

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575.1

Трансгенерационное наследование: современные подходы к поиску причин заболеваний

К. М. Толкунова, Е. В. Могучая, О. П. Ротарь
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Ротарь Оксана Петровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702–37–56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
14.03.21 и принята к печати 27.04.21.*

Резюме

Результаты большого количества наблюдений позволяют предполагать, что окружающая среда оказывает влияние на организм без вовлечения генетических механизмов. Изучение роли эпигенетики в основных процессах развития и физиологии значительно расширяет наше понимание биологии организма. В настоящее время одной из актуальных тем для изучения возможностей предотвращения развития заболеваний является исследование трансгенерационных эффектов — когда не только генетические, но и фенотипические адаптивные механизмы передаются через поколения. Накопленные данные свидетельствуют о том, что влияние факторов окружающей среды (вредные привычки, стресс, избыточное или недостаточное питание, кишечная микробиота и другие) в период раннего развития может способствовать эпигенетическому трансгенерационному наследованию фенотипической изменчивости. Эпигенетические процессы могут изменять экспрессию генов, что, в свою очередь, может или повысить восприимчивость, или способствовать развитию толерантности к заболеваниям в следующих поколениях. Эпигенетические биомаркерные сигнатуры могут быть использованы в будущем в качестве диагностического инструмента для оценки наличия у человека специфической восприимчивости к заболеваниям или воздействию токсикантов окружающей среды. В настоящем обзоре обсуждаются молекулярно-генетические механизмы трансгенерационного наследования и влияние различных факторов риска.

Ключевые слова: эпигенетика, эпимутация, эпигенетическое трансгенерационное наследование, поколение, факторы риска

Для цитирования: Толкунова К. М., Могучая Е. В., Ротарь О. П. Трансгенерационное наследование: современные подходы к поиску причин заболеваний. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):122–132. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-122-132

Transgenerational inheritance: understanding the etiology of a disease

K. M. Tolkunova, E. V. Moguchaia, O. P. Rotar
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Oxana P. Rotar,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702–37–56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Received 14 March 2021;
accepted 27 April 2021.*

Abstract

Observational results suggest that environment has a great impact on physiology but these phenomena cannot be explained by genetic mechanisms alone. The epigenetic studies broadens our knowledge about development and physiology. Currently, the topical issues are transgenerational effects which imply transmission through generations both genetic and phenotypic adaptive mechanisms. The accumulated data indicate that the influence of environmental factors (bad habits, stress, excessive or insufficient nutrition, microbiota and others) at early stages of development can contribute to the epigenetic transgenerational inheritance of phenotypic variability. Epigenetic processes can alter gene expression, which in turn can either increase vulnerability or contribute to the development of disease tolerance in future generations. Epigenetic biomarker signatures can be considered as a future diagnostic tool for assessing person's specific susceptibility to disease or exposure to environmental toxicants. The current review discusses the molecular genetic mechanisms of transgenerational inheritance and the influence of various risk factors.

Key words: epigenetics, epimutation, epigenetic transgenerational inheritance, generation, risk factors

For citation: Tolkunova KM, Moguchaia EV, Rotar OP. Transgenerational inheritance: understanding the etiology of a disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):122–132. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-122-132

Введение

Несмотря на то, что большая часть законов наследования уже описана, недавние исследования показывают, что наследование фенотипических признаков может также происходить через негенетические факторы, в частности через эпигенетические механизмы, которые могут проявлять свои эффекты через поколения (трансгенерационное наследование). Эпигенетические процессы являются неотъемлемой частью нормальной биологии и имеют решающее значение для того, чтобы организм мог реагировать на окружающую среду изменениями в экспрессии генов, а также позволяют стволовым клеткам развиваться в дифференцированный тип клеток [1].

Влияние факторов окружающей среды, таких как токсиканты, неправильное питание или стресс,

может способствовать эпигенетическому трансгенерационному наследованию фенотипической изменчивости, которая может способствовать развитию заболеваний [2]. Эпигенетические процессы имеют решающее значение для реагирования организма на окружающую среду изменениями в экспрессии генов, которые, в свою очередь, могут или повысить восприимчивость, или способствовать развитию толерантности к заболеваниям в следующих поколениях [3].

Молекулярно-эпигенетические механизмы трансгенерационного наследования

Эпигенетическое трансгенерационное наследование — это наследование эпигенетической информации, опосредованное зародышевой линией,

между поколениями при отсутствии постоянного прямого воздействия окружающей среды, приводящего к фенотипической изменчивости. В литературе описано два вида наследственности. Во-первых, наследственность между поколениями, которая возникает в результате прямого воздействия, когда зародышевая клетка получает внешние сигналы и переводит их в эпигенетические изменения. Сохранение этих изменений после оплодотворения и раннего развития лежит в основе фенотипической или метаболической вариабельности, и в этом случае риск развития заболевания может быть различным у потомства по сравнению с его родителями. Например, когда беременная мать (F0) подвергается воздействию неблагоприятного фактора окружающей среды, это может оказать влияние на потомство (F1), а также на внуков (F2) в результате внутриутробного воздействия на развивающийся эмбрион (F1) или развивающуюся половую клетку (позже F2). С другой стороны, прямое воздействие в жизни отца (F0) может повлиять на его потомство (F1) через эпигенетические изменения в его сперме. Во-вторых, трансгенерационное наследование — это явление, при котором эффекты проявляются в неэкспонированном поколении [4]. При внутриутробном воздействии поколение F3 будет первым поколением, которое приобретет трансгенерационный фенотип. Интересно, что хотя данный механизм еще не полностью описан, эпигенетические эффекты, являющиеся трансгенерационными, могут лежать в основе устойчивых и эволюционно важных изменений.

