

© И. Н. Лебедев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт медицинской генетики Сибирского отделения РАН

✿ Для ранних этапов онтогенеза человека характерна высокая частота репродуктивных потерь, заметный вклад в формирование которой вносят геномные мутации. Вместе с тем, значительная доля случаев эмбриональной гибели не может быть объяснена в рамках существующих генетических или цитогенетических концепций. В настоящей статье обсуждаются вопросы, касающиеся возможной роли аномалий эпигенетической организации генома в этиологии нарушений внутриутробного развития. На примере геномного импринтинга дана характеристика спектра аберрантных эпигенетических модификаций, онтогенетических и молекулярных механизмов их возникновения, а также роли в нарушении процессов раннего онтогенеза.

✿ **Ключевые слова:** геномный импринтинг; метилирование ДНК; невынашивание беременности; спонтанные аборт; эмбриогенез; эпигенетика; эпимутации.

Поступила в редакцию 18.10.2010
Принята к публикации 12.07.2011

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА

ВВЕДЕНИЕ

Особенностью человека, как биологического вида, является высокая частота репродуктивных потерь. Доминирующая роль в этиологии нарушений внутриутробного развития отводится генетическим факторам, при этом около 50 % случаев ранней эмбриональной гибели обусловлены наличием в кариотипе числовых хромосомных аномалий, несовместимых с нормальным протеканием онтогенеза (Назаренко, 1993; Баранов, Кузнецова, 2007). Что касается оставшейся, не менее значительной части зародышей, причины остановки их развития, безусловно, имеющие многофакторную природу, не всегда могут быть однозначно установлены. Вместе с тем, учитывая то, что онтогенез представляет собой разворачивание строго детерминированной программы развития организма, особую значимость для понимания закономерностей действия естественного отбора может представлять изучение эпигенетических феноменов. Целью настоящего обзора является рассмотрение и систематизация накопленных в литературе сведений о селективной значимости аберрантных эпигенетических модификациях генома в эмбриональном периоде онтогенеза человека на примере явления геномного импринтинга.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАНОВЛЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИКИ

Термин «эпигенетика» впервые был предложен в 1942 г. Конрадом Уоддингтоном для обозначения ветви биологии, занимающейся «исследованием причинных взаимодействий между генами и их продуктами, приводящих к формированию фенотипа» (Waddington, 1942). Ясно, что первоначальное определение эпигенетики было, по существу, синонимом генетики развития. Онтогенез рассматривался как результат взаимодействия множества генов друг с другом и с окружающей средой. Итогом этих рассуждений стало построение знаменитых «эпигенетических ландшафтов», иллюстрирующих изменение потенциала клеток к дифференцировке в ходе онтогенеза и «канализацию» (забуференность) процессов развития.

Заметный след в формировании эпигенетических концепций оставили работы отечественного эмбриолога П. Г. Светлова (Светлов, 1960, 1965; Светлов, Корсакова, 1966). Так, в серии экспериментов с мутацией микрофтальмии в линиях мышей им была показана роль родительских эффектов в проявлении мутаций. Эта находка предвосхитила открытие эпигенетического феномена геномного импринтинга, связанного с различиями в выраженности экспрессии гена в зависимости от того, наследован ли активный аллель от отца или матери. Кроме того, П. Г. Светловым была продемонстрирована возможность трансгенерационного наследования изменений, индуцированных внешними факторами при воздействии на ооциты. Им впервые было экспериментально доказано, что «условия, в которых происходила беременность у бабушки, могут влиять на возникновение и проявление наследственных изменений у внучатого потомства» (Голубовский, 2000). Наконец, П. Г. Светлов обосновал теорию критических периодов развития, в которой подчеркнул значимость действия средовых факторов на ключевые этапы морфогенетических процессов. Им также был выделен проэмбриональный период развития, ограниченный закладкой и дифференцировкой половых клеток. С учетом этого периода стало возможным рассматривать начало развития не с момента оплодотворения и образования зиготы, а включать в него весь оогенез, протекающий у самок предшествующего поколения. В современных исследованиях

молекулярно-генетических механизмов регуляции эпигенетических процессов в половых клетках и на ранних этапах эмбрионального развития закономерности, установленные П. Г. Светловым, находят блестящее подтверждение. Именно они становятся эмбриологической и генетической основой, объясняющей феноменологию трансгенерационного наследования у различных видов организмов — дрозофилы, мыши, человека (Youngson, Whitelaw, 2008).

