

УДК 612.68:575.1

О. М. Вайсерман, О. Г. Забуга

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

ТРАНСГЕНЕРАЦІЙНЕ УСПАДКУВАННЯ ТРИВАЛОСТІ ЖИТТЯ (огляд літератури)

Останніми роками отримані докази того, що фактори навколишнього середовища упродовж раннього періоду життя можуть чинити негативні ефекти на стан здоров'я індивіда та темп його старіння. У деяких роботах також показано, що шкідливі наслідки стресів у дитинстві можуть успадковуватись негеномним шляхом і тим самим впливати на стан здоров'я дорослих індивідуумів у наступних поколіннях. Ефекти раннього програмування, ймовірно, опосередковуються епігенетичними механізмами, серед яких метилювання цитозину ДНК, модифікації гістонів і деякі РНК-асоційовані регуляторні системи. Прийнято вважати, що під час гаметогенезу й ембріогенезу відбувається масове "стирання" епігенетичних міток. Однак у певних випадках епігенетичні маркери у статевих клітинах повністю не видаляються, що зумовлює трансгенераційне наслідування епігенетичної інформації. У міні-огляді представлені експериментальні та епідеміологічні дані, які демонструють, що умови раннього періоду життя можуть визначати стан здоров'я у пізньому віці, а також тривалість життя кількох наступних поколінь.

Ключові слова: тривалість життя, епігенетика, програмування, трансгенераційне успадкування.

Геронтологічні дослідження традиційно зосереджені на пізніх етапах життя [9]. Однак дані клінічних, експериментальних та епідеміологічних досліджень демонструють, що передумови хронічних захворювань виникають на початку життєвого циклу. Пластичність розвитку, котра притаманна всім живим істотам у ранньому віці, передбачає, що з од-

© О. М. Вайсерман, О. Г. Забуга, 2015.

ного генотипу можуть формуватись різні фенотипи, залежно від умов довкілля у ранньому житті [4]. Виявлено, що пренатальні та ранні постнатальні фактори — такі, як дієта матері, куріння, соціально-економічний статус, інфекції, а також сезон народження впливають на подальший ризик вікових захворювань, у тому числі обмінних і серцево-судинних порушень, раку, а також на тривалість життя (ТЖ) потомства [25, 29]. Вплив несприятливих факторів довкілля на ранніх етапах онтогенезу призводить до довгострокових змін профілю експресії багатьох важливих для розвитку генів [26]. Ці перебудови зумовлюють адекватність реакції організму на зміни умов оточення [13]. Проте невідповідність між прогнозованими у ранньому онтогенезі і подальшими реальними умовами життя є причиною виникнення захворювань і скорочення життя [14]. Дане припущення є підґрунтям концепції формування здоров'я і патології дорослих у період розвитку (*DOHaD — the Developmental Origins of Health and Disease*), згідно з якою адаптація плода до несприятливих внутрішньоутробних умов може збільшувати імовірність виникнення хвороб як у дитинстві, так і у дорослому віці [13, 14, 11], а також впливати на темп старіння індивіда [3, 25]. Наприклад, неповноцінне харчування в утробі матері підвищує ризик розвитку вікових патологій, із чим пов'язане зменшення ТЖ [8].

Згідно з отриманими протягом останніх років даними, головну роль у цих процесах відіграють зміни на епігенетичному рівні. "Епігенетика" може бути визначена як вивчення мітотичних та/або мейотичних спадкових змін експресії генів, що не спричинені перебудовою базової послідовності ДНК. Основними епігенетичними механізмами є метилювання цитозину ДНК, модифікації гістонів і деякі РНК-асоційовані регуляторні системи [13, 14, 38]. У ссавців епігенетичні маркери формуються переважно на ранніх стадіях розвитку і впродовж онтогенезу залишаються відносно незмінними [38]. Проте є докази на користь того, що епігенетичні модифікації можуть відбуватись протягом усього життєвого циклу індивіда. Зокрема, у багатьох тканинах хребетних зафіксоване глобальне деметилювання ДНК у процесі старіння [39, 42]. Це може призводити до нестабільності геному [23]. Можливість епігенетичних змін у дорослому віці продемонстрована у близнюкових дослідженнях. Зокрема, виявлено, що характеристики метилювання ДНК й ацетилювання гістонів розходяться у монозиготних близнюків із віком. Це явище було назване "епігенетичним дрейфом" [28].

