

УДК 57.02 : 574.24 : 615.91

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Г.А. Софронов, Е.Л. Паткин

ФГБНУ Институт экспериментальной
медицины, 197376,
г. Санкт-Петербург, Российская
Федерация

Одной из сложных проблем современной экспериментальной токсикологии остаются молекулярные механизмы формирования нарушений здоровья людей в отдаленные сроки после острого либо хронического воздействия токсичных химических загрязнителей окружающей среды (экоотоксикантов). Выявление и понимание того, какие эпигенетические изменения индуцируются окружающей средой, и как они могут приводить к неблагоприятным результатам, имеет жизненно важное значение для охраны здоровья населения. Поэтому мы рассматриваем современное понимание эпигенетических механизмов, участвующих в жизненном цикле млекопитающих, и оцениваем имеющиеся данные относительно экологически обусловленной эпигенетической токсичности, а соответственно, формирующейся эпигенетической (эпигеномной) регуляторной токсикологии.

Ключевые слова: эпигенетика, эпигеномика, эпигенетические механизмы, токсикоэпигенетика, эпигенетические изменения в раннем развитии, метилирование ДНК, бисфенол А, хлористый кадмий, клеточные культуры человека, хромосомы, хроматин, межпоколенческое наследование эпигенома после воздействия токсикантами.

Введение. Одной из сложных проблем современной экспериментальной токсикологии остаются молекулярные механизмы формирования нарушений здоровья людей в отдаленные сроки после острого либо хронического воздействия токсичных химических загрязнителей окружающей среды (экоотоксикантов). Фундаментальная токсикология дала начало экологической токсикологии и генетической токсикологии. В последнее время появляется все возрастающее число публикаций, свидетельствующих о наличии эпигенетических изменений в дебюте токсического процесса, вызванных токсикантами различной химической природы и, что особенно важно, в низких дозах, не ведущих к мутациям. Они чаще всего значительно ниже считающихся в настоящее время безопасными. Особый интерес представляют данные о трансгенерационном наследовании эпигенетических модификаций. На протяжении всей нашей жизни эпигенетические процессы формируют развитие и позволяют адаптироваться к постоянно меняющейся среде. Выявление и понимание того, какие эпигенетические изменения индуцируются окружающей средой, и как они могут приводить к неблагоприятным результатам, имеет жизненно важное значение для охраны здоровья населения. Поэтому мы рассматриваем современное понимание эпи-

генетических механизмов, участвующих в жизненном цикле млекопитающих, и оцениваем имеющиеся данные относительно экологически обусловленной эпигенетической токсичности, а соответственно, формирующейся эпигенетической (эпигеномной) регуляторной токсикологии.

Определение эпигенетики

Эпигенетика включает механизмы, которые регулируют экспрессию генов без изменений последовательности ДНК, а общий эпигенетический статус клетки в любой данный момент времени называется эпигеномом. Эпигенетическая система является наследуемой, самоподдерживаемой и обратимой. Эпигенетическое программирование имеет основополагающее значение для нормального развития млекопитающих, и, кроме того, обеспечивает более тонкий механизм, с помощью которого окружающая среда может быстро изменять экспрессию генов в одном или нескольких поколениях. Такое сложное взаимодействие между геномом, эпигеномом и окружающей средой формирует индивидуальное развитие, и таким образом влияет на здоровье и, возможно, здоровье будущего потомства. Таким образом, кроме индукции неблагоприятных мутаций окружающей средой в ДНК, в качестве факторов, приводящих к развитию заболеваний, в программы тестирования безопасности при

Софронов Генрих Александрович (Sofronov Genrikh Aleksandrovitch), академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный консультант ФГБНУ Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург
Паткин Евгений Львович (Patkin Eugenii Lvovitch), доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной цитогенетики млекопитающих отдела молекулярной генетики ФГБНУ Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург, elp44@mail.ru

воздействию различных химических и физических агентов, характера питания и образа жизни необходимо включить программы для определения экологически обусловленной эпигенетической токсичности. Эпигенетическая токсичность может вызывать задержку роста и проблемы плодovitости, гормональные изменения, репродуктивные нарушения, иммунные расстройства, ожирение, диабет, рак, сердечно-сосудистые, неврологические и ментальные патологии. Такого рода токсичность связана с рядом эпигенетических механизмов, включающих модификации гистонов, метилирование ДНК, некодирующие РНК и некоторые другие.

