

# Межпоколенческая передача травматических эффектов: предполагаемая роль эпигенетических механизмов

Rachel Yehuda, Amy Lehrner

James J. Peters Bronx Veterans Affairs Hospital, Bronx, NY, USA; Departments of Psychiatry and Neuroscience, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)

*В статье представлен аналитический обзор данных исследований, посвященных передаче травматических эффектов между поколениями (межпоколенческая передача) и возможной роли эпигенетических механизмов в этом процессе. Выделяются две крупные категории эпигенетически опосредованных эффектов. Первая включает в себя эффекты, программируемые в процессе развития. Это может быть результатом воздействия средовых факторов на раннем этапе жизни потомства (в том числе материнского ухода в послеродовом периоде) и внутриутробного воздействия, отражающего наличие стресса у матери во время беременности. Вторая группа включает эпигенетические изменения, связанные с травмой у родителей, возникшей в предзачаточный период и, вероятно, влияющей на зародышевую линию и фетоплацентарные взаимодействия. Некоторые факторы, такие как пол-специфические эпигенетические эффекты, результат воздействия травмы и стадия развития на момент воздействия травматического фактора на родителей, объясняют различные эффекты при материнской и отцовской травмах. Представляющая наибольший на сегодняшний день интерес работа была выполнена на животных моделях, где возможность проведения контролируемых испытаний допускает четкие интерпретации передаваемых эффектов. Учитывая небольшое число исследований, проводимых на людях, и ряд методологических проблем, невозможно отнести межпоколенческие эффекты, возникающие у людей, к одному конкретному набору биологических или любых других детерминант. Выяснение роли эпигенетических механизмов межпоколенческих эффектов посредством проспективных исследований, включающих изучение нескольких поколений, в конечном итоге может дать убедительное представление о том, как индивидуальный, этнокультурный и общественный опыт проникает в нашу биологию.*

**Ключевые слова:** передача между поколениями (межпоколенческая передача), эпигенетические механизмы, травма, потомство пострадавших от травм, неблагоприятный детский опыт, посттравматическое стрессовое расстройство, программирование, связанное с развитием, фетоплацентарное взаимодействие.

(World Psychiatry 2018;17(3):243-257)

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что потомство испытывает влияние родительской травмы, возникшей у родителей еще до рождения у них детей, а возможно – даже до их зачатия.

На простейшем уровне концепция межпоколенческой травмы предполагает, что воздействие особо травмирующих событий оказывает на людей настолько сильное воздействие, что их дети в дальнейшем сталкиваются с посттравматическим состоянием своих родителей. Более позднее и провокационное утверждение заключается в следующем: опыт травмы – или, точнее, эффект этого опыта – каким-то образом «передается» от одного поколения к другому посредством негеномных, возможно эпигенетических, механизмов, влияющих на функционирование ДНК или транскрипцию гена<sup>1-6</sup>.

Несмотря на то что на животных моделях были установлены как межпоколенческая (от F0 до F1), так и чрезпоколенческая (от F0 до F3 или F4) передача неблагоприятных средовых факторов, исследования на людях еще не продемонстрировали наследование травматических эффектов посредством негеномных (т. е. эпигенетических) механизмов. Тем не менее данная идея вызвала много волнений и преждевременное распространение в массы идеи о том, что влияние семейного опыта объясняется передачей его через модификации ДНК<sup>7</sup>.

Склонность приписывать травматическим эффектам у потомства эпигенетические механизмы частично отражает неточное использование термина «передача». Первоначальное использование было описательным и не подразумевало механизмов. Теперь, когда в исследованиях на животных был определен молекулярный путь передачи травматических эффектов, оправданно использование более точной

терминологии, чтобы подчеркнуть различия между клиническим наблюдением и биологическим механизмом. В настоящее время идея о том, что эпигенетические механизмы лежат в основе клинических наблюдений у детей родителей, переживших травматический опыт, представляет собой гипотезу, подлежащую проверке.

Настоящий обзор описывает потенциальные эпигенетические механизмы, которые можно рассматривать в отношении травматических эффектов у потомства, и дает представление о наиболее информативных типах исследований.

## Истоки исследований, посвященных межпоколенческому травматическому эффектам

Концепция межпоколенческой травмы вошла в психиатрическую литературу благодаря описаниям поведенческих и клинических проблем у потомков выживших в холокосте<sup>8</sup>.

В ключевой статье, в которой описывались три пациента, получающих психиатрическое лечение, Rakoff<sup>8</sup> писал: «Родители внешне не кажутся сломленными, но их дети, родившиеся после холокоста, имеют тяжелую психиатрическую симптоматику. Проще было бы поверить, что они сами, а не их родители, пережили все ужасы холокоста».

Данный первоначальный обзор вызвал в основном негативную реакцию и предостережение насчет обобщения вероятно единичных наблюдений крайне редких случаев<sup>9</sup>. Некоторые заинтересованные стороны могли чувствовать, что предположение о наличии у потомства тяжелых последствий выживания в геноциде было стигматизирующим в свете возникшего культурного повествования о холокосте, где основной идеей было выстоять против всех разногласий, пренебрежительного отношения в надежде предотвратить подобные явления в будущем<sup>10</sup>.

