

Варианты и периодичность эпигенетических влияний на развитие плода

П.Л. Соколов¹✉, Н.В. Чебаненко^{2, 3}

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ООО «Геномед»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать современные исследования вариантов и периодичности эпигенетических влияний на развитие плода. **Основные положения.** Эпигенетические влияния обеспечивают оперативную адаптацию организма к условиям существования. Сразу после оплодотворения происходит первая волна деметилирования, «стирание» метилирующих меток родительских гамет. После имплантации осуществляется первая волна метилирования в бластоцисте. Вторая волна деметилирования проходит в начале гаметогенеза. Выделяются три типа эпигенетического воздействия в процессе онтогенеза. Прямые влияния жизненного опыта относятся к изменениям, которые происходят в жизни человека, и обусловлены «прямым жизненным опытом» его адаптации к условиям существования. Внешние косвенные влияния (транспозиции) — воздействие эпигенетических изменений, сложившихся в предыдущих поколениях (как внутриутробно, так и постнатально). Очевидно, что внешние косвенные влияния — более быстрый маршрут передачи наследственной информации в сравнении с генными механизмами наследования.

Заключение. Расширение наших представлений об эпигенетике позволяет видеть в ней важнейший механизм адаптации к условиям внешней среды как на уровне организма, так и на популяционном уровне.

Ключевые слова: развитие, эпигенетика, онтогенез, метилирование, гистоновые модификации, ремоделирование хроматина, некодирующие РНК.

Для цитирования: Соколов П.Л., Чебаненко Н.В. Варианты и периодичность эпигенетических влияний на развитие плода. Доктор.Ру. 2023;22(3):61–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-61-64

Options and Periods of Epigenetic Influences on the Development of the Fetus

P.L. Sokolov¹✉, N.V. Chebanenko^{2, 3}

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Spcialized Medical Care for Children; 38 Aviatorov Str., Moscow, Russian Federation 119619

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

³ LLC Genomed; 8 Podolskoe Highway, build. 5, Moscow, Russian Federation 115093

ABSTRACT

Aim: To analyze modern research on the variants and frequency of epigenetic effects on fetal development.

Key points. Epigenetic influences provide operational adaptation to the conditions of existence. Immediately after fertilization, the first wave of demethylation, “erasing” of methylation marks of parental gametes. After implantation, the first wave of methylation in blastocyst is carried out. The second wave of demethylation takes place at the beginning of the development of gametes. We know three types of epigenetic effects in the process of ontogenesis: direct influences of life experience refers to changes that occur in human life and caused by “direct life experience” of its adaptation to the conditions of existence. External indirect influences (transgenerations) are an impact of epigenetic changes that have developed in previous generations (both intrauterine and postnatally). Obviously, external indirect influences have a faster route for the transfer of hereditary information in comparison with the genetic mechanisms of inheritance.

Conclusion. Thus, the expansion of our ideas about the epigenetics allows you to see in it the most important mechanism for the adaptation to the conditions of the external environment both on the organism and in the population levels.

Keywords: development, epigenetics, ontogenesis, methylation, histone modifications, chromatin remodeling, noncoding RNAs.

For citation: Sokolov P.L., Chebanenko N.V. Options and periods of epigenetic influences on the development of the fetus. Doctor.Ru. 2023;22(3):61–64. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-61-64

Эпигенетические влияния, как показывает весь опыт их изучения, обеспечивают прежде всего оперативную адаптацию организма к условиям существования. Это определяет активнейшее их участие в процессах пре- и постнатального онтогенеза. В данной статье мы проанализируем современные исследования вариантов и периодичности эпигенетических влияний на развитие плода.

Сразу после оплодотворения происходит первая волна деметилирования, «стирание» метилирующих меток родительских гамет [1–6]. После имплантации осуществляется первая

✉ Соколов Павел Леонидович / Sokolov, P.L. — E-mail: psok.sci@gmail.com



волна метилирования *de novo* в развивающейся бластоцисте, которая стимулирует клеточную дифференциацию [1, 7, 8].