За останні два десятиліття накопичились численні докази того, що ефекти програмування у ранньому житті можуть зберігатись у наступних поколіннях, тобто є можливість їхнього трансгенераційного успадкування. До можливих механізмів, які обумовлюють трансгенераційне наслідування, відносять ендокринні зміни у материнському організмі, а також поведінковий імпринтинг, завдяки яким організм набуває певних ознак протягом чутливого періоду відразу після народження. Проте основним механізмом трансгенераційного програмування вважають індукцію стійких епігенетичних змін [43, 44]. Такі успадковані епігене-

тичні варіації зазвичай відносять до так званого м'якого наслідування, на відміну від "жорсткого наслідування", яке характеризується успадкуванням суто генетичного матеріалу, що залишається незмінним упродовж поколінь, окрім випадків стохастичних мутацій [16, 35].

Слід зазначити, що у той час як феномен програмування "дорослих" захворювань на початку життя є добре відомим і описаним у багатьох наукових публікаціях, трансгенераційна передача впливів на швидкість старіння і ТЖ досі описана тільки у кількох роботах. Метою цього міні-огляду є представлення теоретичних моделей та експериментальних й епідеміологічних даних, які демонструють, що умови раннього періоду життя можуть "програмувати" стан здоров'я у пізньому віці, а також ТЖ впродовж поколінь.

Трансгенераційні ефекти програмування здоров'я і ТЖ людини

Дані численних досліджень на тваринах свідчать про те, що наслідки стресів у ранньому житті можуть передаватись через негеномні трансгенераційні шляхи і таким чином у подальшому впливати на здоров'я дорослих особин у наступних поколіннях [18, 43]. Деякі роботи демонструють можливість трансгенераційних ефектів програмування й у людини. Так, було встановлено, що внутрішньоутробний вплив голоду 1944–45 рр. у Голландії пов'язаний із підвищеним ризиком ожиріння у новонароджених. Нашадки жінок, які зазнали голод протягом пренатального розвитку, мали проблеми зі здоров'ям значно частіше, ніж нащадки жінок, котрі не постраждали від голоду [31]. Пізніше було показано, що нащадки батьків (але не матерів), які внутрішньоутробно зазнали недоїдання, були на 5 кг важчими і більш тучними, ніж діти чоловіків, котрі не зазнали впливу голоду [40]. Діти жінок, пренатальний розвиток яких відбувався під час Рамадану (місяця, в якому мусульмани постять щодня до заходу сонця), були меншого розміру і більш худими, а також мали менші плаценти (тобто, виявляли ознаки, які є предикторами кардіометаболічної патології у пізньому житті), ніж ті, внутрішньоутробний розвиток яких відбувався не під час Рамадану [1]. Кілька досліджень також свідчать про роль епігенетичних модифікацій, набутих протягом батьківських і прабаб'яківських поколінь, у ризику сімейного раку [10]. У Швеції дослідження когорти народжених у 1905 р. показали, що харчування батьків протягом їх раннього життя може визначити ТЖ потомства [7]. Виявлена залежність потенціалу довголіття нащадків від раціону дідів упродовж періоду їх повільного зростання (проміжок в онтогенезі, що передє періоду швидкого препубертатного росту). Показано, що переїдання під час цієї чутливої стадії може зменшити ТЖ онуків. Також продемонстровано, що більш низький ризик смерті від серцево-судинних розладів у потомства пов'язаний, з одного боку, із обмеженням раціону отців, і, з іншого боку, із повноцінним харчуванням матерів: смертність від цукрового діабету збільшувалась у 4 рази, якщо дід по батьковій лінії харчувався із надлишком у період повільного зростання [21]. Виявлено також трансгенераційні зв'язки між раціоном на початку життя дідів і

ТЖ онуків, у тому числі асоціацію зі смертністю від серцево-судинних захворювань і діабету [22, 33, 34]. Ці ефекти були залежними від статі: наявність поживних речовин у бабусь по батьківській лінії впливала на ризик смертності онучок, а харчування дідів по батьківській лінії було пов'язане із ризиком смертності онуків [22, 34]. У шведському дослідженні довгострокових наслідків незаконнонародженості показано, що її вплив у нащадків виявлявся протягом трьох поколінь. Зокрема, чоловіки і жінки, народжені поза шлюбом на початку двадцятого століття у Швеції, мали схильність до підвищеного ризику смертності у дорослому віці [30]. Чоловіки також мали значно менше шансів досягти 80-річного віку порівняно із тими, хто народились у шлюбі. Подібні ефекти були виявлені й у їх дітей та онуків.