Первоначальное единичное сообщение и реакция на него породили множество эмпирических исследований по вопросу, были ли травматические последствия у потомков жертв холокоста, зачатых и рожденных после Второй мировой войны, и если были, то какие. Начиная с 70-х годов прошлого века и на протяжении нескольких десятилетий продолжали появляться сотни статей. Исследования, описанные в этих отчетах, не обнаруживали эффектов у потомков жертв холокоста; подтверждали более ранние клинические описания; пытались ограничить наблюдение травматических эффектов в подгруппе или указывали на серьезные методологические проблемы в отношении попыток решить этот вопрос эмпирически<sup>11-13</sup>.

В исследованиях, посвященных поведенческим трудностям у потомков жертв холокоста, был описан широкий спектр явлений. К ним относятся: чрезмерная идентификация и слияние идентичности с родителями; нарушенная самооценка, связанная с минимизацией собственного жизненного опыта по сравнению с родительской травмой; склонность к катастрофизации; беспокойство о том, что родительские травмы могут повториться, и поведенческие нарушения: тревожность, травматические кошмары, дисфория, чувство вины, сверхбдительность и трудности в межличностном функционировании. Такие исследования часто не учитывали психопатологию родителей, но могли ее предполагать на основе родительского воздействия.

Подобные типы симптомов были описаны позднее у детей ветеранов Вьетнама<sup>14,15</sup> – явление, которое было названо «вторичной травматизацией»<sup>16</sup>. Эта концепция не подразумевала межпоколенческую передачу, а скорее связывала явление со стрессовым характером жизни с травмированным человеком, который может демонстрировать симптомы, рассказывать о тяжелых переживаниях или ощущать их<sup>17</sup>.

В отсутствие биологических механизмов, способных объяснить полученные результаты, все теории были в основном психодинамическими или поведенческими. Например, было высказано предположение о том, что пережившие травму люди экстернализировали свои посттравматические симптомы через невербальное поведение и бессознательно воссоздавали страх и горе, в связи с чем ребенок становился резервуаром для нежелательных, тревожных переживаний родителя<sup>18,19</sup>.

Были выделены различия между «передачей» от родителя к ребенку, в которой нарушения у ребенка являлись прямым следствием психического состояния родителя, и эффектом, отражающим реакцию ребенка на симптомы у родителей<sup>11,20</sup>, во избежание ошибочного приписывания травматических эффектов у детей травматическому влиянию родителей на ранних этапах развития ребенка. Также имели место другие возможные взгляды на проблему: семейная динамика, теория привязанности, социальная психология и теория обучения<sup>11,21-24</sup>.

Одним из самых провокационных высказываний в отношении потомков жертв холокоста был доклад о том, что ветераны четвертой арабо-израильской войны («войны Судного дня»), были более склонны к развитию посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) как ответа на боевые действия, если их родители выжили в холокосте<sup>25</sup>. Наблюдалась также более высокая распространенность ПТСР, аффективных и тревожных расстройств у потомков жертв холокоста, отобранных в основном в связи с обращением за помощью, при проблемах, связанных с холокостом, по сравнению с контролем<sup>26</sup>. Эти результаты воспроизводились в исследовании, посвященном анализу взаимосвязи между ПТСР у детей и их родителей, которые были оценены непосредственно с помощью клинического интервью с родителем (родителями)<sup>27</sup>.

Увеличение распространенности ПТСР среди потомков жертв холокоста в ответ на их собственный травматический опыт был связан с материнским ПТСР у жертв холокоста<sup>28</sup>. Несмотря на то что была обнаружена связь ПТСР с отцовским ПТСР в исследовании австралийских ветеранов Вьетнама и их потомков<sup>29</sup>, вклад потенциальных материнских симптомов, даже при вторичной травматизации, не оценивался. Редко удается выявить когорту, в которой и у матери, и у отца были схожие воздействия экстремальной травмы, или когорты, в которых воздействие травмы на протяжении жизни оценивалось у обоих родителей, и еще реже производилась оценка психиатрической заболеваемости родителей и взрослых детей одновременно.

Хотя некоторые аспекты межпоколенческих травматических эффектов до сих пор остаются предметом дискуссий, вопрос о наличии клинически наблюдаемых межпоколенческих эффектов у потомков стал менее спорным в последние несколько лет в связи с растущим признанием универсальности этого явления.

### **Включение биологических исследований в изучение межпоколенческих травматических эффектов**

Исследования, посвященные предполагаемым биологическим коррелятам межпоколенческих эффектов, начались в конце 90-х годов прошлого века<sup>48</sup>. Рост распространенности ПТСР среди потомков родителей с ПТСР<sup>25,27</sup> увеличивал вероятность наличия у потомков жертв холокоста специфических биологических факторов риска возникновения данного расстройства и/или других связанных с травмой аффективных и тревожных нарушений, особенно после столкновения с личным травматическим опытом. Введение биологии в дискуссию о межпоколенческой травме было закономерным результатом ряда открытий в быстро развивающейся нейробиологии ПТСР, которая стала изучать аналогичные вопросы о природе и долгосрочных эффектах травматического воздействия<sup>49</sup>.