Эпигенетические механизмы

Эпигенетические маркеры включают модификации ДНК (метилирование и гидроксиметилирование), гистонов (триметилирование определенных аминокислот) и хроматина в целом, [1, 2].

Метилирование ДНК представляет собой наиболее полно охарактеризованный эпигенетический механизм управления, и, как правило, заключается в добавлении метильной группы к 5'-углероду цитозина к цитозин-фосфо-гуанину (CpG) динуклеотиду, образуя 5-метилцитозин (5-MC). Метилирование ДНК, как правило, ведет к уменьшению связывания транскрипционных факторов с промоторами / энхансерами сайтов, обуславливая уменьшение транскрипции генов [3]. Метилирование ДНК также изменяет взаимодействие между ДНК и ДНК-связывающими белками, также регулируя генную экспрессию. Особенно разительны изменения метилирования ДНК в развитии (см. ниже) [4, 5]. ДНК метилируется с участием семейства ДНК метилтрансфераз (DNMTs) [6, 7]. DNMT1 преимущественно метилирует полуметилированную ДНК и таким образом поддерживает метилирование ДНК после репликации. Метилирование *de novo* устанавливается с помощью ДНК-метилтрансфераз 3А и 3В, которые преимущественно метилируют неметилированную ДНК. Третий член семьи DNMT3, DNMT3L не обладает какой-либо DNMT активностью, но помогает стимулировать активность, DNMT3А и 3В [8]. Гораздо меньше известно о механизмах деметилирования ДНК. Уже давно было предположено, что 5mC может отщепляться как пассивно (из-за отсутствия поддержания во время репликации), так и активно с помощью специализированного (ых) фермента (ов), которые были обнаружены лишь недавно. Было обнаружено семейство ферментов (TET) способных окислять 5mC до 5-гидроксиметилцитозина (5hmC) и далее до 5-формилцитозина (5fC) и 5-карбокситозина (5caC) [9, 10]. Затем был предложен еще ряд механизмов деметилирования ДНК, описанных, в основном, в связи с гаметогенезом [5, 11].

Гистоны – это семейство высококонсервативных, небольших, основных (положительно заряженных) белков, вокруг которых закручена отрицательно заряженная ДНК, образуя нуклеосомы – основные структурные единицы хроматина (комплекс белок-ДНК), дающие возможность упаковывать ДНК в ядре [12]. И хвосты, и глобулярные домены гистонов могут подвергаться множественным посттрансляционным модификациям, включая ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, рибозилирование АДФ, убиквитинирование и сумоилирование, образуя так называемый гистоновый код [13]. Функциональные группы добавляются или удаляются целым рядом ферментов: ацетилазами, метилтрансферазами, киназами, АДФ-рибозилтрансферазами, убиквитин-лигазами, сумо-лигазами, деактилазы, деметилазами, фосфатазами, АДФ-рибозилгидролазами, деубиквитиназами, сумо-деконъюгирующими ферментами [14]. Эти модификации изменяют взаимодействие между ДНК и ДНК-связывающими белками (такими как транскрипционные факторы и РНК-полимеразы). Таким образом формируется общий комбинированный эффект гистонного кода, который определяет состояние активного или репрессивного хроматина и, следовательно, регулирует экспрессию гена. В целом, ацетилирование и деметилирование гистонов ассоциировано с активным хроматином (эухроматином), тогда как деацетилирование метилирование гистонов связаны с репрессированной структурой хроматина (гетерохроматин).

В последнее время активно исследуется надсемейство некодирующих РНК (ncRNA), которое включает в себя ряд семейств обычно классифицируемых в зависимости от их длины: длинные некодирующие РНК (lncRNAs) (≥ 200 нт) и короткие некодирующие РНК (sncRNAs) (≤ 200 нт), которые включают в себя микроРНК (миРНК) одонитевые, $\approx 19-25$ нт), piwi-взаимодействующие РНК (piРНК, одонитевые, $\approx 24-30$ нт) и эндогенные короткие интерферирующие РНК (esiRNAs, двунитевые, $\approx 21-22$ нт). На основании сильной корреляции между увеличением количества ncDNA и возрастающей сложностью организма был сделан вывод о функциональной роли ncDNA [15]. Все эти механизмы играют важную роль в нормальном развитии млекопитающих, в особенности, во время раннего эмбриогенеза и формирования половых клеток [16, 17, 18, 19].