Вагомі трансгенераційні наслідки для здоров'я людини також були виявлені стосовно впливу факторів, не пов'язаних із харчуванням. Зокрема, подібні ефекти продемонстровано при застосуванні діетилstilбестролу. Це синтетичний нестероїдний естроген, який застосовували для запобігання викиднів та інших ускладнень вагітності між 1938 і 1971 рр., проте пізніше відмовились від його застосування, тому що він призводив до серйозних негативних наслідків. Жінки, у яких бабусі по материнській лінії на ранніх термінах вагітності отримували великі дози діетилstilбестролу, мали підвищений ризик розвитку раку яєчників [37]. Однак ці результати ґрунтуються лише на окремих спостереженнях, оскільки статистична обробка була неможливою через невеликий розмір вибірки у дослідженні. Дані, які демонструють можливість трансгенераційного програмування стану здоров'я і довговічності дорослої людини наведено у таблиці.

Трансгенераційні ефекти щодо стану здоров'я і довголіття людей

Вплив	Стадія	Покоління	Наслідки	Джерело
Недоїдання	Період повільного росту	F3	Підвищення рівня смертності	[34]
Недостатнє харчування	Пренатальна	F2	Ожиріння	[40]
Переїдання	Період повільного росту	F3	Зниження виживаності	[7]
Переїдання	Період повільного росту	F3	Підвищення рівня передчасної смерті	[22]
Незаконнонародженість	Дитинство	F1–F3	Підвищення рівня "дорослої" смертності	[30]
Голод у Голландії 1944–45	<i>In utero</i>	F3	Погіршення здоров'я у подальшому житті	[31]
Паління	Період повільного росту	F2	Підвищення індексу маси тіла	[34]
Діетилstilбестрол	Ранній період вагітності	F3	Підвищення ризику раку яєчників	[37]

Епігенетичні механізми трансгенераційного успадкування

У більшості випадків трансгенераційні ефекти виявляються протягом 3–4 поколінь, після чого вони сходять нанівець [19]. Виходячи із цього, більшість авторів вважає, що вони викликані не змінами у послідовності ДНК, а епігенетичними модифікаціями метилювання ДНК та гістонів, котрі, як відомо з експериментальних досліджень, не є стійкими порівняно зі змінами на генетичному рівні. Можлива також участь у цих процесах неядерних факторів спадковості, локалізованих у цитоплазмі. До цих факторів можуть належати регуляторні малі РНК, а також білки-пріони [20]. Раніше вважали, що епігеноми чоловічої та жіночої зародкових ліній повністю "перезавантажуються" упродовж гаметогенезу (наприклад, у свавців видаляється більшість міток метилювання ДНК і гістонових маркерів). Проте виявилось, що ця інформація все ж оновлюється не повністю. Деякі епігенетичні маркери можуть бути збережені та реконструйовані у нащадків і відтворюються протягом кількох поколінь [5]. Певна кількість спадкових епігенетичних змін може призводити до певних фенотипічних проявів, і деякі із цих ефектів є адаптивними. Як наслідок, трансгенераційна епігенетична спадковість є важливою для розвитку реакцій окремих осіб і популяцій на різкі зміни умов навколишнього середовища [20].