Эпигенетические молекулярные процессы включают метилирование ДНК, модификации гистонов, некодирующие молекулы РНК, метилирование РНК и структуру хроматина (рис. 1 [5]). Наиболее изученным эпигенетическим фактором является метилирование ДНК. Метильная группа присоединяется к цитозиновому основанию ДНК [6] с образованием 5-метилцитозина. Семейство ферментов Tet (Ten-eleven translocation) может окислять 5-метилцитозин до 5-гидроксиметилцитозина и других соединений [7]. Гистоновые белки, создающие с ДНК нуклеосомы, могут быть химически модифицированы для изменения экспрессии генов. Стоит отметить, что ацетилирование гистонов может усиливать транскрипцию, а метилирование может подавлять транскрипцию [8]. Некодирующие молекулы РНК, действующие как эпигенетические факторы, не зависят от последовательности ДНК. Таким образом, большинство некодирующих молекул РНК для функционирования не полагаются на наличие нуклеотидной последовательности, комплементарной определенной области ДНК или РНК [9]. Длинные некодиру-

ющие РНК [10] и переносящие РНК-производные короткие РНК присутствуют в сперматозоидах и могут выступать в качестве эпигенетических факторов, которые влияют на последующие поколения. Эпигенетически модифицированными могут быть и сами молекулы РНК, которые таким образом могут влиять на трансляцию и экспрессию генов [11]. Спиральная, петлевая и общая структура ДНК также является эпигенетическим фактором [12]. Благодаря трехмерной структуре ДНК некоторые участки генома могут стать доступными для транскрипционного механизма, например, участки энхансера оказываются рядом с промоторами генов, что оказывает влияние на экспрессию генов.

В качестве примера трансгенерационного наследования можно привести наблюдения, сделанные при ограничении калорий или при соблюдении диеты с высоким содержанием жиров. Исследование Överkalix, проведенное L. O. Bygren и соавторами (2014), показало связь сердечно-сосудистой смертности с питанием в детском и подростковом периоде. Если бабушка до своего полового созревания переживала продолжительное ограничение питания, то дочери ее сыновей имели повышенный риск сердечно-сосудистой смертности [13]. В ходе исследования не было обнаружено никакого влияния диеты бабушки по материнской линии на сердечно-сосудистый риск у внуков. В другом исследовании было показано, что взрослые внуки, чьи отцы подвергались голоду в утробе матери, имели более высокий индекс массы тела, чем контрольная популяция [14]. В соответствии с гипотезой прогностической адаптивной реакции [15], воздействие окружающей среды, такое как голод, может эпигенетически способствовать развитию адаптивного (бережливого) фенотипа в последующих поколениях. Если среда обитания потомков будет содержать более чем достаточное количество питательных веществ, то это в свою очередь будет способствовать развитию сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения.

Воздействие окружающей среды может нарушить нормальный молекулярный эпигенетический механизм и привести к стохастическим и/или направленным эпигенетическим изменениям, эпимутациям. Эпимутация — это вызванное окружающей средой дифференциальное присутствие эпигенетических изменений, которые могут привести к изменению активности генома по сравнению с организмами, не подвергающимися воздействию. Если они происходят в зародышевой линии, то это может привести к трансгенерационному наследованию более широкого спектра фенотипов в потомстве, в том числе к тем, которые могут способствовать развитию заболева-

Рисунок 1. Эпигенетические молекулярные механизмы (адаптировано из [5])

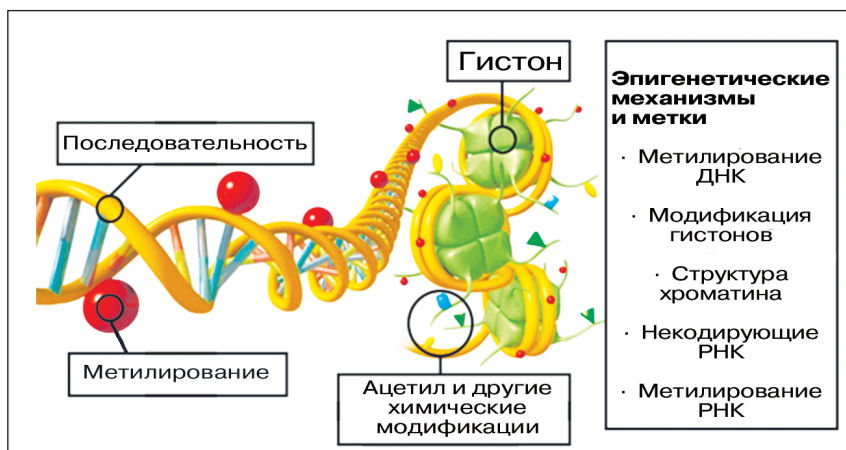
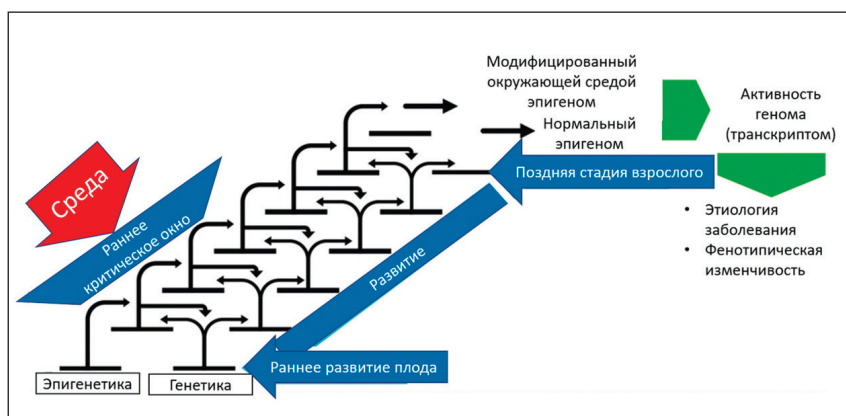


Рисунок 2. Эпигенетический и генетический каскад событий, участвующих в развитии стволовых клеток (адаптировано из [18])



ний. Это объясняет повышенную восприимчивость к болезням организмов, чьи предки подвергались неблагоприятным экологическим воздействиям. С другой стороны, фенотипическая изменчивость может также привести к лучшей адаптации к измененной среде, что способствует естественному отбору и эволюции [16].