Факторы среды и критические периоды жизни.

Все большее число данных свидетельствует в пользу парадигмы об определяющей роли воздействия факторов окружающей среды (характера питания, химических веществ, стресса и т.д.) во время критических периодов жизни (до зачатия, во время беременности, младенчестве,

отрочестве) в возникновении заболеваний, возникающих в более позднем периоде жизни [20, 21]. При этом показано, что воздействия факторов среды в ходе развития могут изменять регуляцию генов и, как следствие, формирующийся фенотип путем изменений эпигенома [22]. Этот феномен (Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis (DOHaD) позднее получил свое развитие и позволил постулировать, что различные стимулы окружающей среды (в том числе ксенобиотики) на раннем этапе жизни нарушают нормальное развитие и увеличивают риск развития хронических заболеваний в дальнейшей жизни. Ряд авторов допускает, что условия окружающей среды у прародителей F0 приводили к увеличенному риску заболевания у потомства F1 или даже внуков F2. Важно, что передача риска заболевания к F1/F2 происходит в отсутствие первоначального экологического триггера [23]. Несколько авторов предположили, что передача фенотипов может быть опосредована эпигенетическим перепрограммированием зародышевых клеток и / или зрелых гамет [24], а само явление получило название трансгенерационного эпигенетического наследования. При этом многие авторы полагают, что для того, чтобы считать наследование трансгенерационным, эпигенетические модификации и наследуемые фенотипы должны быть обнаружены в третьем поколении F3 [25, 26]. Причина в том, что, когда беременная мать F0 подвергается вредному воздействию, ее эмбрионы / плоды (F1) уже развиваются в зародышах, что приводит к непосредственному влиянию на F2. Поэтому, F1 и F2 фенотипы могут быть прямым следствием экспозиции токсиканта. Поколение F3 будет первым поколением, где фенотип не является следствием прямого воздействия внешних триггеров. Когда воздействие происходит после рождения, то истинный трансгенерационный эффект возникает, если эффект наблюдается в F2 поколении [27]. Данных по истинно трансгенерационным эффектам эпигенетической токсичности ксенобиотиков пока очень мало. Одна из проблем в этой связи заключается в том, что стабильность эпигенетических изменений часто является очень динамичной, и именно этим объясняется, почему в контексте эпигенетических изменений, индуцируемых ксенобиотиками, чаще всего исследуются изменения в метилировании ДНК. Опубликованы данные по таким факторам окружающей среды, как табак, загрязнители воздуха, эндокринные разрушители, а также различные токсичные металлы [28, 29, 30, 31]. Эту область исследований в настоящее время предлагается рассматривать как «токсикоэпигенетику», чему и посвящен данный обзор.

Эпигенетические изменения в раннем развитии

Почему же именно раннее развитие является столь чувствительным к воздействию экотоксикантами? В ходе развития плода, как уже упоминалось выше, происходят процессы деметилирования и метилирования ДНК *de novo* [32, 33], причем эти волны эпигенетического перепрограммирования регулируют начальную пролиферацию и дифференцировку клеток зародышей [34]. Обнаружено, что уровень 5-МетЦит может изменяться в ответ на воздействия окружающей среды на ранних стадиях развития [2, 35, 36]. Так, исследования на животных показали, что метилирование ДНК у потомства связано с воздействием в ходе развития различных факторов окружающей среды, в частности, свинца (Pb) [37], изменений рациона [38], винклозолина [39], мышьяка [40], бисфенола А (БФА) [29, 41], трихлорэтилена (ТХЭ) [42] и других токсикантов [31]. Получены свидетельства того, что факторы окружающей среды могут влиять и на другие эпигенетические модификации, в том числе посттрансляционную модификацию аминокислот гистонов [43], общее состояние хроматина [44], гидроксиметилирование ДНК [45], структуру и метилирование хромосом [46] и интерфазных ядер [47].