Вторая волна деметилирования проходит в начале гаметогенеза. Первичные половые клетки проходят через деметилирование, которое начинается во время их миграции [9–15]. Вторая волна метилирования намного более продолжительна, при этом необходимо отметить, что мужские гаметы достигают уровня метилирования порядка 90% от имевшегося при рождении, тогда как метилирование ооцитов увеличивается постепенно, в течение длительного времени после рождения, до полового созревания, и лишь тогда снижается примерно до 40% [9, 10, 16].

I. Lacal и R. Ventura [8] определяют три типа эпигенетического воздействия в процессе онтогенеза.

Прямые влияния жизненного опыта (direct epigenetic) относятся к изменениям, которые происходят в жизни человека, и обусловлены «прямым жизненным опытом» его адаптации к условиям существования.

Это подразумевает в том числе динамическую и кратковременную регуляцию экспрессии генов, опосредованную воздействием почти в реальном времени регуляторных белков, называемых факторами транскрипции, например C-FOS, C-JUN, ZENK и CREB.

Гены, кодирующие такие важные функциональные элементы, называются генами немедленного начала, потому что изменение их экспрессии является инициацией всего процесса и запускает каскады адаптивных событий, включая транскрипцию других генов, что в итоге приводит к долгосрочным последствиям. Тем самым осуществляется регуляция активности генов, кодирующих другие функциональные белки, а также различные классы регуляторных элементов, в частности некодирующих РНК, которые могут опосредовать эпигенетические процессы.

Эти процессы протекают особенно динамично в первые месяцы жизни [17, 18] и обеспечивают максимальную напряженность адаптации развивающегося организма к внешним условиям.

Появляется все больше доказательств регулирования некодирующими РНК адаптивных процессов в течение жизни, посредством которого осуществляются прямые влияния жизненного опыта [8, 19].

Прямые и косвенные эпигенетические влияния сильно взаимосвязаны и могут перекрываться на нескольких уровнях в сложной реальной системе. Здесь мы рассматриваем их как дискретные и последовательные только из методических соображений, для ясности.

Внутренние косвенные влияния (within indirect epigenetic) — внутриутробные. Начинаются с момента формирования зиготы и завершаются в момент родов. Они охватывают все эпигенетические изменения, которые синхронно действуют на развивающийся организм. Эти влияния начинаются с того момента, когда зигота уже сформирована и начинает ощущать воздействия внешних (для нее) факторов — всех, которые более или менее косвенно могут повлиять на развитие плода от начала до конца гестации.

Согласно мнению исследователей, указанные эпигенетические изменения передаются из поколения в поколение как эпимутации, в отличие от классических, существенно реже возникающих генетических мутаций [20]. Примечательно, что в этом случае воздействие имеет последствия, которые сохраняются в течение длительного времени, оказывая влияние на судьбу потомков во внутриутробном периоде и, самое главное, в дальнейшей жизни.

Тем не менее некоторые события могут влиять на дальнейшее развитие организма даже в отсроченном периоде. При этом мы можем говорить об эпигенетике лишь тогда, когда зафиксирована модификация гена.

Существует много факторов, индуцирующих эпигенетическое воздействие на плод в процессе беременности. В литературе они описываются как программирование плода [18, 21].

Под программированием плода понимаются все приспособления к внутриутробной среде и особенностям материнского организма, воздействующие на развитие плода (или индуцирующие в нем процессы биологической адаптации) [22–24]. Эти процессы могут повлиять, в частности, на развитие мозга; возможно, они приводят к нервно-психическим расстройствам, таким как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения, биполярное расстройство, большие депрессивные и тревожные расстройства [21, 25].

Эпигенетические факторы, воздействующие на плод во время беременности, подразделяются на материнские и плодные. Из изученных материнских факторов можно назвать погрешности в диете, курение, алкоголизм, гипертонию, недоедание, дефицит микроэлементов, стресс, диабет, токсикоманию и воздействие токсичных веществ, содержащихся в окружающей среде [25–29]. При этом материнский гормональный и иммунный фон может быть изменен присутствием отца, который таким образом оказывает влияние на плод даже во время беременности [30].