Изначальным предметом этих исследований по нескольким причинам была гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН-ось). Во-первых, ГГН-ось уязвима к средовым факторам. Первоначальная гипотеза относительно потомков жертв холокоста заключалась в том, что родительский опыт может изменить регуляцию систем, связанных со стрессом, на раннем этапе развития. Идея была вполне правдоподобной, так как ГГН-ось программируема в период раннего развития<sup>50,51</sup>. Кроме того, нарушение регуляции стрессовых нейросистем является фундаментальной основой аффективных и тревожных расстройств<sup>52-54</sup>, включая ПТСР, которое, как считается, распространено среди потомков. Наконец, были обнаружены интересные данные о низком уровне кортизола и повышенной чувствительности к глюкокортикоидному рецептору (GR) у выживших жертв холокоста и других пострадавших от травм людей с ПТСР; это свидетельствует о том, что опыт травмы может оставить долгосрочные биологические «следы», которые могли бы стать катализаторами длительных адаптаций<sup>55</sup>.

Успехи молекулярной биологии, в том числе понимание взаимодействия генов и окружающей среды и вклада вызванных средой изменений в эпигенетическую регуляцию генов, связанных с ГГН-осью, обеспечили необходимые инструменты для изучения появления длительно сохраняющихся, подверженных преобразованию и, возможно, даже наследуемых изменений в результате воздействия значимых событий, что послужило основой для будущих молекулярных исследований<sup>56-59</sup>.

Исследования, опубликованные в течение следующего десятилетия, показали, что в отсутствие личного травматического опыта потомки выживших жертв холокоста чаще демонстрировали изменения ГГН-оси, связанные с ПТСР:

низкий уровень кортизола и повышенную чувствительность к GR<sup>60-64</sup>. Наблюдение за детьми, родители которых пережили другой травматический опыт, согласовывались с этими выводами. Например, более низкий уровень кортизола наблюдался у взрослых потомков ветеранов войны с диагностированным ПТСР по сравнению с потомками ветеранов войны без ПТСР<sup>65</sup>.

Последующие исследования подтвердили, что материнское и отцовское ПТСР связаны с различным биологическим исходом. Ретроспективный анализ данных циркадного ритма кортизола показал, что более низкий уровень кортизола у взрослых потомков жертв холокоста ассоциируется с материнским, но не отцовским ПТСР<sup>61</sup>. В другом исследовании было обнаружено, что несколько показателей чувствительности к GR имеют принципиальные различия в случае наличия ПТСР у матери и отца<sup>63</sup>. В частности, материнское ПТСР коррелирует с более низким уровнем кортизола в моче, а также большей чувствительностью к GR, измеренной с помощью теста ингибирования лизоцима (lysozyme inhibition test; измерение *in vitro* этой чувствительности в периферической ткани) и дексаметазонавого теста (ДСТ). Влияние материнского и отцовского ПТСР на уровень кортизола в моче и ДСТ показало снижение глюкокортикоидной чувствительности у потомства с отцовским, но не материнским ПТСР.

Изначально предполагалось, что биологические эффекты у потомков являются отражением их собственного опыта как результата взаимодействия с травмированными родителями, которые могут иметь клинические симптомы, быть невнимательными или как-то еще ухудшать процесс воспитания<sup>11,21-25</sup>. Связанные с полом родителя различия в эффектах у потомков аналогичным образом можно рассматривать с той точки зрения, что матери и отцы могут играть различные роли в процессе воспитания и иметь различные особенности поведения. Таким образом, травмированные мать, отец или оба родителя представляют собой ранний внешний фактор, оказывающий влияние на детей. В пользу данной гипотезы свидетельствуют выводы о том, что у потомков жертв холокоста наблюдались более серьезные детские травмы, чем у демографически схожих объектов сравнения, особенно если у одного или обоих родителей был ПТСР<sup>66</sup>. Фактически, низкий уровень кортизола у потомков был связан с сообщениями этих людей об эмоциональном насилии<sup>66</sup>. К тому времени было установлено, что жестокое обращение в раннем детстве само по себе может привести к снижению уровня кортизола<sup>67-71</sup>.

Исследования детей более раннего возраста у матерей, которые сами подвергались насилию, будучи детьми, также выявили влияние на уровень кортизола. В одном исследовании уровень кортизола оказался ниже у детей, чьи матери подвергались в детстве грубому обращению, наряду с наличием у матери биполярного расстройства<sup>72</sup>. Более низкий уровень кортизола и ослабленная реактивность кортизола присутствовали у мальчиков и девочек предподросткового возраста с материнским ПТСР, даже после контроля за травматическими событиями в юности и симптомами психического здоровья<sup>73</sup>. Ослабленная реактивность кортизола на стресс в связи с материнским ПТСР, возникающим в результате межличностного насилия наблюдалась и у детей в возрасте 12–48 месяцев<sup>74</sup>. У младенцев женщин, подвергшихся грубому обращению со стороны матери, также был выявлен более низкий базовый уровень кортизола при обследовании в возрасте 6 месяцев<sup>44</sup>.