Молекулярные механизмы эпигенетического ремоделирования ксенобиотиками

Все большее число наблюдений указывает на способность ксенобиотиков приводить к стойкому трансгенерационному ремоделированию эпигенома. В соответствии с классическим определением, ксенобиотиком является химическая молекула, найденная внутри организма, но чуждая ему. К числу ксенобиотиков можно отнести наркотики, загрязнители окружающей среды, косметические средства, и даже некоторые компоненты пищи [48]. Как следует из вышеизложенного, последствия воздействия ксенобиотиками в контексте эпигенетической токсичности максимально значимы, когда эпигенетическое перепрограммирование наиболее выражено, т.е. во время гаметогенеза и раннего эмбриогенеза [49]. Кроме того, эпигенетические маркеры могут быть перестроены после рождения, однако, острое воздействие токсикантом в низкой дозе может иметь больший эффект, если происходят в наиболее чувствительный период времени по сравнению с эффектом у взрослого человека, даже если агент применялся в более высокой дозе [50]. Такой, своего рода парадоксальный эффект может наблюдаться и при изучении клеток различного типа, что связано с достаточно заметными различиями в эпигенотипе клеток из разных тканевых типов, образующемся уже в начальном органогенезе.

Было высказано предположение, что эпигенетическое ремоделирование может передаваться будущим поколениям не только при воздействии *in utero*, но и через дозачаточные механизмы, и не только с участием отцовской и материнской зародышевых линий, но и через соматическое эпигенетическое ремоделирование [27]. В последнем случае эпигенетическая информация передается от сомы к половым клеткам и может быть опосредована гормонами или циркулирующими РНК. Это предположение остается весьма спорным и требует подтверждения.

Ферменты, ответственные за инициирование и поддержание эпигенетических явлений зависят от метаболических кофакторов. Каким образом ксенобиотики могли бы влиять на эти кофакторы, и как это, в свою очередь, могло бы повлиять на эпигенетические процессы и трансгенерационное наследование?

Многие ксенобиотики вызывают образование свободных радикалов, влияя тем самым на окислительно-восстановительное состояние клетки. Другие могут взаимодействовать с метаболическими кофакторами при включении механизмов естественной детоксикации. Каждый из этих путей метаболизма ксенобиотиков может нарушить эпигенетическую регуляцию экспрессии генов в процессе развития, оказывая влияние на деятельность ферментов, ответственных за эпигенетические события [51]. Эпигеном – это набор описанных выше ковалентных модификаций ДНК и гистонов, определяющих структуру хроматина, взаимодействие между механизмами транскрипции и ДНК и, в конечном счете, экспрессию генов. Таким образом эпигеном является динамическим медиатором экспрессии генов, который формирует способ, которым клетки, ткани и организмы реагируют на окружающую среду [52]. При этом эпигенетическая модификация ДНК, как мы упоминали, ограничивается, в основном, метилированием и наиболее часто ассоциируется с молчанием генов [53], но в то же время, как стало ясно недавно, метилирование ДНК исполняет ряд функций в регуляции экспрессии генов, варьирующих в зависимости от геномного контекста [54]. Соответственно, эпигенетический (эпигеномный) код функционирует как форма биологической памяти на клеточном уровне, которая управляет основной генной экспрессией и генной индукцией в ответ на различные стимулы и воздействия химической и нехимической среды на основе персистирующих эпигенетических механизмов. Такие паттерны эпигенетических модификаций митотически и мейотически наследуются, а также могут приобретаться в результате действия внутренних и внешних факторов окружающей среды. В результате эпигеном действует как биосенсор индивидуума к окружа-

ющей среде. Первоначально исследования в области только формировавшейся «токсикоэпигенетики» описывали как воздействие среды на эпигеном или ассоциацию эпигенетических характеристик с началом или прогрессированием заболеваний. Использование эпигенетических данных предоставляет возможность для усовершенствования традиционных методов идентификации групп риска населения, являясь биомаркером того, как совокупное воздействие факторов окружающей среды влияет на их реакцию на будущие воздействия. Несмотря на многообещающую перспективу, эти подходы еще предстоит подтвердить для их практического применения. В настоящее время происходит быстрое расширение исследований в области токсикоэпигенетики, приведшее к выявлению новых предполагаемых связей между воздействием окружающей среды, восприимчивостью к болезням и общественным здоровьем в целом [55]. При этом надо иметь в виду, что внутренние факторы (возраст, генотип, пол) – это неустранимые свойства, которые влияют на индивидуальную восприимчивость к воздействию токсикантов. При этом воздействия окружающей среды, изменяя эпигеном, также влияют на восприимчивость к воздействиям и развитию заболеваний. Эти воздействия варьируют от ежедневного характера питания до явных токсикантов. Наиболее изученным в контексте воздействия внешних факторов на здоровье является эпигенетический канцерогенез, часто изучаемый токсикологический результат, но многие канцерогены не являются непосредственно генотоксичными, что было показано для табачного дыма, бензола, мышьяка или никеля [56]. Другими словами высокие концентрации токсинов вызывают генотоксические эффекты, которые обычно реализуются в форме хромосомных aberrаций, увеличении частоты сестринских хроматидных обменов и генных мутаций [57]. В случае воздействия в период гаметогенеза или раннего эмбриогенеза такое воздействие ведет к отклонениям в здоровье у первого же поколения, подвергнувшегося воздействию, причем уже в детстве. Эпимутации возникают при значительно меньших дозах и сказываются либо в отдаленном периоде, либо в повышенной восприимчивости к заболеваниям в потомстве, и, на первый взгляд, могут быть необъяснимы. Описанное нами влияние на уровень метилирования хромосом низких доз экотоксантов бисфенола А и кадмия в двух поколениях может служить основой для объяснения этого феномена [46,47].

