

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • том 13 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@jirbis-1.ru.



Концепции первопричин здоровья и болезней на ранних периодах развития (DOHaD) и отцовских первопричин, передаваемых следующим поколениям (POHaD)

О.В. Сергеев¹, А.И. Никитин²

¹Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1;

²ООО «Балтийский институт репродуктологии человека»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, ул. Вязовая, д. 10, лит. А

Для контактов: Олег Владимирович Сергеев, e-mail: olegsergeyev1@yandex.ru

Резюме

В обзоре рассматривается онтогенетическая концепция инициации здоровья и болезней (англ. *Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD*) и новая концепция отцовских первопричин здоровья и болезней (англ. *Paternal Origins of Health and Disease, POHaD*), основанные на научных данных, говорящих о том, что воздействие факторов окружающей среды как на мать, так и на отца может играть роль в репрограммировании здоровья следующего поколения на протяжении всей жизни, а возникшие изменения могут быть переданы через поколения посредством сложных и разнообразных эпигенетических механизмов. Описаны такие термины, как эпигенетика, являющаяся своеобразным «драйвером» для данных концепций, эпигенетическое наследование (англ. *Intergenerational Inheritance* – от поколения к поколению и *Transgenerational Inheritance* – через поколения), эпигенетические изменения, вызываемые окружающей средой (англ. *Environmental Epigenetics*). Рассмотрены периоды уязвимости (англ. *Windows of Susceptibility*) для возникновения эпигенетических изменений в мужских половых клетках, ответственных за эпигенетическое наследование. Описаны эпигенетические эпидемиологические (англ. *Epigenetic Epidemiology*) исследования в области репродуктологии, оцениваются их достоинства и недостатки. Данные исследования могут служить основой для получения новых знаний о причинах эпигенетических вариаций в половых клетках, возникающих в норме и при воздействии факторов окружающей среды, и их фенотипических последствиях, передаваемых по наследству.

Ключевые слова: периоды уязвимости, половые клетки, окружающая среда, эпигенетическое наследование, эпигенетическая эпидемиология, DOHaD, POHaD

Статья поступила: 13.11.2019; **в доработанном виде:** 28.11.2019; **принята к печати:** 20.12.2019.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на XXIX Ежегодной международной конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (4–7 сентября 2019 г., Ростов-на-Дону, Россия).

Финансирование

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 18-15-00202.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Сергеев О.В., Никитин А.И. Концепции первопричин здоровья и болезней на ранних периодах развития (DOHaD) и отцовских первопричин, передаваемых следующим поколениям (POHaD). *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(4):326–336. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.326-336.

Developmental origins of health and disease (DOHaD) and paternal origins of health and disease (POHaD). Multigenerational inheritance

Oleg V. Sergeyev¹, Anatoliy I. Nikitin²

¹A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology,
Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie gory, Moscow 119234, Russia;

²Baltic Institute of Human Reproduction;
10 Lit. A, Vyazovaya St., Saint-Petersburg 197110, Russia

Corresponding author: Oleg V. Sergeyev, e-mail: olegsergeyev1@yandex.ru

Abstract

This review addresses the concept of ontogenetic origin of health and disease (DOHaD) and the new concept of paternal origin of health and disease (POHaD). These concepts are based on scientific evidence that environmental factors impacting mother or father can play a role in reprogramming the health of their off springs throughout their life span. Moreover, the changes that have arisen can be transmitted through generations via diverse epigenetic mechanisms. Terms, such as epigenetics (a kind of “driver” for these concepts), epigenetic inheritance (including Intergenerational Inheritance – from generation to the next generation and Transgenerational Inheritance – through generations), epigenetic changes caused by the environment (Environmental Epigenetics) are discussed. Vulnerable periods towards epigenetic changes (Windows of Susceptibility) that occur in male germ cells responsible for epigenetic inheritance are considered. Epigenetic epidemiological studies in the field of reproductology are described; their advantages and disadvantages are discussed. These studies can serve as the basis for obtaining new knowledge about the causes of epigenetic variations in germ cells that occur in health and upon exposure to environmental factors as well as the inherited phenotypic outcomes.

Key words: periods of vulnerability, germ cells, environment, epigenetic inheritance, epigenetic epidemiology, DOHaD, POHaD

Received: 13.11.2019; **in the revised form:** 28.11.2019; **accepted:** 20.12. 2019.

Meeting Presentation

This material was presented at the XXIX Annual International Conference of RAHR «Reproductive Technologies Today and Tomorrow» (4–7 September 2019, Rostov-on-Don, Russia).

Funding

This work was supported by grant of the Russian Science Foundation № 18-15-00202.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Sergeyev O.V., Nikitin A.I. Developmental origins of health and disease (DOHaD) and paternal origins of health and disease (POHaD). Multigenerational inheritance. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(4):326–336. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.326-336.