К плодным факторам относятся неблагоприятные воздействия на плод: гипоксия (асфиксия), плацентарная недостаточность, недоношенность, низкая масса тела при рождении и лекарства, которые назначаются матери или ребенку в перинатальном периоде [31].

В период внутриутробного развития плацента является важнейшим регулятором состояния плода [32, 33], она была названа «третьим мозгом», связывающим мать и младенца [34].

Материнский кортизол влияет на развитие плода. Повышенные концентрации кортизола на ранних сроках беременности определяют замедление темпов развития на первом году жизни ребенка и более низкие показатели умственного развития после года. Увеличение уровня материнского кортизола на поздних сроках беременности связано с ускоренным развитием когнитивных функций со второго года жизни ребенка. Повышенная тревожность матери во время беременности на ранних сроках независимо ассоциируется с более низкими показателями умственного развития ребенка на первом году жизни. Эти данные свидетельствуют о том, что уровень материнского кортизола связан с тревогой и программирует развитие ребенка в перспективе постнатального периода [35–38].

При анализе эпигенетических изменений в генах «ответа кортизола» *HSD11B2* и *NR3C1* выявлено, что *HSD11B2* инактивирует кортизол, метаболизируя его до кортизона, защищая младенца от избытка глюкокортикоидов [39].

Метилирование промотора *HSD11B2* ассоциируется со снижением двигательной активности у ребенка [40]. В расширенном исследовании наблюдалась ассоциация между материнской тревогой и метилированием гена *HSD11B2*, которое способствовало развитию гипотонии у детей [41].

NR3C1 кодирует глюкокортикоидный рецептор, экспрессируется в плаценте и участвует в метаболизме материнского кортизола. Наблюдается взаимосвязь между материнской депрессией и метилированием *NR3C1*, проявляющаяся в виде мышечной гипотонии и вялости у ребенка [42].

Исследования на грызунах указывают на роль лептина в регулировании развития нервной системы; на фоне его дефицита в эксперименте наблюдались нарушения развития головного мозга и снижение двигательной активности потомства [43]. Лептин продуцируется плацентой, и синтез его регулируется эпигенетически [44].

В 2014 году обнаружена связь между более высоким уровнем метилирования промотора лептина в плаценте, мышечной гипотонией и проявлениями угнетения центральной нервной системы в раннем послеродовом периоде [45].

Эти наблюдения были статистически значимыми только у мальчиков, что является указанием на половой диморфизм эпигенетических влияний.

Эпигенетической регуляции в процессе пренатального нейроонтогенеза подвергаются такие нейротропные процессы, как обмен кортизола, серотонина и лептина.

Внешние косвенные влияния (across indirect epigenetic, трансгенерации) — воздействие эпигенетических изменений, сложившихся в предыдущих поколениях (как внутриутробно, так и постнатально).

Очевидно, что внешние косвенные влияния — более быстрый маршрут передачи наследственной информации в сравнении с геными механизмами наследования.

Это изменяет наше представление об эволюции, направляя его от привычного и непоколебимого дарвинизма в сторону представлений Жана Батиста Ламарка. Тем не менее в настоящий момент наши знания о механизмах такого рода передачи наследственной информации явно недостаточны.

К косвенным влияниям можно отнести последствия голода в Нидерландах в 1944 году, в частности развитие у потомков мальчиков, переживших этот период, ожирения, снижения толерантности к глюкозе и ишемической болезни сердца [46]. В некоторых из подобных случаев 60 лет спустя выявлены изменения в метилировании ДНК [47].

Имеются указания на то, что риск заболеваний выше в тех случаях, когда дети, перенесшие голод в раннем возрасте, по прошествии многих лет, в зрелости, употребляли высококалорийную пищу [48].

Трансгенерационная передача последствий психической травмы изучена у потомков выживших в Холокосте, ветеранов боевых действий и в семьях беженцев [49]. Так, у потомков беженцев из охваченного войной Вьетнама в третьем поколении выявлен более высокий риск развития психических заболеваний [50].