Заключение. Итак, эпигенетическая (эпигеномная) токсикология – это новое направление в фундаментальной, молекулярной токсикологии, которое изучает закономерности формирования токсического процесса на эпигенетическом и эпи-

геномном уровнях в ответ на воздействие на живые организмы токсичных химических веществ.

Эпидемиологические исследования на когортах человека демонстрируют наличие ассоциаций, но они не могут установить причинно-следственную связь. Такого рода исследования осложняются тем фактом, что для изучения используется биологический материал, часто кровяные клетки, не от целевого органа / ткани. Поэтому выводы в отношении причинно-следственных связей между факторами окружающей среды, эпигенетическими изменениями и неблагоприятными эффектами в мишени – органе / ткани требуют изучения на моделях. Для более полного понимания динамики взаимоотношений между химическими загрязнителями окружающей среды, возрастными изменениями и эпигеномом, токсикоэпигенетика должна в первую очередь сосредотачиваться на исследованиях на животных, дающих возможность изучать взаимосвязь между воздействием токсикантов и развитием, метилированием и гидроксиметилированием ДНК, состоянием хроматина и метафазных хромосом. Появление токсикоэпигенетики и экологической эпигенетики дает возможность углубить наше понимание того, как вредные химические и физические факторы окружающей среды влияют на здоровье и восприимчивость к заболеваниям. Вызванные воздействием окружающей среды изменения эпигенома могут рассматриваться в качестве механизмов базовых эффектов воздействия, а также как биомаркер ответной реакции организма. Кроме того, взаимодействие между окружающей средой и эпигеномом может обеспечить понимание многих токсических проявлений, которые недостаточно изучены, таких как негенотоксический канцерогенез, возрастная восприимчивость к заболеваниям, перепрограммирование при экспозициях в раннем развитии

и трансгенерационные последствия воздействия. В текущих исследованиях обычно изучается влияние воздействия окружающей среды на эпигеном в разовой дозе и в единицу времени. Расширение этих исследований с включением диапазона доз и продолжительности экспозиции будут способствовать выявлению пороговых доз и времени отклика [58].