Введение / Introduction

DOHaD (англ. Developmental Origins of Health and Disease), концепция «первопричин здоровья и болезней на ранних периодах развития» (рис. 1), основывается на научных данных о том, что причины многих хронических заболеваний, возникающих в течение жизни, уходят своими корнями в ранние периоды развития – эмбриональный, плодный, младенческий и детский, в так называемые «чувствительные окна» (англ. Windows of Susceptibility), «периоды уязвимости» (англ. Vulnerable Periods) [1–4]. Терминологию DOHaD ввел D.J. Barker, отмечавший наличие связи между недостаточным питанием плода и развитием болезней сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета 2-го типа во взрослом возрасте [5–7]. В рамках данной концепции хорошо изучены факторы, влияющие на материнский организм до зачатия и во

время беременности, которые впоследствии могут изменять траектории жизненного развития (онтогенез) и здоровье будущих поколений [2, 8, 9].

POHaD: современная концепция о роли отцовских факторов в развитии здоровья и болезней / POHaD: the modern concept of the role of paternal factors in the development of health and disease

Однако роль отцов и факторов, влияющих на организм и половые клетки отцов до оплодотворения, а затем оказывающих воздействие на здоровье детей, в эпидемиологических исследованиях изучена недостаточно [10], хотя экспериментальные животные модели убедительно показывают возможность передачи эффектов воздействия окружающей среды следующему поколению и даже через поколения посредством эпигенетических изменений в сперматозоидах [3, 11,

12]. A. Soubry представил в 2017 г. новую концепцию POHaD (англ. Paternal Origins of Health and Disease) – концепцию «отцовских первопричин здоровья и болезней» [10], подчеркивающую значимость факторов, влияющих на организм и половые клетки мужчин до зачатия следующего потомства (рис. 2).

Эпигенетика – драйвер концепций DOHaD и POHaD. Эпигенетическое наследование / Epigenetics – the driver of DOHaD and POHaD concepts. Epigenetic Inheritance

Обе концепции находят подтверждения с помощью эпигенетики – бурно развивающейся науки о наследовании через механизмы иные, чем изменения последовательности ДНК [13–15]. К основным эпигенетическим группам механизмов относят вторичные химические изменения ДНК (метилирование, гидроксиметилирование), вторичные химические изменения гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, сумоилирование и др.) и изменения в композиции некодирующей РНК [13]. Описанные эпигенетические изменения влияют на укладку хроматина и доступ к факторам транскрипции и трансляции, что приводит в конечном случае к изменению экспрессии генов и функции клеток [14, 16, 17]. Совокупность разнообразных эпигенетических модификаций или эпигенетической программы представляет собой эпигеном, тканеспецифичный и изменчивый в течение онтогенеза (рис. 3).

Особое место занимает изменение эпигенетической программы гамет, сперматозоидов и ооцитов, так как может сопровождаться эффектами на эмбриональное развитие, развитие плода и здоровье на ранних и поздних периодах, другими словами, может быть передано следующему поколению [18]. Передача последующим поколениям эпигенетической (не связанной с последовательностью ДНК) информации, индуцированной окружающей средой через половые клетки, называется Epigenetic Inheritance – эпигенетическое наследование [19]. Различают Intergenerational (Multigenerational) Inheritance (наследование от поколения к поколению) – в случае если происходит воздействие факторов на родителей (F0, отцы или небеременные матери), которое приводит к эпигенетическим изменениям у родителей и в родительских половых клетках (сперматозоиды и ооциты), обнаруживающимся в соматических клетках следующего поколения (F1), но не передающимся через поколение (F2). Transgenerational Inheritance (наследование через поколение) предполагает, что эпигенетические изменения, случающиеся у родителей, наблюдаются не только у следующего поколения (F1), но и у их детей (F2 – истинное наследование через поколения) (рис. 4).

В случае если воздействие происходит на организм беременной матери, которое затрагивает не только её (F0), но и плод (F1), а также половые клетки плода

(F2), истинное наследование через поколения (англ. Transgenerational Inheritance) может считаться в том случае, если эффекты и эпигенетические изменения будут наблюдаться у F3 поколения, не имевшего прямого воздействия [19–21] (рис. 4).

Факторы окружающей среды и образа жизни, такие как химические вещества, поступающие с пищей и пылью, ионизирующее излучение, курение, малая двигательная активность, могут влиять на эпигенетические механизмы (Environmental Epigenetics) [22]. У мужских половых клеток выделяют 4 основных «периода уязвимости» для эпигенетических изменений, индуцированных окружающей средой [4], представленные на рисунке 5. В первый период (до 6-й недели эмбрионального развития), во время колонизации первичными половыми клетками зачатков гонад происходит стирание эпигенетической информации, полученной от родительских гамет [11, 23]. Во время второго периода, до пубертата, на стадии перехода гоноцитов (первичных половых клеток) в сперматогонию, происходит формирование профиля метилирования ДНК. Третий период происходит в каждом цикле сперматогенеза, от сперматогоний через сперматозоиды и сперматиды до зрелых сперматозоидов, в течение которого наблюдается вторая волна пассивного деметилирования ДНК половых клеток с последующим de novo метилированием ДНК, замена белков гистонов на протамины, созревание сперматозоидов в эпидидимусе с их обогащением протеинами и микроРНК, поступающими из эпидидисом. В результате зрелый сперматозоид приобретает финальный профиль метилирования ДНК (метилирование 70 % всех CpG, представленных в ДНК) [24]. Наконец, во время четвертого периода, после зачатия, на фоне массового стирания приобретенных эпигенетических меток, пришедших с гаметами от мамы и папы, некоторые эпигенетические изменения должны оставаться в норме (например, для генов импринтинга), а некоторые способны избегать стирания (или восстанавливаться), объясняя возможность передачи эпигенетической информации следующим поколениям [4].