Нещодавно докази на користь епігенетичної спадковості ТЖ отримані у дослідженнях на нематоді *Caenorhabditis elegans* [15]. Показано, що певні модифікації гістонів, а саме зміни у гістоні *H3* лізинового 4 триметильованого комплексу (*H3K4me3*) у батьківському поколінні можуть впливати на ТЖ нащадків. Автори схрещували довгоживучих самиць-мутантів, які мали модифікований комплекс *H3K4me3*, із самцями дикого типу, щоб одержати гетерозиготних особин *F1*. Покоління *F2* утворили шляхом самозапліднення особин *F1*. *F3–F5* генерації були отримані аналогічним чином. Не очікувано для авторів нащадки у поколіннях *F2–F4*, що генетично належали до дикого типу (тобто не мали хромосом з модифікованим комплексом *H3K4me3*), розвинулись у довгоживучий фенотип, подібний до мутантного контролю. Дослідження транскрипційного профілю нематод показало, що і довгоживучі мутанти, і особини дикого типу поколінь *F2–F4*, предками яких були довгоживучі гетерозиготні особини *F1*, мали відмінності у параметрах транскрипції, притаманні довгоживучим тваринам. Нормальна ТЖ нематод відновилася тільки у поколінні *F5*. Припускається, що виявлені у даному дослідженні ефекти можна пояснити трансгенераційною епігенетичною спадковістю за участі мікроРНК, сигнальних регуляторів або транскрипційних факторів, які можуть впливати на експресію пов'язаних із ТЖ генів [32].

Переконливі докази на користь епігенетичної природи трансгенераційних ефектів щодо довговічності отримані також на моделі шурів. Для індукування цих ефектів автори застосовували одноразове введення вінклозоліну (фунгіциду, що має анти-андрогенну активність) [2]. Застосування вінклозоліну під час критичного періоду ембріонального розвитку підвищувало ризик виникнення серйозних порушень, серед яких — безпліддя, утворення пухлин, захворювання нирок і штучно

викликані імунні аномалії як в особин експериментальної групи, так і у чотирьох поколінь їхніх нащадків. Ці негативні наслідки були пов'язані зі зміненим метилюванням ДНК різних генів у спермі впродовж кількох поколінь. Дещо пізніше при проведенні повноепігеномного аналізу ДНК сперми було визначено 16 генів із модифікаціями метилювання ДНК у F3 нащадків тварин, які одержували вінклозолін [17].

Висновок

Можливість трансгенераційного збереження епігенетичних модифікацій досі є предметом дискусій [12]. Щоб визначити потенційне значення "м'якого" (епігенетичного) успадкування у визначенні ТЖ, необхідно дати відповіді на численні питання. Більшість із них обговорюється вже багато років, однак на сьогоднішній день механізми негенетичного наслідування залишаються ще нез'ясованими. До них можуть належати зміни на епігенетичному рівні, зокрема модифікації метилювання ДНК, гістонів і зміни експресії малих некодуєчих РНК, що регулюють експресію генів, асоційованих із довговічністю [6, 24, 27, 36]. Ідентифікація процесів, які є основою трансгенераційного успадкування хвороб людини і довголіття, є перспективною у контексті покращення наших уявлень щодо факторів ризику патологічних процесів [20, 41]. Розшифрування цих механізмів може стати підґрунтям для розробки нових терапевтичних методів лікування хронічних захворювань.

Список використаної літератури

1. *Alwasel S. H., Harrath A., Aljarallah J. S. et al.* Intergenerational effects of *in utero* exposure to Ramadan in Tunisia // *Am. J. Hum. Biol.* — 2013. — **25**, № 3. — P. 341–343.
2. *Anway M. D., Cupp A. S., Uzumcu M., Skinner M. K.* Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility // *Science.* — 2005. — **308**. — P. 1466–1469.
3. *Balbus J. M., Barouki R., Birnbaum L. S. et al.* Early-life prevention of non-communicable diseases // *Lancet.* — 2013. — **381**, № 9860. — P. 3–4.
4. *Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T. et al.* Developmental plasticity and human health // *Nature.* — 2004. — **430**. — P. 419–421.
5. *Bohacek J., Mansuy I. M.* Epigenetic inheritance of disease and disease risk // *Neuropsychopharmacology.* — 2013. — **38**, № 1. — P. 220–236.
6. *Budovsky A., Muradian K. K., Fraifeld V. E.* From disease-oriented to aging/longevity-oriented studies // *Rejuvenation Res.* — 2006. — **9**, № 2. — P. 207–210.
7. *Bygren L. O., Kaati G., Edvinsson S.* Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period // *Acta Biotheor.* — 2001. — **49**. — P. 53–59.
8. *Chen J. H., Cottrell E. C., Ozanne S. E.* Early growth and aging // *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* — 2010. — **65**. — P. 41–50.
9. *D'Aquila P., Rose G., Bellizzi D., Passarino G.* Epigenetics and aging // *Maturitas.* — 2013. — **74**, № 2. — P. 130–136.
10. *Fleming J. L., Huang T. H., Toland A. E.* The role of parental and grandparental epigenetic alterations in familial cancer risk // *Cancer Res.* — 2008. — **68**, № 22. — P. 9116–9121.