Возникает вопрос относительно возможности возвращения эпигенома в исходное состояние, или купирования повреждающих эффектов ксенобиотиков. Приведенные выше данные указывают на то, что эпигеном может изменяться под действием ксенобиотиков, приводя к стойким изменениям в экспрессии генов и патологиям, которые охватывают несколько поколений. Такая лабильность эпигенома указывает на принципиальную возможность возвращения эпигенома к норме. Действительно, показано, что различные факторы окружающей среды, такие как пищевые компоненты, образ жизни, физическая активность могут изменять экспрессию гена без изменения последовательности ДНК либо путем прямого подавления метилирования ДНК, либо ферментов, катализирующих модификации гистонов, либо путем изменения доступности субстратов, необходимых для ферментативных реакций, т.е. могут вызывать изменения эпигенома, противоположные изменениям, индуцированным ксенобиотиками. [59, 60]. Понимание эпигенетических модификаций генома, претерпевших изменения под воздействием токсикантов при токсикоэпигенетических исследованиях дает основания для разработки подходов для такой коррекции. Для успешного использования таких «эпигенетических» лекарств необходимо дальнейшее накопление данных относительно возможности максимально прицельного во времени и мишени действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P. A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. 2004; 429: 457-463.
2. Bernal A. J., Jirtle R. L. Epigenomic disruption: the effects of early developmental exposures. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88: 938-944.
3. Medvedeva Y. A., Khamis A. M., Kulakovskiy I. V., Ba-Alawi W., Bhuyan M. S., Kawaji H., Lassmann T., Harbers M., Forrest A. R., Bajic, V. B. Effects of cytosine methylation on transcription factor binding sites. *BMC Genomics*. 2014; 119: 10.1186/1471-2164-15-119.
4. Hackett J. A., Surani M.A. DNA methylation dynamics during the mammalian life cycle. *Philos Trans R Soc Lond. B, Biol Sci.* 2013; 368 : 20110328.
5. Messerschmidt D.M. A twist in zygotic reprogramming. *Nat. Cell Biol.* 2016; 18:139-140.
6. Li E., Bestor T.H., Jaenisch R. Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell*. 1992; 69 : 915-926.
7. Okano M, Bell D.W, Haber D.A, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell*. 1999; 99:247-257.
8. Gowher H., Liebert K., Hermann A., Xu G., Jeltsch A. Mechanism of stimulation of catalytic activity of Dnmt3A and Dnmt3B DNA-(cytosine-C5)-methyltransferases by Dnmt3L.
9. *J. Biol. Chem.* 2005; 280:13341-13348.
10. Tahiliani M., Koh K.P., Shen Y., Pastor W.A., Bandukwala H., et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET. *Science*. 2009; 324:930-935.
11. Ito S., Shen L., Dai Q., Wu S.C., Collins L.B., Swenberg J.A., He C., Zhang Y. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science*. 2011; 333:1300-1303.
12. Dean W. DNA methylation and demethylation: a pathway to gametogenesis and development. *Mol. Reprod. Dev.* 2014; 81:113-125.
13. Kornberg R.D, Lorch Y. Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell*. 1999; 98:285-294.
14. Strahl B.D, Allis C.D. 20The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2003; 411-45.,
15. Khare S.P., Habib F., Sharma R., Gadewal N., Gupta S., Galande S. Histome-a relational knowledgebase of human histone proteins and histone modifying enzymes. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40 : D337-D342.
16. Mattick J.S. A new paradigm for developmental biology. *J Exp. Biol.* 2007; 210:1526-1547.
17. Cook M.S., Blieloch R.. Small RNAs in germline development. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2013; 102:159-205.
18. Beaujean N. Histone post-translational modifications in preimplantation mouse embryos and their role in nuclear architecture. *Mol. Reprod. Dev.* 2014; 81:100-112.
19. Luk A.C., Chan W.Y., Rennert O.M., Lee T.L. Long noncoding RNAs in spermatogenesis: insights from recent high-throughput transcriptome studies. *Reproduction*. 2014; 147:R131-R141.
20. Marcho C., Cui W., Mager J. Epigenetic dynamics during preimplantation development. *Reproduction*. 2015; 150:R109-R120.
21. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock

- T., Deb D., et al. (). Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004; 430(6998): 419-421.
22. Heindel J. J., Balbus J., Birnbaum L., Brune-Drisse M. N., et al. Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology*. 2015; 156:3416-34
23. Waterland R. A., Michels K. B. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu. Rev. Nutr.* 2007; 27: 363-388.
24. Zambrano E., Martinez-Samayo P.M., Bautista CJ, Deas M., et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *Ju Physiolo* 2005; 566:225-236.
25. Daxinger L., Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet* 2012; 13:153-162;
26. Skinner M.K. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or FReprod. *Toxicol.* 2008; 25:2-6.
27. Jirtle R.L., Skinner M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8:253-262.
28. Sharma A. Transgenerational epigenetic inheritance: focus on soma to germline information transfer. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2013; 113:439-446.
29. Perera F., Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod. Toxicol.* 2011;31:363-73
30. Нониашвили Е.М., Софронов Г.А., Паткин Е.Л. Влияние малых доз бисфенола А на доимплантационное развитие зародышей мышей in vitro. *Акад. Журнал Западной Сибири*. 2013; 9: 100- 10129 / Noniashvili E.M., Sofronov G.A., Patkin E.L. The influence of low dose bisphenol A on preimplantation development of mice in vitro. *The Acad. J. of West Siberia*. 2013; 9: 100- 101 (in Russian)
31. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эпигенетические и эпигеномные механизмы возникновения и наследования эколого-зависимых нарушений здоровья человека. "Перспективные направления развития науки в Петербурге", Санкт-Петербургский научный центр РАН, СПб., 2015, с. 320 - 3/ Patkin E.L., Sofronov G.A. Epigenetic and Epigenomic mechanisms of origin and inheritance of ecology dependent human health disorders. "Perspectives of science development in Petersburg". S-Petersburg RAN scientific centre, Spb., 2015, 320-330 (in Russian).
32. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эколого-зависимые заболевания человека. Эпигенетические механизмы возникновения и наследования. *Медицинский академический журнал*. 2015; 15: 7- / Patkin E.L., Sofronov G.A. Ecological dependent human diseases. Epigenetic mechanisms of origin and inheritance. *Medic. Acad. J.* 2015; 15: 7-(in Russian).
33. Reik W., Dean W., Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*. 2001; 293:1089-1093.
34. Smallwood S. A., Kelsey G. De novo DNA methylation: a germ cell perspective. *Trends Genet.* 2012; 28: 33-
35. Messerschmidt D. M., Knowles B. B., Solter D. (). DNA methylation dynamics during epigenetic reprogramming in the germline and preimplantation embryos. *Genes Dev.* 2014; 28: 812-828.
36. Anderson O. S., Sant K. E., Dolinoy D. C. Nutrition and epigenetics: an 2014interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J. Nutr. Biochem.* 2012; 23: 853-859.
37. Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Skinner M. K. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One*. 2013; 8(1), e55387, 10.1371/journal.pone.0055387
38. Dosunmu R., Alashwal H., Zawia N. H. (2012). Genome-wide expression and methylation profiling in the aged rodent brain due to early-life Pb exposure and its relevance to aging. *Mech. Ageing Dev.* 2012; 133: 435-443.
39. Marco A., Kislouk T., Tabachnik T., Meiri N., Weller A. Overweight and CpG methylation of the Pomc promoter in offspring of high-fat-diet-fed dams are not "reprogrammed" by regular chow diet in rats. *FASEB J.* 2014; 28: 4148-4157.
40. Guerrero-Bosagna C., Covert T. R., Haque M. M., Settles M., et al. Epigenetic transgenerational inheritance of vinclozolin induced mouse adult onset disease and associated sperm epigenome biomarkers. *Reprod. Toxicol.* 2012; 34: 694-707.
41. Reichard J.F., Puga A. Effects of arsenic exposure on DNA methylation and epigenetic gene regulation. *Epigenomics*. 2010; 2: 87-104.
42. Kim J. H., Sartor M. A., Rozek L. S., Faulk C., et al. Perinatal bisphenol A exposure promotes dose-dependent alterations of the mouse methylome. *BMC Genomics*. 2014; 15:
43. Gilbert, K. M., Nelson, A. R., Cooney, C. A., Reisfeld, B., and Blossom, S. J. (2012). Epigenetic alterations may regulate temporary reversal of CD4(+) T cell activation caused by trichloroethylene exposure. *Toxicol Sci* 127(1), 169-78
44. Arita A., Shamy M. Y., Chervona Y., Clancy H. A., et al. The effect of exposure to carcinogenic metals on histone tail modifications and gene expression in human subjects. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2012; 26: 174-178.