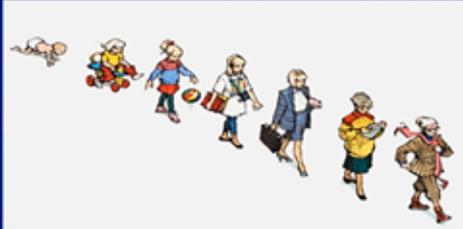
Более подробный каскад эпигенетических изменений в мужских половых клетках описан на рисунке 6 [25, 26].

Эпигенетические эпидемиологические исследования в репродуктологии / Epigenetic epidemiological studies in reproductology

Эпигенетическая эпидемиология, как наука, занимается изучением взаимосвязи эпигенетических изменений, причинных факторов (окружающая среда, питание, образ жизни, травмы, экстремальные состояния, химические вещества) и различных исходов, связанных со здоровьем или болезнями [27, 28] (рис. 7). Проспективный дизайн эпидемиологических исследований с вовлечением пар, планирующих беременность, позволяет оценивать воздействие факт

DOHaD (FeBAD)

- концепция DOHaD - «первопричин здоровья и болезней на ранних периодах развития», «внутриутробных причин заболеваний взрослых», FeBAD, «онтогенетическая концепция инициации здоровья и болезней»
- «Период воздействия определяет эффект»
- Манифестация заболеваний – намного позже в жизни


- (Hales and Barker 1992) – недостаточное питание матерей и плода связано с возникновением СД 2 типа

Рисунок 1. Концепция DOHaD – «первопричин здоровья и болезней на ранних периодах развития».

Figure 1. DOHaD concept – Developmental Origins of Health and Disease.

POHaD – отцовские первопричины

ENVIRONMENTAL EPIGENETICS

Environmental Epigenetics, 2018, 1-7
doi: 10.1080/17477027.2017.1380000

PERSPECTIVES
POHaD: why we should study future fathers
Adelheid Soubry*

Epidemiology Research Group, Department of Public Health and Primary Care, Faculty of Medicine, KU Leuven – University, 3000 Leuven, Belgium



New York Times; September 8, 2012

- Роль отцовского фактора – в эпидемиологических исследованиях изучена мало
- В экспериментальных моделях – доказано влияние отцовских факторов, действующих до зачатия, на наследование с помощью иных механизмов, нежели генетические, через половые клетки
- Иные механизмы – эпигенетические
- LATSIS Symposium 'Transgenerational Epigenetic Inheritance: Impact for Biology and Society', 2017
- **A. Soubry - the Paternal Origins of Health and Disease (POHaD) – концепция «отцовских первопричин здоровья и болезней»**



LATSIS SYMPOSIUM 2017

Soubry A. 2018

Рисунок 2. Концепция POHaD – «отцовских первопричин здоровья и болезней».

Figure 2. POHaD concept – Paternal Origins of Health and Disease.

- Изменения экспрессии генов без изменения в последовательности ДНК
- Могут быть наследуемые
- Наиболее изучены:
 - Метилирование ДНК
 - Присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца
 - Модификация гистонов
 - Некодирующие РНК
- Меняют укладку хроматина, доступ факторов транскрипции к промотерам и энхансерам
- В разных тканях, в различные периоды – различные
- «Драйвер» DOHaD и POHaD (Soubry A., 2018)

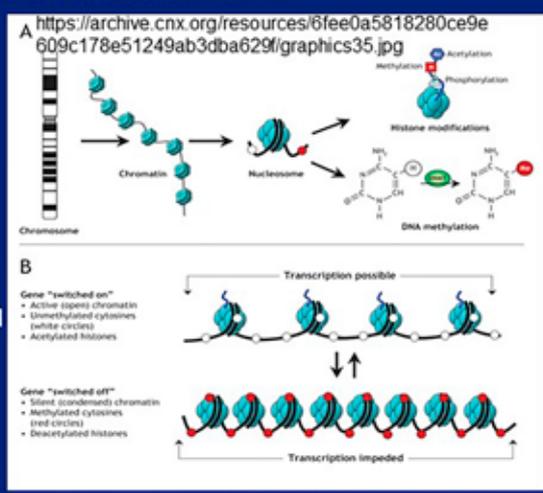


Рисунок 3. Эпигенетические изменения.

Figure 3. Epigenetic changes.