Следует отметить, что впоследствии определение эпигенетики в значительной степени трансформировалось, по всей видимости, ввиду смещения акцентов в область поиска молекулярно-генетических основ эпигенетических процессов (Haig, 2004). Было показано, что ковалентные модификации ДНК, в том числе и метилирование цитозиновых оснований, могут являться тем самым молекулярным механизмом, который объясняет идеи Уоддингтона (Ванюшин, Белозерский, 1959; Holliday, Pugh, 1975). Были открыты ферменты, обеспечивающие метилирование ДНК, показана видовая, тканевая и возрастная специфичность метилирования генома у животных и растений, установлена его связь с супрессией активности генов. Позднее стало очевидным, что метилирование ДНК является далеко не единственным эпигенетическим модификатором генома: были описаны ковалентные модификации гистоновых белков, сформулировано представление о «гистоновом коде». Постепенно сложилась система взглядов о роли структурно-функциональной организации хроматина в регуляции генной экспрессии, а сам термин «эпигенетика» стал трактоваться как «исследование митотически и/или мейотически наследуемых изменений экспрессии генов, не связанных с нарушениями их нуклеотидной последовательности» (Russo et al., 1996). Подобные изменения генной экспрессии были названы «эпимутациями» (Holliday, 1991). К настоящему времени предложены варианты классификаций эпимутаций (Horsthemke, 2006), проводятся исследования, направленные на оценку их роли в этиологии широкого спектра наследственной патологии человека (Jiang et al., 2004; Santos-Rebouças, Pimentel, 2007).

Однако справедливо отметить, что с прогрессом в исследовании молекулярно-генетических основ эпигенетической регуляции активности генов не остались без внимания и вопросы установления дифференциальной экспрессии генов в ходе онтогенеза. Так, одним из наиболее значимых открытий в этой области, безусловно, явилось описание тотальных изменений характера метилирования генома при закладке и дифференцировке половых клеток, а также на ранних этапах постзиготического развития организма. Совокупность этих событий была обозначена как эпигенетическое репрограммирование генома (Reik et al., 2001). Именно устойчивостью эпигенотипов к репрограммированию можно объяснить феномен трансгенерационного наследования, предсказанный еще в исследованиях П. Г. Светлова. Таким образом, эпигенетика в настоящее время в значительной степени воспринимается как раздел молекулярной биологии, связанный с изучением механизмов регуляции активности генов. Вместе

с тем, онтогенетические и, преимущественно, эмбриологические аспекты эпигенетики остаются существенным и неотъемлемым компонентом в объяснении закономерностей регуляции генной экспрессии в ходе индивидуального развития организма. Тем более существенный интерес представляет оценка вклада эпигенетических нарушений в этиологию ранних репродуктивных потерь у человека.

ФЕНОМЕН ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА И ЕГО РОЛЬ В ЭМБРИОНАЛЬНОМ РАЗВИТИИ

Одним из наиболее ярких эпигенетических феноменов, существенных для нормального эмбрионального развития млекопитающих и человека, является геномный импринтинг, представляющий собой моноаллельную дифференциальную экспрессию генов в зависимости от родительского происхождения активного аллеля. В ходе онтогенеза принципиально важным оказывается соблюдение баланса хромосом материнского и отцовского происхождения. Функциональная асимметрия родительских геномов впервые была установлена в серии экспериментов с трансплантацией пронуклеусов в зиготах мышей (McGrath et al., 1984; Surani et al., 1984). Диплоидные андрогенетические зародыши, полученные из зигот, содержащих два отцовских пронуклеуса, демонстрировали пролиферацию экстраэмбриональных тканей, но плохое развитие собственно эмбриональных структур, которое редко доходило до стадии 3–4 сомитов. Напротив, гиногенетические зиготы с двумя материнскими пронуклеусами давали начало зародышам, которые доходили до стадии ранних сомитов, однако погибали вследствие недоразвития экстраэмбриональных тканей. У человека аналогичные нарушения наблюдаются при пузырных заносах, когда увеличение дозы отцовского генома ведет к усиленной пролиферации клеток трофобласта.