Согласно устоявшимся представлениям, воздействующие на организм беременной женщины внешние факторы не просто влияют на первое поколение, они оказывают влияние на его половые клетки, а значит, и на второе поколение. Поэтому при анализе наследственности мы можем сделать выводы об эпигенетической природе тех или иных фенотипических проявлений только при изучении их в третьем поколении.

Воздействие на мужскую зародышевую линию проявляется уже в первом поколении, то есть передача наследственной информации через мужские половые клетки вдвое динамичнее, чем передача через женские, что определяет половой диморфизм эпигенетических влияний [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение наших представлений об эпигенетике позволяет видеть в ней важнейший механизм адаптации к условиям внешней среды как на уровне организма, так и на популяционном уровне. Современный взгляд на индивидуальную изменчивость организма в процессе его формирования во многом возвращает нас к забытым уже понятиям диатезов и конституциональных особенностей, что отражается в таких современных трендах, как персонализированная медицина, т. е. понимание индивидуальных особенностей пациента и учет их при анализе патогенеза и прогнозировании реакции на терапию.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Соколов П.Л. — разработка концепции обзора, редактирование, проверка критически важного содержания, написание текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Чебаненко Н.В. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи к изданию.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Sokolov, P.L. — development of the concept of the review, editing, checking critical content, writing the text of the article, approval of the manuscript for publication; Chebanenko, N.V. — review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors


Соколов Павел Леонидович / Sokolov, P.L. — д. м. н., ведущий научный сотрудник группы лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 6579-9234. <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>. E-mail: psok.sci@gmail.com

Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-невролог ООО «Геномед». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4615-1423. <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>. E-mail: nataqwe@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Seisenberger S., Peat J.R., Hore T.A., Santos F. et al. Reprogramming DNA methylation in the mammalian life cycle: building and breaking epigenetic barriers. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2013;368:20110330. DOI: 10.1098/rstb.2011.0330
2. Zeng Y., Chen T. DNA methylation reprogramming during mammalian development. *Genes (Basel)*. 2019;10(4):257. DOI: 10.3390/genes10040257
3. Hill P.W.S., Leitch H.G., Requena C.E., Sun Z. et al. Epigenetic reprogramming enables the transition from primordial germ cell to gonocyte. *Nature*. 2018;555(7696):392–6. DOI: 10.1038/nature25964

4. SanMiguel J.M., Bartolomei M.S. DNA methylation dynamics of genomic imprinting in mouse development. *Biol. Reprod.* 2018;99(1):252–62. DOI: 10.1093/biolre/i0y036
5. Ispada J., da Fonseca Junior A.M., Santos O.L.R., Bruna de Lima C. et al. Metabolism-driven post-translational modifications of H3K9 in early bovine embryos. *Reproduction*. 2021;162(3):181–91. DOI: 10.1530/REP-21-0134
6. Chu M., Yao F., Xi G., Yang J. et al. Vitamin C rescues in vitro embryonic development by correcting impaired active DNA demethylation. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:784244. DOI: 10.3389/fcell.2021.784244