- **Epigenetic Inheritance (Эпигенетическое Наследование)** – передача последующему поколению эпигенетической (не связанной с последовательностью ДНК) информации, индуцированной окружающей средой через половые клетки
- **Paternal Factors (Отцовские Факторы)** – факторы от отца
- **Inter(Multi)-generational Inheritance** – от поколения к поколению
- **Transgenerational Inheritance** – через поколения

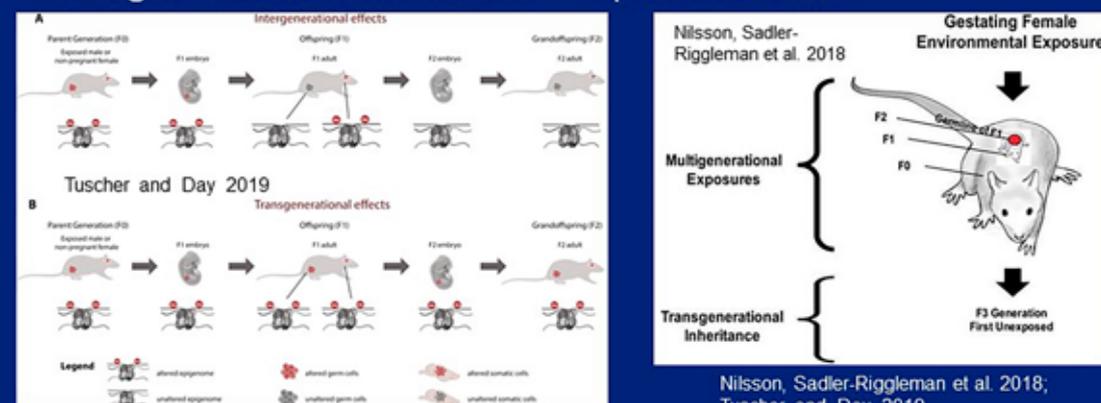


Рисунок 4. Эпигенетическое наследование. Цит. по [20], адаптировано из [19].

Figure 4. Epigenetic inheritance. Published in [20], modified from [19].

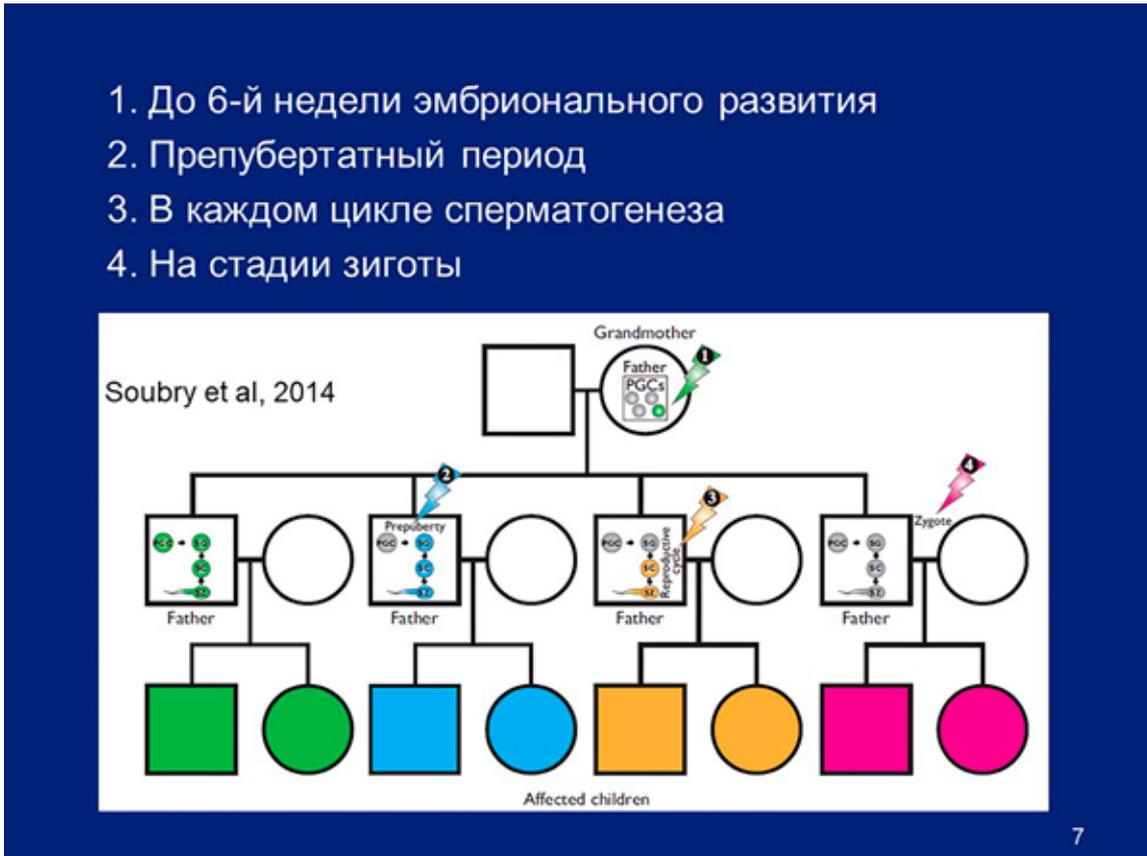


Рисунок 5. Уязвимые периоды для эпигенетических изменений в мужских половых клетках. Цит. по [4].
 Figure 5. Vulnerable periods towards epigenetic changes in male germ cells. Published in [4].