Большая часть импринтированных генов вовлечена в обеспечение процессов внутриутробного развития организма через контроль клеточной пролиферации и дифференцировки плацентарных тканей, регуляцию метаболизма некоторых гормонов и ростовых факторов. Поэтому существенный вклад нарушений импринтированных локусов в патологию эмбриогенеза плацентарных млекопитающих вполне ожидаем. Однако результаты исследований, проведенных на модельных объектах и на человеке, оказываются трудно сопоставимыми. Действительно, в классических экспериментах с линиями мышей, несущих хромосомные транслокации, которые с высокой частотой обеспечивают формирование однородительской дисомии (ОРД) хромосом у потомства, было показано, что в большинстве случаев ОРД, нарушающие дозу импринтированных генов, несовместимы с протеканием ранних этапов эмбриогенеза (Cattanach, Jones, 1994). В то же время, попытки найти ОРД в выборках спонтанных абортусов человека, не увенчались заметным успехом (Никитина и др., 2004). Более того, многие варианты ОРД оказываются совместимыми с относительно успешным прохождением эмбрионального периода развития и приводят к рождению

детей с наследственными болезнями геномного импринтинга (Engel, Antonarakis, 2002).

ЭПИМУТАЦИИ ИМПРИНТИРОВАННЫХ ГЕНОВ И ПАТОЛОГИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Следует отметить, что нарушения импринтинга могут быть обусловлены широким спектром мутаций. Кроме ОРД, это могут быть и микроделеции/микродупликации хромосомных регионов, содержащих импринтированные локусы, и точечные мутации в импринтированных генах и центрах импринтинга. Однако, учитывая эпигенетическую природу импринтинга, еще одним типом повреждений, затрагивающим нормальное функционирование импринтированных локусов, могут быть изменения в структурной организации хроматина или эпимутации. Так, в случае гипометилирования аллеля на неактивном гомологе произойдет его активация и установление биаллельной экспрессии гена с потерей импринтинга. Напротив, эпимутации, связанные с гиперметилированием активного аллеля, приведут к полному исчезновению продукта импринтированного гена в клетке. Очевидно, что в отношении затрагиваемого гена эффекты эпимутаций будут функционально эквивалентны однородительскому наследованию хромосом, несущих импринтированные гены.

Роль эпимутаций импринтированных генов в формировании наследственной патологии человека является предметом интенсивных исследований в настоящее время (Лебедев, Саженова, 2008). В ряде работ уже показана значимость эпимутаций в этиологии болезней импринтинга и достаточно широкого спектра онкологических заболеваний (Delaval et al., 2006; Horsthemke, 2006). Однако механизмы возникновения эпимутаций и факторы, их обуславливающие, остаются изученными в меньшей степени. Вместе с тем, исследования ранних этапов эмбрионального развития, а также периодов созревания половых клеток могут оказаться особенно ценными для решения данных вопросов, поскольку именно на этих стадиях происходят глобальные изменения эпигенетического статуса генома, нарушения которых могут затрагивать и импринтированные гены. Исходя из онтогенетических и молекулярных закономерностей эпигенетического репрограммирования генома, становится возможным выделить несколько потенциальных механизмов возникновения эпимутаций.

1. Возникновение эпимутации возможно при нарушении стирания импринтинга в зародышевых половых клетках. В этом случае следует ожидать передачи потомку гиперметилированного аллеля. Подобная эпимутация недавно впервые была описана у девочки с синдромом Сильвера-Рассела, которая родилась после применения метода экстракорпорального оплодотворения (Kagami et al., 2007). Ребенок унаследовал аномальное гиперметилирование импринтированного гена *PEG1/MEST* от отца.
2. К возникновению эпимутации может привести неспособность установления метилирования импринтиро-

ванного гена в период созревания гамет у одного из родителей. В этом случае можно ожидать наследование гипометилированного аллеля. Именно такая ситуация наблюдается при биродительском полном пузырном заносе (БППЗ), при котором обнаруживается деметилированное состояние ряда импринтированных генов, в норме метилируемых на материнских гомологах (Van den Veyver, Al-Hussaini, 2006).