Выделяют первичные эпимутации — эпигенетические изменения в отсутствие генетических изменений; и вторичные эпимутации — изменения, которые формируются после первоначального генетического изменения. J. R. McCarrey и M. K. Skinner (2016) выдвинули идею третичных эпимутаций, которые являются начальными первичными эпимутациями, способствующими нестабильности генома, ведущими к ускоренному накоплению генетических мутаций [17]. Однако остается неясным, почему некоторые первичные эпимутации носят только временный характер (приводя к эффектам поколений) и почему в других случаях начальные эффекты могут превратиться в третичную эпимутацию (или могут вызвать ее), вызывая стойкие трансгенерационные фенотипы.

Трансгенерационное наследование экологически индуцированных эпигенетических изменений требует передачи по зародышевой линии от родителей следующим поколениям. Однако эпигенетические изменения проявляются как изменения в экспрессии генов, а не вызывают развитие заболеваний. Онкологические заболевания, патология предстательной железы или почек, а также ожирение вызываются нарушениями экспрессии генов в соответствующих соматических клетках. Гипотеза заключается в том, что эпимутации в зародышевой линии изменяют эпигеном эмбриональных стволовых клеток, которые воздействуют на все последующие эпигеномы и транскриптомы соматических клеток (рис. 2 [18]) [19]. Эти клеточные и тканеспецифические эпимутации способствуют тканеспецифическим изменениям в транскриптомах, которые могут способствовать развитию заболеваний.

A. Soubry и соавторы (2014) высказали предположение о существовании эпигенетических окон восприимчивости к экологическим воздействиям при развитии сперматозоидов [20]. Сперматозоиды подвержены более высокому риску эпигенети-

ческого повреждения во время периодов их эпигенетического перепрограммирования, и факторы окружающей среды могут изменять этот процесс. Можно предположить, что эти изменения, скорее всего, будут переданы следующим поколениям. Хотя большинство доказательств основано на моделях животных, некоторые исследования показывают, что сперматозоиды у мужчин из общей популяции людей восприимчивы к нездоровому образу жизни или ожирению [21] и воздействию загрязняющих веществ, таких как фосфорорганические соединения [22]. Эти же исследователи продемонстрировали, что эпигенетические сигнатуры могут передаваться от отца к ребенку [23]. Некоторые межпоколенческие эффекты от ранних воздействий были обнаружены у людей при проведении длительных исследований. Например, К. Northstone и соавторы (2014) в своем исследовании показали, что к ожирению были склонны те мужчины, чьи отцы начали курить в раннем возрасте [24]. Интересно, что имевшее место воздействие фталатов у мужчин было связано с плохим качеством blastocyst у пар, посещающих клинику фертильности [25]. Это привело к появлению новой парадигмы отцовских истоков здоровья и болезней (Paternal Origins of Health and Disease (POHaD)) [26].

Трансгенерационные последствия влияния различных факторов риска

Стресс

Потомство, рожденное от матерей, перенесших хотя бы одно серьезное стрессовое/травматическое событие в жизни во время беременности, имеет более низкие уровни матричной РНК транспортера серотонина по сравнению с детьми без пренатального стресса у матери. Интересно, что авторы обнаружили отрицательную связь между количеством пренатальных стрессоров/травм материнской жизни и матричной РНК SLC6A4 [27].

Классическим примером стрессового влияния острой нехватки продовольствия является Голландская голодная зима (ноябрь 1944 года — апрель 1945 года). В исследованиях Голландского голода наблюдались различные эффекты материнского и отцовского посттравматического стрессового расстройства как на чувствительность к глюкокортикоидным рецепторам, так и на уязвимость к психическим расстройствам [28]. Наблюдаемые изменения в чувствительности к глюкокортикоидным рецепторам у потомства могут быть следствием изменений метилирования родительского пола в гене NR3C1, кодирующем глюкокортикоидный рецептор. Действительно, у потомков мужчин, переживших Холокост, отмечено более высокое метилирование промотора NR3C1, тогда как у потомков, у которых

посттравматическое стрессовое расстройство имело место и по отцовской, и по материнской линии, выявлено более низкое метилирование NR3C1 [29].

R. Yehuda и соавторы (2016) изучали трансгенерационные изменения метилирования на FKBP5, модуляторе активности глюкокортикоидов, у лиц, выживших в Холокосте, и их потомков [30]. Уровни метилирования интрона 7 FKBP5 были значительно выше у переживших Холокост, чем у их потомков. Авторы высказали предположение, что этот противоположный эффект, наблюдаемый на уровнях метилирования интрона 7 FKBP5, может быть связан с биологической аккомодацией у потомства. Среди ограничений данного исследования необходимо отметить небольшой размер выборки, а также присутствие других факторов, которые невозможно контролировать, таких как крайне тяжелые условия во время Холокоста, которые также могли способствовать наблюдаемому эффекту. У потомков выживших в Холокосте отмечается более высокий риск возникновения тревоги, депрессии, посттравматического стрессового расстройства и сердечно-сосудистых событий, по сравнению с еврейским населением, не подвергшимся воздействию Холокоста [31].

Недостаточное питание

Неполноценное питание или голодание во время беременности и раннего периода жизни являются одними из важнейших факторов для развития отдаленных кардиометаболических нарушений во взрослом состоянии. Наиболее ценную информацию об эффектах питания во время беременности на здоровье рожденных детей и взрослых в отдаленном периоде можно получить при изучении заболеваемости среди когорт лиц, рожденных в периоды стихийных бедствий и войн, когда голоданию были подвержены целые города, местности, регионы и даже страны. Jie Li и соавторы (2015) исследовали влияние пренатального воздействия голода 1959–1961 годов в Китае на когнитивные функции взрослых в двух последовательных поколениях. Полученные данные свидетельствуют, что пренатальное воздействие тяжелой недостаточности питания отрицательно связано со зрительно-моторными навыками, ментальной гибкостью и избирательным вниманием в зрелом возрасте. Однако эти ассоциации ограничены только одним поколением [32].