Исследователи также изучили и другие маркеры, помимо ГГН-оси. В одном из исследований сообщалось о том, что дети матерей, перенесших в детском возрасте травму, особенно эмоциональное насилие, имели более высокий уровень активации симпатической нервной системы, по сравнению с детьми матерей с меньшим эмоциональным

насилием, что может быть маркером уязвимости к тревоге. Подобный эффект оставался значительным после учета материнского ПТСР, депрессии и детской травмы<sup>45</sup>. В другом исследовании жестокое обращение в раннем детском возрасте, перенесенное матерью, коррелирует с меньшим внутрочерепным объемом у новорожденных, обследованных в течение двух недель после рождения, связанным с различиями в кортикальном сером веществе<sup>75</sup>. Сообщалось, что этот эффект не зависит от некоторых потенциальных искажающих факторов, таких как социально-экономический статус матери, акушерские осложнения, ожирение, недавнее межличностное насилие, раннее послеродовое стрессовое состояние, гестационный возраст при рождении, пол младенца и постнатальный возраст при МРТ-сканировании.

Поскольку исследования рассматривают потомков проспективно, начиная с максимально близкого к их рождению срока, легче идентифицировать относительный вклад предкоитального, внутриутробного и постнатального влияния на потомство<sup>76</sup>. В самом деле, часть проблем ретроспективных исследований при изучении взрослых детей родителей, перенесших травму, заключается в том, что трудно описать происхождение любого наблюдаемого биологического проявления. Такие исследования также должны включать вклад генотипа, потому что он становится все более понятным и поддающимся распознаванию, так как по крайней мере некоторые «запрограммированные» эпигенетические модификации могут быть обусловлены эффектами взаимодействия гена X и окружающей среды<sup>5,7</sup>. В самом деле, такие взаимодействия могут помочь объяснить разнообразие ответов детей на эффекты родительской травмы.

### **Потенциальные механизмы наблюдаемых биологических эффектов у детей, чьи родители подверглись травматическому воздействию**

Первым основополагающим научным подходом к пониманию эффектов у потомков была работа Meaney и соавт.<sup>77,78</sup>, начавшаяся в конце 1980-х годов. Эта группа исследователей первоначально сосредоточилась на долгосрочных последствиях раннего ухода у детенышей крыс, используя модель, в которой матери отделялись от своих новорожденных детенышей в течение нескольких минут каждый день. Во взрослом состоянии у изучаемых крыс регистрировались изменения в уровне базального и стрессового кортикостерона, а также повышенная чувствительность к GR в низкодозовом ДСТ и большее количество GR в гиппокампе<sup>77-79</sup>.

Тем не менее впоследствии выяснилось, что наблюдаемые эффекты у потомства опосредуются не разлукой с матерью или ранним уходом, обеспечиваемым человеком, а скорее поведением матери после воссоединения с ее детенышами, в частности степени вылизывания и ухода за шерстью детеныша. Потомство матерей, которые проявляли меньшее вылизывание и уход за шерстью, по сравнению с большим, демонстрировало четкие нейроэндокринные и поведенческие параметры, которые сохранялись от F1 до F2<sup>80,81</sup>.

Этот явный пример программирования в процессе развития, в котором послеродовые воздействия на детенышей (т. е. изменения в вылизывании матерью и уходе за шерстью) вызывали долгосрочные изменения в поведении и реактивности ГГН-оси, что кажется релевантным по отношению к потомкам родителей, подвергшимся травматическому воздействию<sup>82</sup>. Интересно отметить, что нейроэндокринный фенотип потомков жертв холокоста с материнским ПТСР был более совместим с материнской гиперопекой, нежели с пренебрежением со стороны матери, поскольку было установлено, что низкий уровень кортизола у потомства ассоциируется с чрезмерной защитой<sup>83</sup>. Кроме того, сообщалось о корреляции материнской гиперопеки после стрессо-

вого воздействия с низким соотношением кортизола/дегидроэпиандростерона (ДГЭА) у потомков<sup>84</sup>.

В 2002 г. в одной влиятельной статье было продемонстрировано, что эффекты вылизывания и ухода за шерстью у потомства крыс связаны с эпигенетическим изменением, а именно – метилированием ДНК у промотора гена *GR* (*nr3c1*) в гиппокампе<sup>85,86</sup>. Позднее авторы расширили этот вывод с эпигенетических меток на одном промоторе гена на одном гене до кластерных эпигенетических изменений в промоторах, связанных с транскрипционной активностью в обширных зонах геномной области<sup>87–89</sup>. Было установлено, что эффекты у взрослых напрямую связаны с ранним послеродовым средовым влиянием, особенно изменениями материнского ухода, так как они предотвращались перекрестным воспитанием детенышей крыс матерями с различными поведенческими характеристиками<sup>81,86,90,91</sup>. Устранение эффектов у потомства посредством перекрестного воспитания – хороший пример социальной передачи информации через родительское поведение, а не родительскую ДНК или биологическое наследование. Тем не менее эти данные стали ярким примером того, как ранние экологические факторы и поведение родителей могут влиять на метилирование ДНК потомства, поведение и функцию нейроразвивающей стрессовой реакции более чем в одном поколении.