3. Потеря защиты импринтированных генов от эпигенетического репрограммирования в соматических клетках также может стать источником эпимутаций. Здесь возможно как aberrантное гипометилирование импринтированного гена в период тотального деметилирования генома, так и гиперметилирование импринтированного локуса во время интенсивного установления рисунка метилирования в дифференцирующихся эмбриональных клетках.
4. Наконец, эпимутации импринтинга могут возникать и после волны эпигенетического репрограммирования в соматических клетках. В этом случае они также могут быть представлены гиперметилированием экспрессируемых и гипометилированием неэкспрессируемых аллелей. Именно такой тип эпимутаций был впервые описан нами при характеристике статуса метилирования ряда импринтированных локусов генома у внутриутробно погибших эмбрионов человека (Саженова, Лебедев, 2008, 2010). При исследовании экстраэмбриональных тканей зародышей было обнаружено гипометилирование дифференциально метилированных регионов генов *PLAGL1* и *KCNQ1OT1* на материнских хромосомах с частотой 10,1 % и 9,5 % соответственно. Примечательно, что эпимутации демонстрировали выраженную тканеспецифичность, обнаруживаясь либо в цитотрофобласте хориона, либо в экстраэмбриональной мезодерме. Учитывая, что эти две ткани обособляются на постимплантационных этапах развития, т. е. после завершения эпигенетического репрограммирования генома, полученные данные свидетельствуют о соматическом происхождении эпимутаций, связанных, по всей видимости, с нарушениями поддержания импринтинга в соматических клетках зародышей.

На наш взгляд, эти результаты могут представлять особую значимость для оценки эпигенетических рисков, связанных с применением вспомогательных репродуктивных технологий (Лебедев, Пузырев, 2007). Действительно, существуют данные о повышенном риске рождения детей с болезнями импринтинга после использования методов искусственного оплодотворения, при этом практически у всех детей с данными заболеваниями выявлены эпимутации импринтированных генов. Развернувшаяся в литературе дискуссия по этому вопросу отражает два мнения относительно факторов, обуславливающих индукцию эпимутаций. С одной стороны, существует предположение о неспособности искусственных сред, используемых для культивирования гамет и эмбрионов, обеспечивать корректное установление и поддержание импринтинга в период событий тотального

эпигенетического репрограммирования генома. Экспериментальные данные по исследованию эпигенетического статуса ряда импринтированных генов в культивируемых преимплантационных зародышах модельных животных поддерживают это предположение (Khosla et al., 2001).

С другой стороны, используемые методы искусственного оплодотворения позволяют преодолевать множество репродуктивных барьеров, приводя тем самым к проявлению скрытой генетической (или эпигенетической) изменчивости. Не исключено, что некоторые супружеские пары с нарушениями фертильности имеют предрасположенность к эпигенетической нестабильности, что делает геном их потомства подверженным эпигенетическим изменениям, независимо от того, использовались или нет методы искусственного оплодотворения (Horsthemke, Ludwig, 2005). Обнаруженные нами эпимутации импринтированных генов у спонтанных абортусов при невынашивании беременностей, наступивших естественным путем, в большей степени поддерживают последнюю точку зрения. Более того, как оказалось, у женщин, имевших спонтанный выкидыш с эпимутацией в гене *PLAGL1*, статистически значимо чаще наблюдалось привычное невынашивание беременности (33 %), по сравнению с женщинами, имевшими спонтанный выкидыш без эпимутации (8 %).

Эта находка близка к наблюдениям, сделанным при изучении уже упоминавшегося биродительского полного пузырного заноса — особой формы патологии трофобласта, при которой классическая картина гидатидоформного моля развивается при нормальном биродительском кариотипе зиготы. Было показано, что формирование БППЗ сопровождается глобальным деметилированием импринтированных локусов на хромосомах материнского происхождения. Интересно, что в отличие от классического моля, БППЗ часто являются повторяющимися или регистрируются у нескольких женщин в одной родословной (Van den Veyver, Al-Hussaini, 2006). Анализ семейных случаев указал на аутомно-рецессивный характер наследования БППЗ, а последующие полногеномные ассоциативные исследования позволили картировать ген *NLRP7* в хромосоме 19q13.42 (Murdoch et al., 2006). Носительство мутаций в данном гене описано у женщин с повторяющимися случаями пузырного заноса, привычным невынашиванием беременности, мертворождениями, задержками внутриутробного развития плода. Не исключено, что наряду с мутациями генов, контролирующих установление геномного импринтинга в гаметогенезе, могут иметься и такие локусы, мутации в которых будут нарушать стабильное наследование эпигенетической информации в импринтированных последовательностях генома в соматических клетках зародышей, обнаруженное в наших исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные на примере геномного импринтинга данные свидетельствуют о том, что эпигенетический ком-