Еще одним примером может служить исследование детей, чьи бабушки постились во время Рамадана в период беременности [33]. В данном исследовании отмечены меньшая масса тела внуков этих женщин при рождении и меньшая масса плаценты, что повышает вероятность развития метаболических эффектов в более поздние сроки жизни.

В ранее упомянутой голландской когорте при изучении влияния перинатального голода не выявлено различий в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, повышенного уровня холестерина, сахарного диабета и артериальной гипертензии между потомками мужчин и женщин. Но пренатальное воздействие голода на мужчин было ассоциировано с повышением индекса массы тела у их потомков [34]. В этой же группе длина теломер лейкоцитов и распространенность коротких теломер не различались между теми, кто внутриутробно подвергался и не подвергался голоданию в ранние сроки беременности. Пренатальное воздействие голода не было связано с укорочением теломер в лейкоцитах периферической крови в возрасте 68 лет.

Исследование сезонных колебаний питания в Гамбии [35] продемонстрировало различный уровень метилирования ДНК у потомков, матери которых подверглись недостаточному питанию во время беременности, по сравнению с респондентами, которые внутриутробно не испытывали материнское недоедание.

Блокада Ленинграда стала еще одним из трагических примеров катастрофического недоедания жителей города, находившегося в условиях отсутствия снабжения в течение двух с половиной лет во время Великой Отечественной войны (сентябрь 1941 года — январь 1943 года). При обследовании профессором Б. М. Рачковым потомков жителей блокадного Ленинграда чаще всего регистрировались заболевания опорно-двигательного аппарата, на втором месте — симптомы заболеваний сердечно-сосудистой системы, а затем различные заболевания желудочно-кишечного тракта и органов дыхания [36].

Другим историческим примером такого рода был коммунистический режим в Румынии. После окончания Второй мировой войны Румыния находилась под советской оккупацией, и ресурсы страны были истощены. Кроме того, в 1946–47-е годы наступила сильная засуха, которая привела к сильному голоду в некоторых районах Румынии. У всех детей, родившихся в такие трудные времена, позже, в зрелом возрасте, наблюдались проблемы со здоровьем. Согласно данным Европейского дня борьбы с ожирением (EOD), среди респондентов от 65 до 74 лет (жители Румынии, родившиеся в период с 1940 по 1949 годы) доля людей с ожирением составила 71,2 % в 2014 году, что является самым высоким значением по сравнению с любой другой возрастной группой в Румынии [37]. Другой вывод может быть сделан относительно возрастной группы 18 лет и старше — это внуки тех, кто родился в 1946–1947 годах. Одно из клинических испыта-

ний, опубликованных S. Pora и соавторами (2016) (исследование PREDATORR), показало высокую распространенность ожирения/избыточной массы тела, абдоминального ожирения и метаболического синдрома среди взрослого румынского населения. Следует отметить относительно высокую распространенность ожирения (20,9 %) и метаболического синдрома (20 %) в возрастной группе 20–39 лет [38]. Стоит отметить, что в течение последних 30 лет общее потребление калорий в румынской популяции превышает рекомендованный Продовольственной и сельскохозяйственной организацией (FAO) уровень, соответствующий 2700 калорий в день в условиях умеренного климата. Количество покупаемых румынами продуктов питания, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, жировой болезни печени, связанной с метаболической дисфункцией, является чрезмерным, такое поведение также может быть объяснено трансгенерационным эффектом пищевой депривации в предыдущие периоды [39].

Кофеин

Хотя кофеин присутствует в кофе, чае и шоколаде, он также все чаще добавляется к разнообразным продуктам питания и напиткам, что вызывает как интерес, так и беспокойство относительно потенциальных эффектов кофеина для здоровья последующих поколений [40]. Многие беременные женщины в мире употребляют напитки, содержащие кофеин, что может иметь неблагоприятные последствия для плода, хотя результаты исследований противоречивы. М. С. Cornelis и соавторы (2016) провели полногеномное ассоциативное исследование метаболитов кофеина и идентифицировали гены, кодирующие белки с важными клиническими функциями, выходящими за рамки метаболизма кофеина [41].

В популяционной когорте 7857 матерей и их детей потребление кофеина матерью во время беременности оценивалось с помощью опросников. Согласно данным E. Voerman и соавторов (2016), дети, чьи матери потребляли 6 или более единиц кофеина в день, как правило, имели более низкую массу тела при рождении, более высокий прирост массы от рождения до 6 лет и более высокий индекс массы тела от 6 месяцев до 6 лет. Кроме того, в возрасте 6 лет у них регистрировалась более высокая общая масса жира. Авторы не наблюдали различий в уровнях инсулина или С-пептида, однако это может быть связано с ограниченным периодом голодания перед взятием крови [42].