Трудно переоценить то волнение, которое вызвали результаты, демонстрирующие эпигенетическое изменение в мозге в ответ на вариации в послеродовом материнском уходе. Несмотря на то что эпигенетические механизмы и их центральная роль в развитии были известны с 1940-х годов, в соответствии с первоначальным описанием молекулярных механизмов С. Waddington<sup>92</sup>, данные понятия ранее не применялись в качестве объяснений того, как воздействие окружающей среды (такое как, например, родительское поведение) может перепрограммировать биологию гормона стресса, влияющего на мозг и поведение потомства<sup>93,94</sup>.

Эта изящная серия исследований показала четкую молекулярную связь между материнским поведением и функцией генов потомства, опосредованную эпигенетическими механизмами и имеющую функциональные биологические корреляты в эндокринных и поведенческих эквивалентах, связанных со стрессовой реактивностью<sup>95,96</sup>. В работе Меанеу и соавт. также было ясно, что эпигенетические эффекты могут возникать на разных этапах жизни, потенциально влияя на риск и повышая уязвимость в отношении ответа на хронические травмы, такие как ПТСР, на протяжении всей жизни<sup>82,97–101</sup>.

### Релевантность эпигенетических механизмов межпоколенческим эффектам

Термин «эпигенетика» употребляется в отношении набора потенциально наследуемых изменений в геноме, которые могут быть вызваны внешними (средовыми) факторами. Эти изменения влияют на функционирование геномной ДНК, связанных с ней гистоновых белков и некодирующих РНК, в совокупности составляющих хроматин, не изменяя саму нуклеотидную последовательность ДНК<sup>102–104</sup>.

Из описанных механизмов эпигенетической регуляции метилирование ДНК по цитозину было наилучшим образом охарактеризовано для генома млекопитающих<sup>105,106</sup>. Другие регуляторы хроматина – посттрансляционная модификация гистонов и сопутствующий РНК-сигналинг, изменения структуры нуклеосом более высокого порядка<sup>102</sup>.

Эпигенетические модификации влияют на функционирование гена, изменяя регуляторные элементы, что влияет на действие факторов транскрипции гена<sup>91</sup>. Как правило, метилирование в определенных участках гена – эффективный способ супрессии гена, обеспечивающий молекуляр-

ный механизм возникновения взаимодействий между геном и средой, не зависящий от конкретного генетического маркера или самого гена<sup>107</sup>. Однако вклад генетических воздействий на события, вызванные окружающей средой, недостаточно изучен.

Влияние эпигенетического изменения на функционирование гена определяется спецификой и расположением эпигенетической метки на генах, ее близостью к сайту начала транскрипции и, возможно, к другим важным геномным регуляторным областям<sup>107–112</sup>. Определить местоположение гена, который активирует соответствующие факторы транскрипции, приводящие к фенотипическим изменениям, – задача нетривиальная. В работе Меанеу и соавт. был установлен молекулярный механизм постнатального программирования глюкокортикоидов и определены области в промоторе гена *GR*, которые приводят к длительным изменениям в биологических системах, связанных со стрессовой реакцией у потомства<sup>91,113</sup>.

Последующие исследования основывались на этой информации, изучая 1F экзон промотора, относительно небольшую область гена *GR*<sup>57,114–120</sup>. На самом деле может существовать большое количество других, пока не идентифицированных областей, представляющих интерес для *GR* и других генов.

### Трансляционные исследования, связывающие эпигенетические данные, ассоциированные с материнским уходом, у животных с неблагоприятным детским опытом и эффектами у потомства на людях

Первое задокументированное исследование промотора *GR* на людях показало наличие более высокого уровня метилирования промотора *GR* 1F гиппокампа при посмертной гистологии взрослых жертв суицида с неблагоприятным детским опытом в анамнезе, что сходится с данными исследований на детенышах грызунов, воспитываемых матерями, мало вылизывающими и недостаточно ухаживающими за шерстью детеныша<sup>121,122</sup>.

Результаты, полученные при исследовании тканей мозга людей – жертв жестокого обращения, позволяют предположить, что травмы, полученные в период раннего развития, как и те, что совершаются первичными опекунами, могут влиять на нейробиологические системы развития, связанные с ранней материнской заботой<sup>121</sup>. В соответствии с данным наблюдением, при посмертном исследовании мозговой ткани было обнаружено, что более высокий уровень метилирования промотора *GR* в циркулирующих лейкоцитах здоровых взрослых связано с неадекватным, жестоким и разрушительным воспитанием<sup>123–125</sup>.