понент, по всей видимости, действительно вносит определенный вклад в этиологию нарушений эмбрионального развития человека. Однако природа регистрируемых аберрантных эпигенетических модификаций пока не может быть определена однозначно. По всей видимости, эпимутации могут возникать вследствие спонтанных изменений эпигенетической организации хроматина. С другой стороны, они также могут появляться и в результате мутаций в ряде локусов, ответственных за регуляцию эпигенетических процессов (например, в системе генов метаболизма фолиевой кислоты, существенного для образования доноров метильных группировок для реакций метилирования ДНК, или в генах ДНК-метилтрансфераз). Наконец, эпимутации могут быть индуцированы и внешнесредовыми воздействиями. Становится совершенно очевидным тот факт, что существующий постулат о формировании фенотипа и реализации онтогенетических процессов через взаимодействие генотипа и среды должен быть дополнен эпигенетической компонентой в этом взаимодействии.

Исследования выполнены при финансовой поддержке государственных контрактов Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. № П303, П806 и гранта РФФИ № 08-04-01344.

Литература

1. Баранов В. С., Кузнецова Т. В., 2007. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб.: Издательство Н-Л. 640 с.
2. Ванюшин Б. Ф., Белозерский А. Н., 1959. Нуклеотидный состав дезоксирибонуклеиновых кислот высших растений // Доклады АН СССР. Т. 129. С. 944–946.
3. Голубовский М. Д., 2000. Век генетики: Эволюция идей и понятий. СПб.: Борей Арт. 262 с.
4. Лебедев И. Н., Саженова Е. А., 2008. Эпимутации импринтированных генов в геноме человека: классификация, причины возникновения, связь с наследственной патологией // Генетика. Т. 44. № 10. С. 1356–1373.
5. Лебедев И. Н., Пузырёв В. П., 2007. Эпигенетические аспекты безопасности вспомогательных репродуктивных технологий // Генетика. Т. 43. № 9. С. 1157–1171.
6. Назаренко С. А., 1993. Изменчивость хромосом и развитие человека. Томск: Изд-во Том. Ун-та. 200 с.
7. Никитина Т. В., Саженова Е. А., Суханова Н. Н. и др., 2004. Оценка роли однородительской дисомии в ранней эмбриональной летальности человека // Онтогенез. Т. 35. № 4. С. 238–246.
8. Саженова Е. А., Лебедев И. Н., 2008. Эпимутации центра импринтинга *KCNQ1OT1* хромосомы 11 при ранней эмбриональной гибели у человека // Генетика. Т. 44. № 12. С. 1608–1614.
9. Саженова Е. А., Лебедев И. Н., 2010. Эпимутации импринтированного гена *PLAGL1* при привычном не-