45. Veazey K. J., Parnell S. E., Miranda R. C., Golding M. C. Dose-dependent alcohol-induced alterations in chromatin structure persist beyond the window of exposure and correlate with fetal alcohol syndrome birth defects. *Epigenetics Chromatin*. 2015; 8:
46. Tammen S. A., Dolnikowski G. G., Ausman L. M., Liu Z., et al.) Aging and alcohol interact to alter hepatic DNA hydroxymethylation. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2014; 38: 2178-2185.
47. Patkin E.L., Pavlinova L.I., Noniashvili E.M., Sasina L.K., Grudinina N.A., Kolmakov N.N., Suchkova I.O., Tranvan Truong, Sofronov G.A. Asymmetric DNA methylation between sister chromatids of metaphase chromosomes in preimplantation mouse embryos and two cell lines upon Bisphenol A action. *Reprod. Toxicol.* 2017; Aug 24;74:1-10:doi: 6/j.reprotox.2017.08.017.
48. Нониашвили Е. М., Грудинина Н.А., Кустова М.Е., Чан В.Ч., Сучкова И. О., Павлинова Л.И., Сасина Л. К., Дергачева Н.И., Софронов Г.А., Паткин Е. Л. Метилирование ДНК в раннем эмбриогенезе мышей под влиянием бисфенола А. *Экологическая генетика*. 2017; 15: 42- / E.M.Noniashvili, N.A.Grudinina, M.E.Kustova, V.T. Tran, I.O.Suchkova, L.I.Pavlinova, L.K.Sasina, N.I.Dergacheva, G.A.Sofronov, E.L.Patkin.
49. DNA methylation in early mice embryogenesis under the influence of bisphenol A. *Ecological genetics*. 2017; 15:42-(in Russian).
50. Johnson C.H., Patterson A.D., Idle J.R., Gonzalez F.J. Xenobiotic Metabolomics: Major Impact on the Metabolome. *Annu. Rev. Pharmacol.* 2012; 52:37-56.
51. Migicovsky Z., Kovalchuk I. Epigenetic memory in mammals. *Front. Genet.* 2011; 2:28.
52. Ho S.M., Johnson A., Tarapore P., Janakiram V., Zhang X., Leung Y.K. Environmental epigenetics and its implication on disease risk and health outcomes. *ILAR J.* 2012; 53:289-305.
53. Jimenez-Chillaron J.C., Nijland M.J., Ascensao A.A., Vilma A Sardo V.A., et al. Back to the future: transgenerational transmission of xenobiotic-induced epigenetic remodeling. *Epigenetics*. 2015; 10: 259-2
54. Emma C. Bowers E.C., Shaun D. McCullough S.D. Linking the Epigenome with Exposure Effects and Susceptibility: The Epigenetic Seed and Soil Model. *Toxicol. Sci.* 2017; 155:302-3
55. Baylin S. B. DNA methylation and gene silencing in cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005; 2: S4-S
56. Smith Z. D., Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat. Rev. Genet.* 2013; 14: 204-220.
57. Bollati V., Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity*. 2010; 105: 105-112.
58. Koturbash I., Beland F. A., Pogribny I. P. Role of epigenetic events in chemical carcinogenesis—a justification for incorporating epigenetic evaluations in cancer risk assessment. *Toxicol. Mech. Method.* 2011; 2: 289-297.
59. Софронов Г.А., Чинь Куок Кхань, Кузнецов А.Н., Павлов Д.С., Румак В.С. Воздействие диоксинов на окружающую среду и здоровье человека. *Вестник РАН*. 2009; 79:124-1/ G.A.Sofronov, Chin Kuok Khan, Kuznetsov A.N., Pavlov D.S., Rumak V.S. The influence of dioxins on environment and human health. *Vestnik RAN*.2009; 79: 124-130 (in Russian).
60. Marcylo E.L., Miriam N., Jacobs M.N., Gant T.W. Environmentally induced epigenetic toxicity: potential public health concerns. *Critical Reviews Toxicol.* 2016; 46: 676-700.
61. Abdull Q.A., Yu B.P., Chung H.Y., Jung H.A., Choi J.S. Epigenetic modifications of gene expression by lifestyle and environment. *Arch Pharm Res.* 2017; Oct doi: 10.1007/s12272-017-0973-3.
62. Denham J. Exercise and epigenetic inheritance of disease risk. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2017; Mar doi: 10.1111/apha.12881.

G.A. Sofronov, E.L. Patkin

EPIGENETIC TOXICOLOGY: PERSPECTIVES OF THE DEVELOPMENT

Institute of Experimental Medicine, 197376, St. Petersburg, Russian Federation

One of the complex problems of modern experimental toxicology remains the molecular mechanism of formation of human health disorders separated at different time periods from acute or chronic exposure to toxic environmental pollutants (ecotoxicants). Identifying and understanding what epigenetic changes are induced by the environment, and how they can lead to unfavorable outcome, are vital for protecting public health. Therefore, we consider it important a modern understanding of epigenetic mechanisms involved in the life cycle of mammals and assess available data on the environmentally caused epigenetic toxicity and, accordingly fledging epigenomic (epigenetic) regulatory toxicology.

Key words: epigenetics, epigenomics, epigenetic mechanisms, toxicoepigenetics, (epigenetic changes in early development, DNA methylation, bisphenol A, cadmium chloride, human cell cultures, chromosomes, chromatin, intergenerational inheritance of epigenome after exposure to toxicants.

Материал поступил в редакцию 30.11.2017 г.