E. Papadopoulou и соавторы (2018) провели исследование в рамках Норвежского когортного исследования матери и ребенка (MoBa) — проспек-

тивного популяционного когортного исследования беременных, проведенного Норвежским институтом общественного здравоохранения [43]. В общей сложности в исследовании приняли участие 50 943 матери и их дети, родившиеся после одноплодной беременности. Матери представляли информацию о среднем потреблении кофеина, оцененном в середине беременности. Авторы обнаружили, что любой материнский прием кофеина во время беременности был связан с более высоким риском избыточного роста в младенчестве и избыточной массы тела в раннем детстве. Потребление кофеина матерью выше 360 мг/сут было связано с более высокой массой тела с рождения до 6 лет по сравнению с потреблением ниже 180 мг/сут, но авторы не обнаружили никакой связи с избыточной массой тела. Более высокое потребление кофеина (360–540 мг/сут) во время беременности было положительно связано с процентным содержанием жира в организме и более высоким уровнем инсулина у 6-летних детей [44]. Li и соавторы (2015) зарегистрировали, что любое потребление кофеина матерью было связано с общим повышенным риском ожирения в возрасте от 2 до 15 лет [45]. Объединив предыдущие результаты исследования MoBa, авторы показали, что дети, подвергавшиеся пренатальному воздействию высоких уровней кофеина, были меньше по размеру при рождении, быстрее росли в младенчестве и сохраняли более высокую массу тела на протяжении всего детства без существенной разницы в росте, что приводило к полноте [44]. Эти данные согласуются с гипотезой фетального программирования ожирения [46]. Тем не менее влияние пренатального воздействия кофеина на постнатальный рост и развитие избыточной массы тела не зависело от массы при рождении. Следовательно, наряду со здоровой массой тела при рождении важно выявить модифицируемые факторы (например, пренатальные: избыточная гестационная масса [47], высокое (> 3 раз в неделю) потребление рыбы и постнатальные факторы: формула кормления и график кормления), которые могут влиять на избыточный рост в младенчестве независимо от роста плода.

Ожирение

Более высокий индекс массы тела матери в начале беременности и более высокий гестационный прирост массы тела были связаны с последующим ожирением потомства [48]. Некоторые, хотя и не все [49] исследования до и после бариатрической хирургии показывают, что в случаях крайней степени ожирения матери эти ассоциации могут быть вызваны внутриутробными механизмами. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что

воздействие как недостаточного, так и избыточного питания в утробе матери может привести к более выраженному ожирению в более позднем возрасте.

Проспективное наблюдательное исследование родителей и детей в Эйвоне (The Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC) — это общепопуляционное когортное исследование беременности, в котором приняла участие 14 541 беременная с датой родов в период с апреля 1991 года по декабрь 1992 года [50]. В этом исследовании было выявлено несколько участков CpG, которые дифференцированно метилируются в пуповинной крови потомков матерей с ожирением или недостаточной массой тела по сравнению с потомками матерей с нормальной массой тела, без перекрытия участков, связанных с материнским ожирением и дефицитом массы тела. При оценке эпигенетических изменений у потомков женщин с недостаточной и нормальной массой тела выявлено гораздо больше дифференцированно метилированных участков (1621), чем при сравнении потомков женщин с ожирением и с нормальной массой тела, что позволяет предположить, что дефицит массы тела матери оказывает большее влияние на эпигеном плода, чем материнское ожирение. Эффект материнского ожирения был сильнее, чем эффект отцовского ожирения, что подтверждает основной внутриматочный механизм. Также не было обнаружено последовательных ассоциаций увеличения массы тела во время беременности с метилированием ДНК.

Показана общая тенденция, заключающаяся в том, что участки, которые были гиперметилированы в связи с материнским ожирением или гипометилированы в связи с материнской недостаточной массой тела, как правило, положительно связаны с ожирением потомства, а участки, гипометилированные в связи с материнским ожирением или гиперметилированные в связи с материнским дефицитом массы тела, как правило, обратно связаны с ожирением потомства. Это говорит о том, что линейная ассоциация (как показано в ALSPAC) между ожирением матери и ожирением потомства может быть опосредована через метилирование ДНК у потомства при рождении [51].

F. Guénard и соавторы (2013) обнаружили 5698 дифференциально метилированных сайтов CpG в периферической крови детей, рожденных от матерей с морбидным ожирением до бариатрической операции, по сравнению с их братьями и сестрами, родившимися после бариатрической хирургии матери и связанным с этим снижением массы тела [52]. Другие исследования обнаружили слабые доказательства или отсутствие связи между индексом массы тела матери и метилированием ДНК потомства

[53]. Только два исследования изучали взаимосвязь между метилированием ДНК при рождении и ожирением в более позднем детстве. В обоих исследованиях использовался подход к генам-кандидатам, и в каждом был идентифицирован отдельный связанный локус [54, 55].

В настоящее время не разработаны рекомендации по ведению здорового образа жизни для будущих отцов. Однако это вполне может нуждаться в коррекции, если учитывать, что ожирение может выступать в качестве фактора, способствующего развитию заболеваний у потомства. В метаанализ, опубликованный J. M. Campbell и соавторами (2015), было включено 30 исследований и около 115 000 участников. У тучных мужчин чаще отмечались бесплодие и повышенный процент сперматозоидов с низким мембранным потенциалом митохондрий, фрагментацией ДНК и аномальной морфологией [56].

Однако при изучении метилирования ДНК на индивидуальном геномном уровне или в общегеномных исследованиях установлено дифференциальное метилирование по статусу ожирения. Например, в сперме 69 молодых и здоровых добровольцев процент метилирования ДНК в дифференцированно метилированных областях импринтированных генов значительно отличается у мужчин с ожирением или избыточной массой тела по сравнению с мужчинами с нормальной массой тела [57].

Кишечная микробиота

В раннем постнатальном периоде кишечник людей заселяется симбиотными бактериями, микробиота кишечника нестабильна в течение первых дней жизни и к 3 годам приобретает сложность, подобную взрослой. В соответствии с гипотезой Баркера, можно было бы ожидать, что взрослые метаболические заболевания являются результатом того, как несколько генов были выключены или включены для оптимизации перинатальной и ранней взрослой жизни. Интересно, что период жизни, в течение которого эпигенетический импринтинг ДНК является наиболее активным, совпадает с этим ранним трехлетним периодом [58].