Рисунок 6. Каскад эпигенетических изменений в мужских половых клетках. Цит. по [25, 26].
 Figure 6. Cascade of epigenetic changes in male germ cells. Published in [25, 26].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

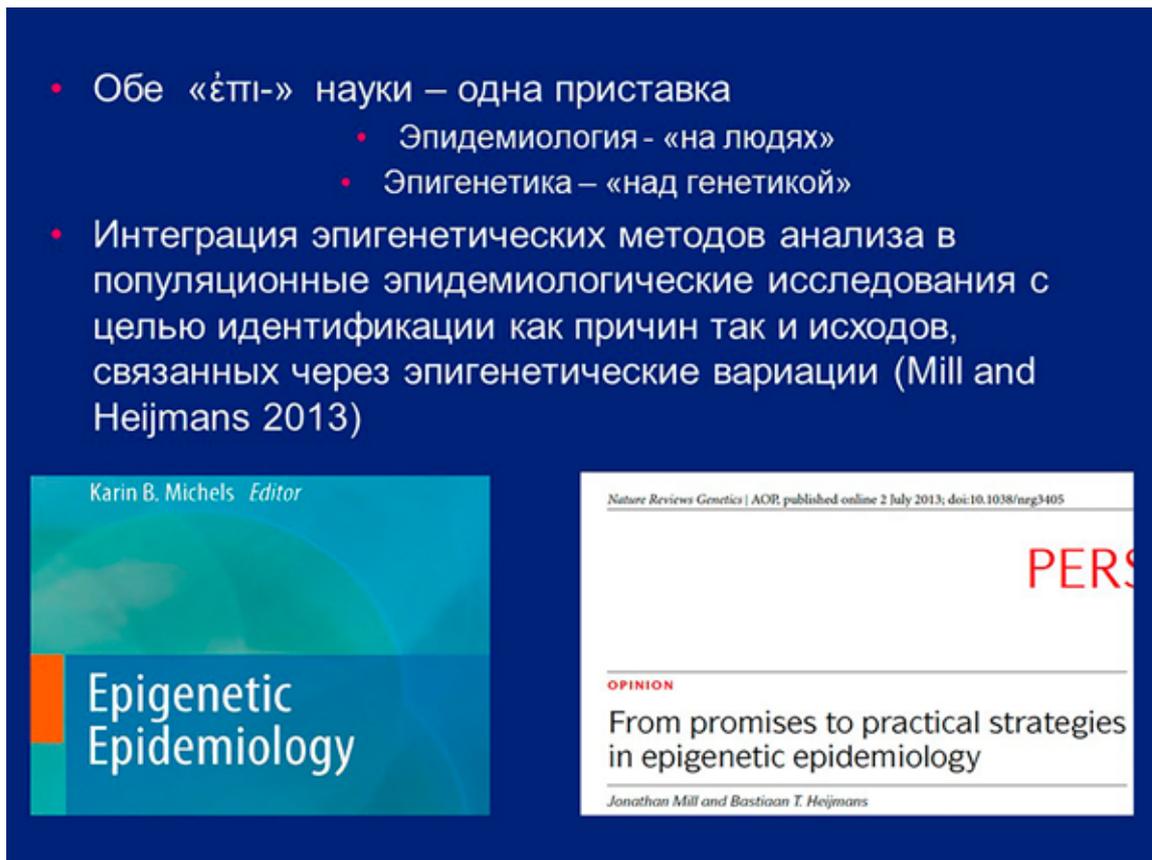


Рисунок 7. Эпигенетическая эпидемиология.
Figure 7. Epigenetic epidemiology.

Эпи Эпи в репродуктологии: сложности и перспективы

- Формирование выборки, конфаундеры
- Биологические среды для изучения
- Использование методов молекулярной биологии

	Поперечный	Лонгитудинальный
Время	Относительно быстро	Длительно
Стоимость	Относительно дешево	Дорого
Причинно-следственная связь	Не доказуема	Доказуема
Оценка факторов в периоды уязвимости с последующей оценкой исходов		
До зачатия (pre-conception)		2-20 лет
перинатально		1-18 лет
препубертатно		минимум 9+ лет
перипубертатно		минимум 6+ лет
Многоцентровость, контроль качества	Легче обеспечить	Долгосрочное сотрудничество – сложнее

Рисунок 8. Эпигенетические эпидемиологические исследования в репродуктологии: сложности и перспективы.
Figure 8. Epigenetic epidemiological studies in reproductology: challenges and opportunities.

- **Дизайн – preconception (до зачатия)**
- Отцовский и материнский факторы
- Использование стандартных визитов в клиники
- Забор проб крови, мочи, семени, фолликулярной жидкости
- Вопросники (питание, образ жизни)
- Изучение биомаркеров:
 - Гормональные
 - Химические
 - ПАУ, пестициды, фталаты, металлы
 - Фолиевая кислота, витамин В12
 - Эпигенетические
 - Метилирование ДНК, профиль малых РНК

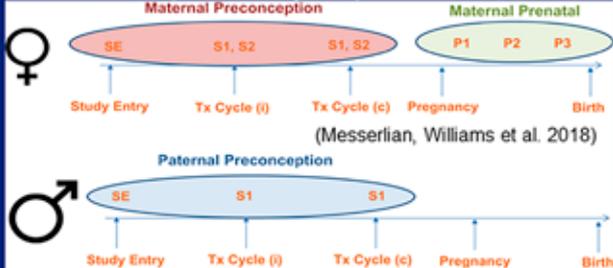


Рисунок 9. Исследования пар, обращающихся за помощью в клиники экстракорпорального оплодотворения. Цит. по [30].
Figure 9. Studies on couples seeking assistance in IVF clinics. Published in [30].