Вышеупомянутая работа послужила убедительным обоснованием для изучения метилирования промотора *GR* в мононуклеарных клетках периферической крови у потомков выживших в холокосте. Параллельно с нейроразвивающими наблюдениями результаты этих анализов показали значительное влияние материнского и отцовского ПТСР, отражающееся на метилировании гена *GR*<sup>126</sup>. Влияние заключалось в том, что в отсутствие материнского ПТСР у потомства с отцовским ПТСР наблюдался более высокий уровень метилирования промотора *GR*, тогда как потомство с материнским и отцовским ПТСР показало более низкий уровень метилирования этой промоторной области. Низкое метилирование промотора *GR* 1F было связано с большей чувствительностью к *GR*, что подтверждается большим подавлением кортизола в ДМТ. Кроме того, анализ кластеризации клинических шкал самооценки показал, что материнский и отцовский ПТСР связаны с различными клиническими показателями. Вместе эти данные свидетельствуют о том, что, вероятно, будут существовать различные базовые механизмы для влияния между положе-

ниями на биологию и поведение потомства в зависимости от пола и статуса ПТСР родителей.

Однако некоторые данные, полученные на потомках, не были напрямую связаны с полом родителей и наличием у них ПТСР. В отдельных случаях это было обусловлено малым размером выборки, что затрудняло проведение такого анализа. Например, предварительное исследование, посвященное метилированию интрона 7 *FKBP5* у выживших жертв холокоста и их детей, продемонстрировало изменения на том же сайте в интроне 7, что и у родителей и их детей, пол или статус ПТСР которых не учитывался<sup>127</sup>. Ген *FKBP5* кодирует белок, который функционирует как кошаперон связанного в ядре клетки кортизол-глюкокортикоидного комплекса<sup>128</sup>. Метилирование *FKBP5* у родителей и их детей имело положительную корреляцию. Однако интересно, что она была разнонаправлена (по сравнению с соответствующей контрольной группой): у потомков жертв холокоста наблюдался более низкий уровень метилирования на этом участке по сравнению с демографически подобранной группой контроля, а среди выживших жертв холокоста – более высокий уровень метилирования по сравнению с соответствующей контрольной группой.

Важно отметить, что результат влияния родительского поведения не следует объединять с «унаследованными» эффектами, связанными с биологической вертикальной передачей генов, даже если оба они могут быть связаны с эпигенетическими результатами. Эпигенетические механизмы функционируют на протяжении всей жизни и очень чувствительны к внешним изменениям. В настоящее время показано, что стрессовые переживания, такие как травма у взрослого человека, независимо от того, были ли они первичными или нет, влияют на метилирование гена *GR* в клетках крови<sup>118,119,129,130</sup>.

### **Вклад материнского влияния в пренатальном периоде для потомства посредством фетоплацентарных взаимодействий**

Появляющийся массив литературы демонстрирует большую вероятность того, что эффект воздействия травмы на мать может оказывать влияние на детей посредством фетоплацентарных взаимодействий<sup>131–135</sup>. Эта возможность согласуется с клиническими, нейроэндокринными и эпигенетическими данными, в которых материнское и отцовское ПТСР является предиктором различных психических и биологических последствий у детей<sup>28,126</sup>.

Внутриутробная среда представляет собой особенно важную обстановку для развития<sup>95</sup>, отличающуюся по механизму от постнатального воспитания или семейной среды, благодаря которому материнская травма или стрессовые переживания могут влиять на эпигенетическое программирование ГН-оси эмбриона<sup>136</sup>. ГН-ось плода развивается и функционирует к 22-й неделе беременности, однако она по-прежнему чувствительна к влиянию окружающей среды<sup>137,138</sup>. Плацента питает и защищает плод, «амортизируя» эффекты глюкокортикоидов матери, экспрессируя плацентарную 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа (11 $\beta$ -HSD2) – фермент, превращающий кортизол в неактивный кортизон<sup>139</sup>.

На животных моделях было показано, что пренатальный стресс снижает экспрессию мРНК 11 $\beta$ -HSD2 и 11 $\beta$ -HSD2, связанных с увеличением метилирования 11 $\beta$ -HSD2 в плаценте<sup>140</sup>. Подобные эффекты пренатального стресса могут иметь серьезные последствия воздействия глюкокортикоидов на плод и развитие чувствительных к глюкокортикоидам систем, таких как ГН-ось. Потенциал материнской травмы или стресса для программирования развития плода посредством плацентарных изменений изучался ранее в исследованиях на людях и животных с акцентом на марке-

ры ГН-оси, но в последнее время все больше используется эпигенетическая оценка<sup>141–145</sup>.

Гестационный возраст плода является важным определяющим фактором пренатального воздействия, что свидетельствует о чувствительных к развитию «окнах развития» плода<sup>146,147</sup>. Релевантность стадии гестации при воздействии материнской травмы была подчеркнута в проспективном исследовании младенцев, рожденных от матерей, которые были беременны и эвакуированы из Всемирного торгового центра во время терактов 11 сентября 2001 г.<sup>146</sup>. У детей наблюдался более низкий уровень кортизола в ассоциации с материнским ПТСР, особенно если травма приходилась на III триместр. В течение 9 месяцев уровни утреннего кортизола у матерей были обратно пропорциональны материнским оценкам дистресса у детей и реакции на новизну. Матери, у которых был ПТСР, оценивали своих младенцев как испытывающих больший стресс ко всему новому, чем матери без ПТСР<sup>148</sup>, а дети матерей с ПТСР демонстрировали тревожность и нарушения поведения.