11. *Galjaard S., Devlieger R., Van Assche F. A.* Fetal growth and developmental programming // *J. Perinat. Med.* — 2013. — **41**, № 1. — P. 101–105.
12. *Gluckman P. D., Hanson M. A., Mitchell M. D.* Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation // *Genome Med.* — 2010. — **2**, № 2. — doi:10/1186/gm135.
13. *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. — **61**. — P. 5R–10R.
14. *Godfrey K. M., Lillycrop K. A., Burdge G. C.* et al. Non-imprinted epigenetics in fetal and postnatal development and growth // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* — 2013. — **71**. — P. 57–63.
15. *Greer E. L., Maures T. J., Ucar D.* et al. Transgenerational epigenetic inheritance of longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Nature.* — 2011. — **479**. — P. 365–373.
16. *Grossniklaus U., Kelly B., Ferguson-Smith A. C.* et al. Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it? // *Nat. Rev. Genet.* — 2013. — **14**, № 3. — P. 228–235.
17. *Guerrero-Bosagna C., Settles M., Lucker B., Skinner M. K.* Epigenetic transgenerational actions of vinclozolin on promoter regions of the sperm epigenome // *PLoS ONE.* — 2010. — **5**. — doi: 10.1371/journal.pone.0013100.
18. *Guerrero-Bosagna C., Skinner M. K.* Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease // *Mol. Cell Endocrinol.* — 2012. — **354**. — P. 3–8.
19. *Ho D. H., Burggren W. W.* Epigenetics and transgenerational transfer: a physiological perspective // *J. Exp. Biol.* — 2010. — **213**. — P. 3–16.
20. *Jablunka E.* Epigenetic inheritance and plasticity: The responsive germline // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* — 2013. — **111**, № 2–3. — P. 99–107.
21. *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. — **10**. — P. 682–688.
22. *Kaati G., Bygren L. O., Pembrey M., Sjöström M.* Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2007. — **15**. — P. 784–790.
23. *Kaliman P., Párrizas M., Lalanza J. F.* et al. Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process // *Aging Res. Rev.* — 2011. — **10**, № 4. — P. 475–486.
24. *Lange U. C., Schneider R.* What an epigenome remembers // *Bioessays.* — 2010. — **32**, № 8. — P. 659–668.
25. *Langie S. A., Lara J., Mathers J. C.* Early determinants of the aging trajectory // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — **26**, № 5. — P. 613–626.
26. *Langley-Evans S. C.* Nutritional programming of disease: unraveling the mechanism // *J. Anat.* — 2009. — **215**. — P. 36–51.
27. *Mango S. E.* Aging: generations of longevity // *Nature.* — 2011. — **479**. — P. 302–303.
28. *Martin G. M.* Epigenetic drift in aging identical twins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — **102**. — P. 10413–10414.
29. *Martin-Gronert M. S., Ozanne S. E.* Mechanisms underlying the developmental origins of disease // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2012. — **13**, № 2. — P. 85–92.
30. *Modin B., Koupil I., Vågerö D.* The impact of early twentieth century illegitimacy across three generations. Longevity and intergenerational health correlates // *Soc. Sci. Med.* — 2009. — **68**. — P. 1633–1640.