- вынашивании беременности // Медицинская генетика. Т. 9. № 11. С. 34–38.
10. Светлов П. Г., 1960. Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез // Вопросы цитологии и общей физиологии. М.: Изд-во АН СССР, С. 263–285.
 11. Светлов П. Г., 1965. Роль внешних воздействий при реализации наследственных признаков в онтогенезе // Проблемы медицинской генетики. Л.: Медицина. С. 106–136.
 12. Светлов П. Г., Корсакова Г. Ф., 1966. Зависимость фенотипа микрофтальмической мутации у мышей от внешних воздействий на гаметы самок двух предшествующих поколений // Генетика. Т. 2. № 5. С. 66–81.
 13. Cattanach B. M., Jones J., 1994. Genetic imprinting in the mouse: Implications for gene regulation // J. Inher. Metabol. Disease. Vol. 17. P. 403–421.
 14. Delaval K., Wagschal A., Feil R., 2006. Epigenetic deregulation of imprinting in congenital diseases of aberrant growth // BioEssays. Vol. 28. P. 453–459.
 15. Engel E., Antonarakis S. E., 2002. Genomic imprinting and uniparental disomy in medicine: Clinical and molecular aspects. Wiley-Liss, Inc. 277 p.
 16. Haig D., 2004. The (dual) origin of epigenetics // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Vol. LXIX. P. 1–4.
 17. Holliday R., 1991. Mutations and epimutations in mammalian cells // Mut. Res. Vol. 250. P. 351–363.
 18. Holliday R., Pugh J., 1975. DNA modification mechanisms and gene activity during development // Science. Vol. 187. P. 226–232.
 19. Horsthemke B., 2006. Epimutations in human disease // Curr. Top. Microbiol. Immunol. Vol. 310. P. 45–59.
 20. Horsthemke B., Ludwig M., 2005. Assisted reproduction: the epigenetic perspective // Hum. Reprod. Upd. Vol. 11. P. 473–482.
 21. Jiang Y.-H., Bressler J., Beaudet A., 2004. Epigenetics and human disease // Annu Rev Genomics Hum Genet. Vol. 5. P. 479–510.
 22. Kagami M., Nagai T., Fukami M. et al., 2007. Silver-Russell syndrome in a girl born after *in vitro* fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of PEG1/MEST // J. Assist. Reprod. Genet. Vol. 24. P. 131–136.
 23. Khosla S., Dean W., Reik W., Feil R., 2001. Epigenetic and experimental modifications in early mammalian development: Part II. Culture of preimplantation embryos and its long-term effects on gene expression and phenotype // Hum. Reprod. Upd. Vol. 7. P. 419–427.
 24. McGrath J., Solter D., 1984. Completion of mouse embryogenesis requires both maternal and paternal genomes // Cell. Vol. 37. P. 179–183.
 25. Murdoch S., Djuric U., Mazhar B. et al., 2006. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans // Nat. Genet. Vol. 38. P. 300–302.
 26. Reik W., Dean W., Walter J., 2001. Epigenetic reprogramming in mammalian development // Science. Vol. 293. P. 1089–1093.
 27. Russo V. E. A., Martienssen R. A., Riggs A. D., 1996. Epigenetic mechanisms of gene regulation. New-York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 692 p.
 28. Santos-Rebouças C. B., Pimentel M. M. G., 2007. Implication of abnormal epigenetic patterns for human diseases // Eur. J. Hum. Genet. Vol. 15. P. 10–17.
 29. Surani M. A., Barton S. C., Norris M. L., 1984. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis // Nature. Vol. 308. P. 548–550.
 30. Van den Veyver I. B., Al-Hussaini T. K., 2006. Biparental hydatidiform moles: a maternal effect mutation affecting imprinting in the offspring // Hum. Reprod. Upd. Vol. 12. P. 233–242.
 31. Waddington C. H., 1942. The epigenotype // Endeavour. Vol. 1. P. 18–20.
 32. Youngson N. A., Whitelaw E., 2008. Transgenerational epigenetic effects // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. Vol. 9. P. 233–237.

ЕПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АБНОРМАЛЬНОСТИ РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭМБРИОНА

Лебедев И. Н.

☉ SUMMARY: Early stages of human embryo development are characterized by an extremely high incidence of reproductive losses. Genomic mutations are the main contributing factor in this phenomenon. However, a significant part of miscarriages cannot be explained by current genetic or cytogenetic concepts. A possible impact of abnormalities of the epigenetic genome organization into etiology of reproductive wastages is discussed in the current review. Characteristics of aberrant epigenetic modifications, ontogenetic and molecular mechanisms of their appearance are given in the light of genomic imprinting.

☉ KEY WORDS: genomic imprinting; DNA methylation; pregnancy loss; spontaneous abortions; embryogenesis; epigenetics; epimutations.

☉ Информация об авторах

Лебедев Игорь Николаевич — д. б. н. Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт медицинской генетики Сибирского отделения РАМН. 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10. E-mail: igor.lebedev@medgenetics.ru.

Lebedev Igor N. — PhD, doctor of medical science, Research Institute of Medical Genetics SB RAMS. 10 Nab. Ushaiki, Tomsk 634050, RUSSIA. E-mail: igor.lebedev@medgenetics.ru.