Релевантность пренатальной стадии к воздействиям также была продемонстрирована в двух важных эпидемиологических исследованиях голода в Швеции и Голодной зимы в Нидерландах, которые выявили чрезпоколенческие последствия для здоровья и болезней у детей и внуков<sup>149</sup>. Фенотипические и эпигенетические изменения наблюдались у взрослых, которые находились еще в утробе матери в период Голодной зимы в Нидерландах (1944–1945), но только среди тех, чьи матери были на этапе зачатия и в течение первой половины беременности, но не в III триместре или в раннем послеродовом периоде<sup>150,151</sup>.

В последнее время относительно большое эпигенетическое исследование когорты из жертв Голодной зимы 1944 г. (422 испытуемых и 463 контрольных сиблингов) выявило изменения в метилировании ДНК, специфически связанные с внутриутробным воздействием материнского голода<sup>152</sup>. Среди подвергшихся такому воздействию на раннем сроке гестации были определены дополнительные медиаторы CrG. Интересно, что подверженность голоду во время беременности оказывала биологические и поведенческие эффекты на внуков (например, ожирение)<sup>153</sup>. Этот чрезпоколенческий эффект объясняется тем фактом, что пренатальное воздействие оказывает влияние как на плод, так и на зародышевые клетки плода, тем самым напрямую воздействуя на третье поколение. В недавнем исследовании стресс у бабушек во время беременности был связан с изменениями метилирования в геноме у их детей и внуков<sup>154</sup>. Также были опубликованы исследования матерей с перенесенной до зачатия травмой без конкретного рассмотрения гестационного возраста на момент воздействия. В ряде небольших исследований была выявлена ассоциация пренатальной материнской травмы с метилированием гена *NR3C1* у потомства. Более высокие уровни метилирования *NR3C1* наблюдались в возрасте 10–19 лет у детей матерей, подвергшихся насилию со стороны полового партнера во время беременности, но не до/после нее<sup>155</sup>.

Более высокое метилирование в промоторе гена *NR3C1* наблюдалось также среди новорожденных у матерей в Демократической Республике Конго, подверженных сильному пренатальному стрессу, с сильным эффектом стрессового материнского опыта в связи с войной<sup>156</sup>, и у детей женщин, подвергшихся во время беременности геноциду в Руанде, по сравнению с контрольной группой женщин той же этнической группы и беременных в то же время, но не подвергавшихся геноциду. Среди детей женщин, беременных во время ледяного шторма в Квебеке 1998 г., у тех, чьи матери испытывали объективные трудности, но не субъективный дистресс, обнаруживалось метилирование в генах, связанных с иммунной функцией<sup>157</sup>. Эти данные позволяют предположить, что эпигенетические изменения у потом-

ства связаны с материнской травмой во время беременности.

Учитывая характер полученных данных, согласующихся с повышенными уровнями кортизола, можно сделать вывод, что воздействие на матерей, возникающее во время беременности, приводит к различным изменениям эпигенетического характера, которые наблюдаются у потомства в случаях, когда материнская (или отцовская) травма произошла до зачатия. Могут быть и другие эффекты, а также лежащие в основе этих эффектов механизмы у потомков: это зависит от истории воздействия травмы и/или психических симптомов до беременности.

При исследовании женщин, травмированных до или во время беременности, возникает один вопрос – это степень влияния на детей психологических симптомов или субъективных реакций на неблагоприятное событие? Возможно, внутриутробные сигналы, которые влияют на биологию плода, обусловлены такими симптомами, как тревога, депрессия или перевозбуждение. Несомненно, женщины с детской или пренатальной травмой могут переживать беременность с амбивалентностью или дистрессом<sup>76</sup>. Таким образом, любое негативное влияние на детей может быть опосредовано симптомами психического здоровья матери во время беременности и, безусловно, распространяется на постнатальный период, создавая соответствующую среду. В исследованиях потомков жертв холокоста одно из наиболее значимых наблюдений заключалось в том, что большинство различий в фенотипе потомства были связаны с постоянным психологическим влиянием родителей.

Этот вопрос также можно частично решить, рассматривая исследование влияния тревожных и аффективных расстройств во время беременности в отсутствие воздействия травмы. В одном из исследований влияние пренатальной депрессии у матери на уровне метилирования в промоторной и экзонной 1F-области гена *NR3C1* в пуповинной крови новорожденного выявило влияние триместра: депрессия/тревожность матери в III триместре связана с более высоким уровнем метилирования *NR3C1* на прогнозируемом NGF1-A связывающем сайте<sup>141</sup>. Функционально уровни метилирования были связаны со стрессовыми реакциями, отражающимися на уровне кортизола в слюне новорожденного в 3 месяца, что указывает на связь материнского настроения и реакционной способности ГГН-оси детей посредством эпигенетических процессов и чувствительность к стадии развития плода. Напротив, исследование тревоги, связанной с беременностью, показало, что метилирование на 1F-экзоне *NR3C1* у потомства было обусловлено материнской тревожностью только в течение первых двух триместров<sup>158</sup>.