31. *Painter R. C., Osmond C., Gluckman P.* et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life // *BJOG*. — 2008. — **115**. — P. 1243–1249.
32. *Pang S., Curran S. P.* Longevity and the long arm of epigenetics: Acquired parental marks influence lifespan across several generations // *Bioessays*. — 2012. — **34**. — P. 652–654.
33. *Pembrey M. E.* Male-line transgenerational responses in humans // *Hum. Fertil. (Camb.)*. — 2010. — **13**. — P. 268–271.
34. *Pembrey M. E., Bygren L. O., Kaati G.* et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2006. — **14**. — P. 159–166.
35. *Richards E. J.* Inherited epigenetic variation—revisiting soft inheritance // *Nat. Rev. Genet.* — 2006. — **7**, № 5. — P. 395–401.
36. *Tacutu R., Shore D. E., Budovsky A.* et al. Prediction of *C. elegans* longevity genes by human and worm longevity networks // *PLoS One*. — 2012. — **7**. — P. e48282.
37. *Titus-Ernstoff L., Troisi R., Hatch E. E.* et al. Offspring of women exposed *in utero* to diethylstilbestrol (DES): a preliminary report of benign and malignant pathology in the third generation // *Epidemiology*. — 2008. — **19**. — P. 251–257.
38. *Vaiserman A. M.* Early-life epigenetic programming of human disease and aging // *Epigenetics in Human Disease* / Ed. T. Tollefsbol. — New York: Academic Press, 2012. — P. 545–567.
39. *Vanyushin B. F., Tkacheva S. G., Belozersky A. N.* Rare bases in animal DNA // *Nature*. — 1970. — **225**. — P. 948–949.
40. *Veenendaal M. V., Painter R. C., de Rooij S. R.* et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine // *BJOG*. — 2013. — **120**. — P. 548–553.
41. *Whitelaw N. C., Whitelaw E.* Transgenerational epigenetic inheritance in health and disease // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 2008. — **18**. — P. 273–279.
42. *Wilson V. L., Smith R. A., Ma S., Cutler R. G.* Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age // *J. Biol. Chem.* — 1987. — **262**. — P. 9948–9951.
43. *Youngson N. A., Whitelaw E.* Transgenerational epigenetic effects // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* — 2008. — **9**. — P. 233–257.
44. *Zucchi F. C., Yao Y., Metz G. A.* The secret language of destiny: stress imprinting and transgenerational origins of disease // *Front. Genet.* — 2012. — **3**. — P. 96.

Надійшла 14.11.2015

ТРАНСГЕНЕРАЦИОННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ (обзор литературы)

А. М. Вайсерман, О. Г. Забуга

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

За последние годы получены доказательства того, что изменения окружающей среды в течение раннего периода жизни могут негативно влиять на состояние здоровья индивидуума и темп его старения. В некоторых работах также показано, что вредные последствия стрессов в детстве могут наследоваться негеномным путем и тем самым влиять на состояние

здоровья взрослых индивидуумов в последующих поколениях. Эффекты раннего программирования, вероятно, опосредуются эпигенетическими механизмами, среди которых: метилирование цитозина ДНК, модификации гистонов и некоторые РНК-ассоциированные регуляторные системы. Принято считать, что во время гаметогенеза и эмбриогенеза происходит массовое "стирание" эпигенетических меток. Однако в некоторых случаях эпигенетические маркеры в половых клетках полностью не удаляются, что обуславливает трансгенерационное наследование эпигенетической информации. Представлены экспериментальные и эпидемиологические данные, которые показывают, что условия раннего периода жизни могут определять состояние здоровья в позднем возрасте, а также продолжительность жизни нескольких последующих поколений.

TRANSGENERATIONAL INHERITANCE OF LIFE EXPECTANCY (review of literature)

A. M. Vaiserman, O. G. Zabuga

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

In recent years, increasing evidence has been accumulated that changes in the environment during early life might have negative effects on the health and rate of aging an individual. The results of some studies have also shown that the harmful effects of stress in childhood could be inherited via non-genomic pathways and thus influence adult health in subsequent generations. The effects of early programming are thought to be mediated by epigenetic mechanisms, including DNA cytosine methylation, histone modifications and some RNA-associated regulatory systems. The global resetting of epigenetic marks is assumed to take place during gametogenesis and embryogenesis. In certain cases, however, epigenetic markers in germ cells are not totally removed, thus causing transgenerational inheritance of epigenetic information. Presented are experimental and epidemiological data demonstrating that early-life conditions can program later-life health status and life expectancy across future generations.

Відомості про авторів

Лабораторія епігенетики

О. М. Вайсерман — керівник лабораторії, д.м.н., професор

О. Г. Забуга — м.н.с. (narelem12@gmail.com)