7. Breton-Larivière M., Elder E., McGraw S. DNA methylation, environmental exposures and early embryo development. *Anim. Reprod.* 2019;16(3):465–74. DOI: 10.21451/1984-3143-AR2019-0062
8. Lacal I., Ventura R. Epigenetic inheritance: concepts, mechanisms and perspectives. *Front. Mol. Neurosci.* 2018;11:292. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00292
9. Zhao H., Chen T. Tet family of 5-methylcytosine dioxygenases in mammalian development. *J. Hum. Genet.* 2013;58:421–7. DOI: 10.1038/jhg.2013.63
10. Wu H., Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell.* 2014;156(1–2):45–68. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.019
11. Kurimoto K., Saitou M. Germ cell reprogramming. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2019;135:91–125. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2019.04.005
12. Song H., Wang L., Chen D., Li F. The function of pre-mRNA alternative splicing in mammal spermatogenesis. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;16(1):38–48. DOI: 10.7150/ijbs.34422
13. Guo Z., Zhang L., Li Y., Wu S. et al. Expression profiling of the Kdm genes in scallop *Patinopecten yessoensis* suggests involvement of histone demethylation in regulation of early development and gametogenesis. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 2020;243–4:110434. DOI: 10.1016/j.cbpb.2020.110434
14. Ellis P.J.I., Griffin D.K. Form from function, order from chaos in male germline chromatin. *Genes (Basel).* 2020;11(2):210. DOI: 10.3390/genes11020210
15. Gui Y., Yuan S. Epigenetic regulations in mammalian spermatogenesis: RNA-m6A modification and beyond. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021;78(11):4893–905. DOI: 10.1007/s00018-021-03823-9
16. Yamazaki T., Hatano Y., Taniguchi R., Kobayashi N. et al. Editing DNA methylation in mammalian embryos. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(2):637. DOI: 10.3390/ijms21020637
17. Jawahar M.C., Murgatroyd C., Harrison E.L., Baune B.T. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin. Epigenetics.* 2015;7:122. DOI: 10.1186/s13148-015-0156-3
18. Maccari S., Polese D., Reynaert M., Amici T. et al. Early-life experiences and the development of adult diseases with a focus on mental illness: the human Birth theory. *Neuroscience.* 2017;342:232–51. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.042
19. Wang T., Zhang J., Xu Y. Epigenetic basis of lead-induced neurological disorders. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(13):4878. DOI: 10.3390/ijerph17134878
20. Sarkis P. Molecular mechanisms of epigenetic inheritance: possible evolutionary implications. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020;97:106–15. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.06.005
21. Faa G., Manchia M., Pintus R., Gerosa C. et al. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defect. Res. C Embryo Today.* 2016;108:207–23. DOI: 10.1002/bdrc.21139
22. Rasmussen J.M., Thompson P.M., Entringer S., Buss C. et al. Fetal programming of human energy homeostasis brain networks: issues and considerations. *Obes. Rev.* 2022;23(3):e13392. DOI: 10.1111/obr.13392
23. van den Heuvel M.I. Intergenerational transmission of childhood adversity-related risk: fetal brain programming as potential mechanism. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 2021;6(4):385–6. DOI: 10.1016/j.bpsc.2021.01.008
24. Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А., Грибакин С.Г. Метаболическое программирование и эпигенетика в педиатрии. Лечение и профилактика. 2020;10(1):29–35. Netrebenko O.K., Scheplyagina L.A., Gribakin S.G. Metabolic programming and epigenetics in pediatrics. *Treatment and Prevention.* 2020;10(1):29–35. (in Russian)
25. Lautarescu A., Craig M.C., Glover V. Prenatal stress: effects on fetal and child brain development. *Int. Rev. Neurobiol.* 2020;150:17–40. DOI: 10.1016/bs.im.2019.11.002
26. Al-Gubory K.H. Environmental pollutants and lifestyle factors induce oxidative stress and poor prenatal development. *Reprod. Biomed. Online.* 2014;29(1):17–31. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.03.002
27. Van den Bergh B.R.H., van den Heuvel M.I., Lahti M., Braeken M. et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020;117:26–64. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003
28. Соколов П.Л., Притыко А.Г., Чебаненко Н.В., Романов П.А. Непрямой путь генетического влияния на формирование фенотипа церебрального паралича: геном и толерантность к гипоксии. *Российский медицинский журнал.* 2019;25(5–6):328–34. Sokolov P.L., Prityko A.G., Chebanenko N.V., Romanov P.A. An indirect pathway for genetic influence on the formation of the cerebral palsy phenotype: genome and hypoxia tolerance. *Russian Medical Journal.* 2019;25(5–6):328–34. (in Russian). DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-328-334
29. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Романов П.А. Эпигенетические факторы в формировании гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей. *Доктор.Ру.* 2021;20(10):68–72. Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Romanov P.A. Epigenetic factors in hypoxic-ischemic brain affections in children. *Doctor.Ru.* 2021;20(10):68–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-68-72
30. Todrank J., Heth G., Restrepo D. Effects of in utero odorant exposure on neuroanatomical development of the olfactory bulb and odour preferences. *Proc. Biol. Sci.* 2011;278(1714):1949–55. DOI: 10.1098/rspb.2010.2314
31. Hunter D.S., Hazel S.J., Kind K.L., Owens J.A. et al. Programming the brain: common outcomes and gaps in knowledge from animal studies of IUGR. *Physiol. Behav.* 2016;164(ptA):233–48. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.06.005
32. Maccani M.A., Marsit C.J. Epigenetics in the placenta. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009;62(2):78–89. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00716.x
33. Rosenfeld C.S. The placenta-brain-axis. *J. Neurosci. Res.* 2021;99(1):271–83. DOI: 10.1002/jnr.24603
34. Yen S.S. The placenta as the third brain. *J. Reprod. Med.* 1994;39(4):277–80.
35. Valsamakis G., Papatheodorou D., Chalarakis N., Manolikaki M. et al. Maternal chronic stress correlates with serum levels of cortisol, glucose and C-peptide in the fetus, and maternal non chronic stress with fetal growth. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;114:104591. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104591
36. Wang W.S., Guo C.M., Sun K. Cortisol regeneration in the fetal membranes, a coincidental or requisite event in human parturition? *Front. Physiol.* 2020;11:462. DOI: 10.3389/fphys.2020.00462
37. McGoldrick E., Stewart F., Parker R., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;12(12):CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub4
38. Hodyl N.A., Stark M.J., Meyer E.J., Lewis J.G. et al. High binding site occupancy of corticosteroid-binding globulin by progesterone increases fetal free cortisol concentrations. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;251:129–35. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.034
39. Lester B.M., Conradt E., Marsit C.J. Epigenetic basis for the development of depression in children. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2013;56(3):556–65. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318299d2a8
40. Marsit C.J., Maccani M.A., Paddy J.F., Lester B.M. Placental 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioral outcome. *PLoS One.* 2012;7(3):e33794. DOI: 10.1371/journal.pone.0033794
41. Galbally M., Watson S.J., Lappas M., de Kloet E.R. et al. Fetal programming pathway from maternal mental health to infant cortisol functioning: the role of placental 11beta-HSD2 mRNA expression. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;127:105197. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105197
42. Bromer C., Marsit C.J., Armstrong D.A., Paddy J.F. et al. Genetic and epigenetic variation of the glucocorticoid receptor (NR3C1) in placenta and infant neurobehavior. *Dev. Psychobiol.* 2013;55(7):673–83. DOI: 10.1002/dev.21061
43. Bouret S.G. Neurodevelopmental actions of leptin. *Brain Res.* 2010;1350:2–9. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.04.011
44. Gambino Y.P., Maymó J.L., Pérez Pérez A., Calvo J.C. et al. Elsevier Trophoblast Research Award lecture: molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells — focus on leptin expression. *Placenta.* 2012;33(suppl.):S63–70. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.12.001
45. Lesseur C., Armstrong D.A., Murphy M.A., Appleton A.A. et al. Sex-specific associations between placental leptin promoter DNA methylation and infant neurobehavior. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;40:1–9. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.10.012
46. Veenendaal M.V.E., Painter R.C., de Rooij S.R., Bossuyt P.M. et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–1945 Dutch famine. *BJOG.* 2013;120(5):548–53. DOI: 10.1111/1471-0528.12136
47. Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D., Putter H. et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105(44):17046–9. DOI: 10.1073/pnas.0806560105
48. Schulz L.C. The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107(39):16757–8. DOI: 10.1073/pnas.1012911107
49. Kellermann N.P. Epigenetic transmission of holocaust trauma: can nightmares be inherited? *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2013;50(1):33–9.
50. Vaage A.B., Thomsen P.H., Rousseau C., Wentzel-Larsen T. et al. Paternal predictors of the mental health of children of Vietnamese refugees. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* 2011;5:2. DOI: 10.1186/1753-2000-5-2
51. Qiu J. Epigenetics: unfinished symphony. *Nature.* 2006;441(7090):143–5. DOI: 10.1038/441143a 

Поступила / Received: 18.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 19.03.2022