- Количество аспирированных ооцитов
- Количество зрелых ооцитов
- Количество оплодотворенных ооцитов
- Fertilization Rate
- Качество эмбрионов
- Биохимическая беременность
- Клиническая беременность
- Роды живым плодом
- SGA, аногенитальный размер, антропометрия при рождении
- Показатели здоровья детей на первом году жизни
- Показатели здоровья детей на 1-5 годах жизни



Рисунок 10. Оцениваемые исходы в исследованиях пар, обращающихся в клиники ЭКО.
Figure 10. Main outcomes in preconception studies among patients of IVF clinics.

оров, действующих до и непосредственно после зачатия (англ. periconceptual period), изучать эпигенетические изменения в гаметах и с достаточной степенью доказательности искать зависимость с исходами в эмбриональном периоде, периоде раннего развития плода и в течение последующей жизни (англ. Intergenerational Inheritance). Вместе с тем, как указано на рисунке 8, необходимо учитывать лимитирующие факторы для подобного рода исследований (длительность, сложность, дороговизна, относительная редкость) [27].

Особую роль играют исследования пар, обращающихся за помощью в клиники ЭКО [29, 30]. Используя стандартные визиты, у мужчины и женщины для обследования и проведения мероприятий ЭКО и ИКСИ проводится отбор проб крови, мочи, семени, фолликулярной жидкости с последующей дополнительной обработкой с целью изучения химических (фталаты, пестициды, металлы и др.), гормональных и эпигенетических (метилирование ДНК, профиль малых РНК) биомаркеров. С помощью интервьюирования изучают образ жизни, питание и факторы окружающей среды (рис. 9).

В подобных немногочисленных исследованиях, например «EARTH – Environment and Reproductive Health» [30], оцениваются следующие исходы: количество аспирированных, зрелых и оплодотворенных ооцитов, качество эмбрионов, биохимические и клинические беременности, роды живым плодом, перинатальные исходы, различные показатели развития и здоровья на первом и последующих годах жизни (рис. 10). Вместе с тем необходимо учитывать важное ограничение подобных исследований, связанное с тем, что приглашаются женщины и мужчины с потен-

циально нарушенными эпигенетическими программами при возникновении бесплодия от тех или иных причин. Поэтому необходимы исследования с вовлечением условно здоровых мужчин и женщин, наблюдающихся в женских консультациях с целью планирования беременности.

Заключение / Conclusion

Таким образом, DOHaD – онтогенетическая концепция инициации здоровья и болезней и POHaD – концепция отцовских первопричин здоровья и болезней основаны на предположении и доказательствах, что воздействие различных факторов окружающей среды на родителей может играть роль в репрограммировании здоровья следующего поколения на протяжении всей жизни и может быть передано через поколения посредством эпигенетических механизмов. Разнообразие процессов, вовлеченных в формирование и изменение эпигенома, т. е. всей совокупности эпигенетических модификаций, очень велико, также как велика их сложность. На современном этапе изучения факторов окружающей среды, влияющих через меняющийся эпигеном человека на здоровье этого и следующих поколений, мы зачастую способны выявить причину (фактор), сопутствующие эпигенетические модификации (метилирование ДНК, модификации гистонов, профиль некодирующей РНК) и даже выявить связанные с ними изменения здоровья. Но мы еще далеки от понимания молекулярных механизмов, связывающих рассматриваемые причины и следствия. Необходимы исследования с лонгитудинальным дизайном, вовлекая мужчин и женщин до зачатия, как здоровых, так и обращающихся в клиники ЭКО за помощью в лечении бесплодия.

Литература:

1. Barker D.J. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261(5):412–7. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
2. Preston J.D., Reynolds L.J., Pearson K.J. Developmental origins of health span and life span: A mini-review. *Gerontology.* 2018;64(3):237–45. DOI: 10.1159/000485506.
3. Ho S.M., Cheong A., Adgent M.A. et al. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol.* 2017;68:85–104. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.07.011.
4. Soubry A., Hoyo C., Jirtle R.L., Murphy S.K. A paternal environmental legacy: evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. *BioEssays.* 2014;36(4):359–71. DOI: 10.1002/bies.201300113.
5. Barker D.J. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(2):114–5. DOI: 10.1136/jech.58.2.114.
6. Barker D.J., Gluckman P.D., Godfrey K.M. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341(8850):938–41. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91224-a.
7. Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595–601.
8. Wadhwa P.D., Buss C., Entringer S., Swanson J.M. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med.* 2009;27(5):358–68. DOI: 10.1055/s-0029-1237424.
9. Rando O.J., Simmons R.A. I'm eating for two: parental dietary effects on offspring metabolism. *Cell.* 2015;161(1):93–105. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.021.
10. Soubry A. POHaD: why we should study future fathers. *Environ Epigenet.* 2018;4(2):dvy007. DOI: 10.1093/eep/dvy007.
11. Donkin I., Barres R. Sperm epigenetics and influence of environmental factors. *Mol Metab.* 2018;14:1–11. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.02.006.
12. Watkins A.J., Dias I., Tsuru H. et al. Paternal diet programs offspring health through sperm- and seminal plasma-specific pathways in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(40):10064–9. DOI: 10.1073/pnas.1806333115.
13. Watson J.D., Baker T.A., Gann A. et al. Molecular biology of the gene. 7th ed. Cold Spring Harbor, New-York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2014. 872 p.
14. Skinner M.K., Manikkam M., Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(4):214–22. DOI: 10.1016/j.tem.2009.12.007.
15. Soubry A. Epigenetics as a driver of developmental origins of health and disease: did we forget the fathers? *Bioessays.* 2018;40(1):1700113. DOI: 10.1002/bies.201700113.
16. Никитин А.И., Сергеев О.В., Суворов А.Н. Влияние вредных факторов среды на репродуктивную, эндокринную системы и эпигеном. *М.: Акварель.* 2016. 348 с.

17. Vanyushin B.F. Epigenetics today and tomorrow. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2014;4(3):168–88. DOI: 10.1134/S2079059714030083.
18. Cavalli G., Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*. 2019;571(7766):489–99. DOI: 10.1038/s41586-019-1411-0.
19. Nilsson E.E., Sadler-Riggleman I., Skinner M.K. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenet*. 2018;4(2):dvy016. DOI: 10.1093/eep/dvy016.
20. Tuscher J.J., Day J.J. Multigenerational epigenetic inheritance: One step forward, two generations back. *Neurobiol Dis*. 2019;132:104591. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104591.
21. Skinner M.K. Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance. *BMC Med*. 2014;12:153. DOI: 10.1186/s12916-014-0153-y.
22. Wei Y., Schatten H., Sun Q.Y. Environmental epigenetic inheritance through gametes and implications for human reproduction. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):194–208. DOI: 10.1093/humupd/dmu061.
23. Tang W.W., Kobayashi T., Irie N. et al. Specification and epigenetic programming of the human germ line. *Nat Rev Genet*. 2016;17(10):585–600. DOI: 10.1038/nrg.2016.88.
24. Molaro A., Hodges E., Fang F. et al. Sperm methylation profiles reveal features of epigenetic inheritance and evolution in primates. *Cell*. 2011;146(6):1029–41. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.016.
25. Pilsner J.R., Parker M., Sergeev O., Suvorov A. Spermatogenesis disruption by dioxins: Epigenetic reprogramming and windows of susceptibility. *Reprod Toxicol*. 2017;69:221–9. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.03.002.
26. Wu H., Hauser R., Krawetz S.A., Pilsner J.R. Environmental susceptibility of the sperm epigenome during windows of male germ cell development. *Curr Environ Health Rep*. 2015;2(4):356–66. DOI: 10.1007/s40572-015-0067-7.
27. Mill J., Heijmans B.T. From promises to practical strategies in epigenetic epidemiology. *Nat Rev Genet*. 2013;14(8):585–94. DOI: 10.1038/nrg3405.
28. Michels K.B. Epigenetic epidemiology. *Springer Netherlands*, 2012. 448 p.
29. Messerlian C., Gaskins A.J. Epidemiologic approaches for studying assisted reproductive technologies: design, methods, analysis and interpretation. *Curr Epidemiol Rep*. 2017;4(2):124–32. DOI: 10.1007/s40471-017-0105-0.
30. Messerlian C., Williams P.L., Ford J.B. et al. The Environment and Reproductive Health (EARTH) Study: A Prospective Preconception Cohort. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2). pii: hoy001. DOI: 10.1093/hropen/hoy001.

References:

1. Barker D.J. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–7. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
2. Preston J.D., Reynolds L.J., Pearson K.J. Developmental origins of health span and life span: A mini-review. *Gerontology*. 2018;64(3):237–45. DOI: 10.1159/000485506.
3. Ho S.M., Cheong A., Adgent M.A. et al. Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reprod Toxicol*. 2017;68:85–104. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.07.011.
4. Soubry A., Hoyo C., Jirtle R.L., Murphy S.K. A paternal environmental legacy: evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. *BioEssays*. 2014;36(4):359–71. DOI: 10.1002/bies.201300113.
5. Barker D.J. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(2):114–5. DOI: 10.1136/jech.58.2.114.
6. Barker D.J., Gluckman P.D., Godfrey K.M. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341(8850):938–41. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91224-a.
7. Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595–601.
8. Wadhwa P.D., Buss C., Entringer S., Swanson J.M. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med*. 2009;27(5):358–68. DOI: 10.1055/s-0029-1237424.
9. Rando O.J., Simmons R.A. I'm eating for two: parental dietary effects on offspring metabolism. *Cell*. 2015;161(1):93–105. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.021.
10. Soubry A. POHaD: why we should study future fathers. *Environ Epigenet*. 2018;4(2):dvy007. DOI: 10.1093/eep/dvy007.
11. Donkin I., Barres R. Sperm epigenetics and influence of environmental factors. *Mol Metab*. 2018;14:1–11. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.02.006.
12. Watkins A.J., Dias I., Tsuro H. et al. Paternal diet programs offspring health through sperm- and seminal plasma-specific pathways in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(40):10064–9. DOI: 10.1073/pnas.1806333115.
13. Watson J.D., Baker T.A., Gann A. et al. Molecular biology of the gene. 7th ed. *Cold Spring Harbor, New-York: Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 2014. 872 p.
14. Skinner M.K., Manikkam M., Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(4):214–22. DOI: 10.1016/j.tem.2009.12.007.
15. Soubry A. Epigenetics as a driver of developmental origins of health and disease: did we forget the fathers? *Bioessays*. 2018;40(1):1700113. DOI: 10.1002/bies.201700113.
16. Nikitin A.I., Sergeev O.V., Suvorov A.N. The influence of harmful environmental factors on the reproductive, endocrine system and epigenome. [Vliyaniye vrednykh faktorov sredy na reproduktivnyuyu, endokrinnuyu sistemy i epigenom]. *Moskva: Akvarel'*, 2016. 348 s. (In Russ.).
17. Vanyushin B.F. Epigenetics today and tomorrow. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2014;4(3):168–88. DOI: 10.1134/S2079059714030083.
18. Cavalli G., Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*. 2019;571(7766):489–99. DOI: 10.1038/s41586-019-1411-0.
19. Nilsson E.E., Sadler-Riggleman I., Skinner M.K. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenet*. 2018;4(2):dvy016. DOI: 10.1093/eep/dvy016.
20. Tuscher J.J., Day J.J. Multigenerational epigenetic inheritance: One step forward, two generations back. *Neurobiol Dis*. 2019;132:104591. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104591.
21. Skinner M.K. Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance. *BMC Med*. 2014;12:153. DOI: 10.1186/s12916-014-0153-y.
22. Wei Y., Schatten H., Sun Q.Y. Environmental epigenetic inheritance through gametes and implications for human reproduction. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):194–208. DOI: 10.1093/humupd/dmu061.
23. Tang W.W., Kobayashi T., Irie N. et al. Specification and epigenetic programming of the human germ line. *Nat Rev Genet*. 2016;17(10):585–600. DOI: 10.1038/nrg.2016.88.
24. Molaro A., Hodges E., Fang F. et al. Sperm methylation profiles reveal features of epigenetic inheritance and evolution in primates. *Cell*. 2011;146(6):1029–41. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.016.
25. Pilsner J.R., Parker M., Sergeev O., Suvorov A. Spermatogenesis disruption by dioxins: Epigenetic reprogramming and windows of susceptibility. *Reprod Toxicol*. 2017;69:221–9. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.03.002.
26. Wu H., Hauser R., Krawetz S.A., Pilsner J.R. Environmental susceptibility of the sperm epigenome during windows of male germ

Концепции первопричин здоровья и болезней на ранних периодах развития (DOHaD) и отцовских первопричин, передаваемых следующим поколениям (POHaD)

- cell development. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(4):356–66. DOI: 10.1007/s40572-015-0067-7.
27. Mill J., Heijmans B.T. From promises to practical strategies in epigenetic epidemiology. *Nat Rev Genet.* 2013;14(8):585–94. DOI: 10.1038/nrg3405.
28. Michels K.B. Epigenetic epidemiology. *Springer Netherlands*, 2012. 448 p.
29. Messerlian C., Gaskins A.J. Epidemiologic approaches for studying assisted reproductive technologies: design, methods, analysis and interpretation. *Curr Epidemiol Rep.* 2017;4(2):124–32. DOI: 10.1007/s40471-017-0105-0.
30. Messerlian C., Williams P.L., Ford J.B. et al. The Environment and Reproductive Health (EARTH) Study: A Prospective Preconception Cohort. *Hum Reprod Open.* 2018;2018(2). pii: hoy001. DOI: 10.1093/hropen/hoy001.

Сведения об авторах:

Сергеев Олег Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель группы эпигенетической эпидемиологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. E-mail: olegsergeyev1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-3348>. Scopus Author ID: 8708534100. Researcher ID: H-8854-2013.

Никитин Анатолий Илларионович – д.м.н., профессор, научный директор ООО «Балтийский институт репродуктологии человека», Санкт-Петербург, Россия. Scopus Author ID: 7202983989.

About the authors:

Oleg V. Sergeyev – MD, PhD, Senior Researcher, Head of group of Epigenetic Epidemiology, A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: olegsergeyev1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-3348>. Scopus Author ID: 8708534100. Researcher ID: H-8854-2013.

Anatoliy I. Nikitin – MD, PhD, Professor, Scientific Director, Baltic Institute of Human Reproduction, Saint-Petersburg, Russia. Scopus Author ID: 7202983989.