С. А. Devaux и соавторы (2018) предположили, что микроокружение клетки (бактериальные поверхностные антигены и секретируемые белки, низкомолекулярные соединения бактерий и биологически активные молекулы, поступающие с пищей и обрабатываемые кишечной микробиотой) остается постоянным от одного поколения к другому, выделяя новый термин — «микробиологическая память». Микробиологическая память остается стабильной, когда диета и микробиота почти неизменны. Соглас-

но этой теории, то, что в настоящее время известно как эпигенетическое программирование, вероятно, не что иное, как негенетическая наследственная сигнатура, возникающая в результате молекулярного перекрестного взаимодействия между прокариотами кишечника (метаболизм микробиоты) и эукариотическими клетками. Оно может запускать непрерывное изменение клеточных генов через активацию сигнальных путей в клетках-хозяевах, тем самым контролируя эпигенетическую сигнатуру [59].

Гипотеза «внутриутробной колонизации» указывает на то, что микробиота потомства обитает во внутриутробной среде (в плаценте, амниотической жидкости, пуповинной крови и меконии) до рождения и передается от матери [60]. Вполне вероятно, что микробная колонизация начинается в амниотической жидкости и плаценте и что материнская микробиота кишечника поддерживает развитие пренатальной микробиоты, однако точный маршрут передачи на сегодняшний день остается неизвестным [61]. Большое значение для установления состава кишечной микробиоты имеет и постнатальная стадия во время лактации, которая зависит от типов контактов с матерью, материнского рациона и грудного вскармливания/молочных смесей [62]. Общеизвестно, что микробиота потомства имеет большое значение для установления и развития иммунной, метаболической функции и дальнейшего здоровья потомства [63, 64].

Курение

Механизмы, лежащие в основе различных последствий курения для здоровья взрослых и младенцев, чьи матери курили во время беременности, остаются в значительной степени неизвестными. В крупномасштабном метаанализе связи между текущим курением и метилированием ДНК в крови взрослых в консорциуме когорт по исследованию сердца и старения в геномной эпидемиологии CHARGE (the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology) авторы выявили многочисленные дифференцированно метилированные сайты цитозин-фосфат-гуанин [65].

По данным метаанализа исследований из консорциума эпигенетики беременности и детства (PACE — the Pregnancy And Childhood Epigenetics), у новорожденных выявлено широко распространенное дифференциальное метилирование по всему геному, ассоциированное с длительным курением матери во время беременности. Однако нужно отметить, что статистически значимые изменения в метилировании между подвергавшимися и не подвергавшимися воздействию группами (как у новорожденных, так и у взрослых) невелики [66].

Примечательно, что многие ассоциации с метилированием ДНК, связанные с длительным личным курением у взрослых, также можно увидеть у новорожденных, которые испытывали воздействие табачного дыма внутриутробно, хотя их матери выкуривали гораздо меньше сигарет. S. Sikdar и соавторы (2019) идентифицировали дифференциально метилированные CpGs, связанные с курением, проведя метаанализ данных существующих консорциумов PACE и CHARGE [67].

Заключение

Эволюционные аспекты развития эпигенетического трансгенерационного наследования болезни до сих пор остаются неясными. Необходимо рассмотреть потенциальную роль этих наследственных воздействий и эпигенетического трансгенерационного наследования в этиологии заболеваний. Кроме того, с клинической точки зрения, интересна связь паттернов эпимутации или сигнатур с конкретным заболеванием и/или наследственным воздействием на человека. Эпигенетические биомаркерные сигнатуры могут быть использованы в будущем в качестве диагностического инструмента для оценки специфической восприимчивости человека к заболеваниям или воздействию токсикантов окружающей среды. Это может способствовать развитию персонализированной медицины и новым подходам к предотвращению негативного влияния факторов риска через поколения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Avgustinova A, Benitah SA. Epigenetic control of adult stem cell function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(10):643–658. doi:10.1038/nrm.2016.76
2. Perera BPU, Faulk C, Svoboda LK, Goodrich JM, Dolinoy DC. The role of environmental exposures and the epigenome in health and disease. *Environ Mol Mutagen.* 2020;61(1):176–192. doi:10.1002/em.22311
3. Tiffon C. The Impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3425. doi:10.3390/ijms19113425
4. Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod Toxicol.* 2008;25(1):2–6. doi:10.1016/j.reprotox.2007.09.001
5. Skinner MK. A new kind of inheritance. *Sci Am.* 2014;311(2):44–51. doi:10.1038/scientificamerican0814-44
6. Singer J, Roberts-Ems J, Riggs AD. Methylation of mouse liver DNA studied by means of the restriction enzymes msp I and hpa II. *Science.* 1979;203(4384):1019–1021. doi:10.1126/science.424726
7. Kriaucionis S, Tahiliani M. Expanding the epigenetic landscape: novel modifications of cytosine in genomic DNA. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10): a018630. doi:10.1101/cshperspect.a018630
8. Nilsson EE, Sadler-Riggelman I, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenet.* 2018;4(2): dvy016. doi:10.1093/eep/dvy016
9. Kornfeld JW, Bruning JC. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs. *Front Genet.* 2014;5:57. doi:10.3389/fgene.2014.00057
10. Wei JW, Huang K, Yang C, Kang CS. Non-coding RNAs as regulators in epigenetics (Review). *Oncol Rep.* 2017;37(1):3–9. doi:10.3892/or.2016.5236
11. Sibbritt T, Patel HR, Preiss T. Mapping and significance of the mRNA methylome. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2013;4(4): 397–422. doi:10.1002/wrna.1166
12. Yaniv M. Chromatin remodeling: from transcription to cancer. *Cancer Genet.* 2014;207(9):352–357. doi:10.1016/j.cancergen.2014.03.006
13. Bygren LO, Tinghog P, Carstensen J, Edvinsson S, Kaati G, Pembrey ME et al. Change in paternal grandmothers' early food supply influenced cardiovascular mortality of the female grandchildren. *BMC Genet.* 2014;15:12. doi:10.1186/1471-2156-15-12
14. Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, van der Post JA, Gluckman PD et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine. *BJOG.* 2013;120(5):548–553. doi:10.1111/1471-0528.12136
15. Manikkam M, Haque MM, Guerrero-Bosagna C, Nilsson E, Skinner MK. Pesticide methoxychlor promotes the epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease through the female germline. *PLoS One.* 2014;9(7):e102091. doi:10.1371/journal.pone.0102091
16. Skinner MK. Environmental epigenetics and a unified theory of the molecular aspects of evolution: a neo-lamarckian concept that facilitates neo-Darwinian evolution. *Genome Biol Evol.* 2015;7(5):1296–1302. doi:10.1093/gbe/evv073
17. McCarrey JR, Lehle JD, Raju SS, Wang Y, Nilsson EE, Skinner MK. Tertiary epimutations — a novel aspect of epigenetic transgenerational inheritance promoting genome instability. *PLoS One.* 2016;11(12): e0168038. doi:10.1371/journal.pone.0168038
18. Skinner MK. Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. *Epigenetics.* 2011;6(7):838–842. doi:10.4161/epi.6.7.16537
19. Guerrero-Bosagna C, Savenkova M, Haque MM, Nilsson E, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of altered sertoli cell transcriptome and epigenome: molecular etiology of male infertility. *PLoS One.* 2013;8(3):e59922. doi:10.1371/journal.pone.0059922
20. Soubry A, Hoyo C, Jirtle RL, Murphy SK. A paternal environmental legacy: evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. *Bioessays.* 2014;36(4):359–371. doi:10.1002/bies.201300113
21. Soubry A, Guo L, Huang Z, Hoyo C, Romanus S, Price T et al. Obesity-related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: Results from the TIEGER study. *Clin Epigenetics.* 2016;8:51. doi:10.1186/s13148-016-0217-2
22. Soubry A, Hoyo C, Butt CM, Fieuws S, Price TM, Murphy SK et al. Human exposure to flame-retardants is associated with aberrant DNA methylation at imprinted genes in sperm. *Env Epigenetics.* 2017;3(1):dvx003. doi:10.1093/eep/dvx003
23. Soubry A, Schildkraut JM, Murtha A, Wang F, Huang Z, Bernal A et al. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Med.* 2013;11:29. doi:10.1186/1741-7015-11-29
24. Northstone K, Golding J, Davey Smith G, Miller LL, Pembrey M. Prepubertal start of father's smoking and increased body fat in his sons: further characterisation of paternal

- transgenerational responses. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(12):1382–1386. doi:10.1038/ejhg.2014.31
25. Wu H, Ashcraft L, Whitcomb BW, Rahil T, Tougas E, Sites CK et al. Parental contributions to early embryo development: influences of urinary phthalate and phthalate alternatives among couples undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 2017;32(1):65–75. doi:10.1093/humrep/dew301
26. Soubry A. Epigenetics as a driver of developmental origins of health and disease: did we forget the fathers? *Bioessays.* 2018;40(1). doi:10.1002/bies.201700113
27. Wankerl M, Miller R, Kirschbaum C, Hennig J, Stalder T, Alexander N. Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles. *Transl Psychiatry.* 2014;4(6):e402. doi:10.1038/tp.2014.37
28. Lehmer A, Bierer LM, Passarelli V, Pratchett LC, Flory JD, Bader HN et al. Maternal PTSD associates with greater glucocorticoid sensitivity in offspring of Holocaust survivors. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;40:213–220. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.11.019
29. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A, Desarnaud F, Bader HN, Makotkine I et al. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry.* 2014;171(8):872–880. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13121571
30. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, Bader HN, Klengel T, Holsboer F et al. Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biol Psychiatry.* 2016;80(5):372–380. doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.005
31. Wang Z, Wang Q, Liu Y. You are what your parents ate: A Darwinian perspective on the inheritance of food effects. *Trends Food Sci Technol.* 2016;54:204–207. doi:10.1016/j.tifs.2016.05.015
32. Li J, Na L, Ma H, Zhang Z, Li T, Lin L et al. Multigenerational effects of parental prenatal exposure to famine on adult offspring cognitive function. *Sci Rep.* 2015;5:13792. doi:10.1038/srep13792
33. Alwasel SH, Harrath A, Aljarallah JS, Abotalib Z, Osmond C, Al Omar SY et al. Intergenerational effects of in utero exposure to Ramadan in Tunisia. *Am J Hum Biol.* 2013;25(3):341–343. doi:10.1002/ajhb.22374
34. Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, van der Post JA, Gluckman PD et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine. *BJOG.* 2013;120(5):548–53. doi:10.1111/1471-0528.12136
35. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun.* 2014;5:3746. doi:10.1038/ncomms4746
36. Тульский И. В., Багров Г. И. Блокадный синдром Рачкова. СПб., 2006 [Tulsky IV, Bagrov GI. Blockade Ratchkov's syndrome. St Petersburg, 2006. In Russian].
37. ZIUA EUROPEANĂ ÎMPOTRIVA OBEZITĂȚII (ZEIO) 2019. URL: europeanobesityday.eu
38. Popa S, Moța M, Popa A, Moța E, Serafinceanu C, Guja C et al. Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(9):1045–1053. doi:10.1007/s40618-016-0470-4
39. Stoica V, Gardan DA, Constantinescu I, Gardan IP, Calenic B, Diculescu M. Transgenerational effects of traumatic historical events on the incidence of metabolic syndrome / nonalcoholic fatty liver disease in the Romanian Population. *J Med Life.* 2020;13(4):475–483. doi:10.25122/jml-2020-0156
40. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci.* 2010;75(3): R77–R87. doi:10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x
41. Cornelis MC, Kacprowski T, Menni C, Gustafsson S, Pivin E, Adamski J et al. Genome-wide association study of caffeine metabolites provides new insights to caffeine metabolism and dietary caffeine-consumption behavior. *Hum Mol Genet.* 2016;25(24):5472–5482. doi:10.1093/hmg/ddw334
42. Voerman E, Jaddoe VW, Gishti O, Hofman A, Franco OH, Gaillard R. Maternal caffeine intake during pregnancy, early growth, and body fat distribution at school age. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(5):1170–1177. doi:10.1002/oby.21466
43. Magnus P, Birke C, Vejrup K, Haugan A, Alsaker E, Daltveit AK et al. Cohort profile update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol.* 2016;45(2):382–388. doi:10.1093/ije/dyw029
44. Papadopoulou E, Botton J, Brantsæter AL, Haugen M, Alexander J, Meltzer HM et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2018;8(3):e018895. doi:10.1136/bmjopen-2017-018895
45. Li DK, Ferber JR, Odouli R. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of obesity in offspring: a prospective cohort study. *Int J Obes.* 2015;39(4):658–664. doi:10.1038/ijo.2014.196
46. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J.* 1995;311(6998):171–174. doi:10.1136/bmj.311.6998.171
47. Subhan FB, Colman I, McCargar L, Bell RC, APrON Study Team. Higher pre-pregnancy BMI and excessive gestational weight gain are risk factors for rapid weight gain in infants. *Matern Child Health J.* 2017;21(6):1396–1407. doi:10.1007/s10995-016-2246-z
48. Lawlor DA, Relton C, Sattar N, Nelson SM. Maternal adiposity—a determinant of perinatal and offspring outcomes? *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(11):679–688. doi:10.1038/nrendo.2012.176
49. Berglund D, Willmer M, Näslund E, Tynelius P, Sørensen TI, Rasmussen F. Differences in gestational weight gain between pregnancies before and after maternal bariatric surgery correlate with differences in birth weight but not with scores on the body mass index in early childhood. *Pediatr Obes.* 2014;9(6):427–434. doi:10.1111/j.2047-6310.2013.00205.x
50. Fraser A, Macdonald-Wallis C, Tilling K, Boyd A, Golding J, Davey Smith G et al. Cohort profile: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. *Int J Epidemiol.* 2013;42(1):97–110. doi:10.1093/ije/dys066
51. Sharp GC, Lawlor DA, Richmond RC, Fraser A, Simpkin A, Suderman M et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol.* 2015;44(4):1288–1304. doi:10.1093/ije/dyv042
52. Guénard F, Tchernof A, Deshaies Y, Cianflone K, Kral JG, Marceau P et al. Methylation and expression of immune and inflammatory genes in the offspring of bariatric bypass surgery patients. *J Obes.* 2013;2013:492170. doi:10.1155/2013/492170
53. Herbstman JB, Wang S, Perera FP, Lederman SA, Vishnevsky J, Rundle AG et al. Predictors and consequences of global DNA methylation in cord blood and at three years. *PLoS One.* 2013;8(9): e72824. doi:10.1371/journal.pone.0072824
54. Relton CL, Groom A, St Pourcain B, Sayers AE, Swan DC, Embleton ND et al. DNA methylation patterns in cord blood DNA and body size in childhood. *PLoS One.* 2012;7(3):e31821. doi:10.1371/journal.pone.0031821
55. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes.* 2011;60(5):1528–1534. doi:10.2337/db10-0979
56. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction

outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(5):593–604. doi:10.1016/j.rbmo.2015.07.012

57. Soubry A, Guo L, Huang Z, Hoyo C, Romanus S, Price T et al. Obesity-related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: results from the TIEGER study. *Clin Epigenetics*. 2016;8:51. doi:10.1186/s13148-016-0217-2

58. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S et al. Lancet Nutrition Interventions Review Group, the Maternal and Child Nutrition Study Group. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet*. 2013;382(9890):452–477. doi:10.1016/S0140-6736(13)60996-4

59. Devaux CA, Raoult D. The microbiological memory, an epigenetic regulator governing the balance between good health and metabolic disorders. *Front Microbiol*. 2018;9:1379. doi:10.3389/fmicb.2018.01379

60. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. doi:10.1186/s40168-017-0268-4

61. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129. doi:10.1038/srep23129

62. Chu DM, Meyer KM, Prince AL, Aagaard KM. Impact of maternal nutrition in pregnancy and lactation on offspring gut microbial composition and function. *Gut Microbes*. 2016;7(6):459–470. doi:10.1080/19490976.2016.1241357

63. Neu J. Developmental aspects of maternal-fetal, and infant gut microbiota and implications for long-term health. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2015;1:6. doi:10.1186/s40748-015-0007-4

64. Zhou L, Xiao X. The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Biosci Rep*. 2018;38(2):BSR20171234. doi:10.1042/BSR20171234

65. Joeanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling LC, Reynolds LM, Mandaviya PR et al. Epigenetic signatures of cigarette smoking. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(5):436–447. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001506

66. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet*. 2016;98(4):680–696. doi:10.1016/j.ajhg.2016.02.019

67. Sikdar S, Joeanes R, Joubert BR, Xu CJ, Vives-Usano M, Rezwan FI et al. Comparison of smoking-related DNA methylation between newborns from prenatal exposure and adults from personal smoking. *Epigenomics*. 2019;11(13):1487–1500. doi:10.2217/epi-2019-0066

Информация об авторах

Толкунова Кристина Михайловна — аспирант Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2083-0947, e-mail: tolkunova_km@almazovcentre.ru;

Могучая Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0838-5390, e-mail: emoguchaya@yandex.ru;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar@almazovcentre.ru.

Author information

Kristina M. Tolkunova, MD, Postgraduate Student, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-2083-0947, e-mail: tolkunova_km@almazovcentre.ru;

Ekaterina V. Moguchaya, MD, Junior Researcher, Scientific Laboratory Epidemiology of Non-communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0838-5390, e-mail: emoguchaya@yandex.ru;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Scientific Laboratory Epidemiology of Non-communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar@almazovcentre.ru.