### **Фетоплацентарные взаимодействия: регулирование по полу ребенка**

Одним из самых удивительных наблюдений в исследовании влияния материнского стресса во время беременности на потомство является то, что пренатальный стресс имеет разные эффекты на детей мужского и женского пола<sup>143,159–161</sup>. На животных моделях пренатального стресса воздействие хронического стресса на плод в утробе матери увеличивало стрессовую реактивность ГГН у детенышей-самцов, но не у самок (например, поведенческая реакция на тест с подвешиванием хвоста)<sup>159,162</sup>. Данные особенности поведения были переданы следующему поколению по мужской линии. Среди мышей, подвергшихся стрессу во время ранних, средних и поздних этапов беременности, у самцов F1 с пренатальным стрессовым воздействием на раннем сроке беременности наблюдались поведенческие показатели стрессовой чувствительности и ангедонии, изменения экспрессии GR и экспрессии кортикотрофина (CRF) и повышенная чувствитель-

ность ГГН-оси, с соответствующим изменением CRF и метилированием гена *nr3c1*<sup>159</sup>.

Важность пола плода или, более конкретно, клеток трофобласта из эмбриона, отражающего пол плода, заключается в том, что они могут избирательно регулировать эпигенетические сигналы в плаценте; это приводит к избирательной передаче сигналов, которая возвращается обратно к потомству<sup>140</sup>. Эти плацентарные различия, связанные с полом, могут обеспечить защиту или уязвимость плода посредством избирательного воздействия гормонов стресса матери. Например, стрессовое воздействие на раннем гестационном сроке приводило к половым различиям в экспрессии и метилировании генов в плаценте, связанных с ростом и транспортом питательных веществ<sup>159</sup>.

Авторы недавнего обзора половых различий в программировании ГГН-оси пришли к выводу о том, что у потомков женского пола, подвергнутых пренатальному стрессовому воздействию, наблюдалась более высокая реактивность ГГН-оси, по сравнению с мужчинами с аналогичным воздействием. Различия наблюдались в экспрессии 11 $\beta$ -HSD-ферментов плаценты, однако пренатальный стресс у людей был связан с изменениями в суточной секреции кортизола у мужчин, не наблюдающимися у женщин<sup>163</sup>. Таким образом, эффекты варьируют у представителей разного вида и пола, в зависимости от измеряемого параметра.

Несмотря на наличие обоснованного предположения о том, что пренатальные материнские воздействия приводят к широкому спектру поведенческих и биологических последствий у потомства, по-прежнему существует потребность в разъяснении различного вклада материнского воздействия, с учетом природы воздействия, времени воздействия во время беременности, пола плода, характера симптомов матери или других потенциально значимых вкладов, таких как питание, воздействие токсинов, факторов доставки, влияния медикаментов, социально-демографических переменных и других потенциальных факторов.

В исследованиях, где также изучается потомство, трудно отличить пренатальное воздействие от послеродовых материнских факторов, но исследования, изучающие потомство в непосредственной близости от момента рождения, могут быть особенно информативными в отношении биологии потомства. Они будут менее информативными в отношении фенотипа потомства, который проявляется позже в его жизни.

Исследования пренатального материнского воздействия не дают полных данных о нескольких других факторах, которые могут иметь последствия у потомков. Особый интерес представляет потенциальный вклад травматизма до периода зачатия у матерей (или отцов) в пренатальное воздействие во внутриутробном периоде. Воздействие травмы в период до зачатия, пренатальный стресс и послеродовое воспитание вряд ли будут независимы у людей, что усложнит возможность сделать выводы о конкретных влияниях на потомство.

### **Межпоколенческие эффекты материнской травмы в период до зачатия**

Заманчиво предполагать, что обнаружение травмы в период до зачатия, особенно возникающей до полового созревания, представляют собой вызванные травмой эпигенетические изменения ооцита, которые поддерживаются на протяжении всего эмбриогенеза и/или восстанавливаются после зачатия, тем самым влияя на плацентарную среду<sup>164</sup>. На данный момент нет исследований, посвященных данному вопросу, на животных или людях. Сложности рассмотрения этого вопроса очевидны, поскольку методологически чрезвычайно сложно отличить эффекты в ооците от эффектов фетоплацентарной среды. Хотя все ооциты женщины существуют на момент ее рождения, они могут быть

подвержены воздействию окружающей среды, особенно в детстве<sup>165</sup>. Ооциты остаются в гаплоидном деметилированном состоянии до полового созревания и поэтому уязвимы к средовым факторам<sup>166</sup>.

Понятие о том, что ооциты могут быть затронуты травмой до зачатия, согласуется с выводами у потомков жертв холокоста в связи с возрастом матери на момент холокоста. Однако это объяснение, несомненно, будет логическим выводом. Было установлено, что материнский возраст на момент холокоста и материнское ПТСР независимо влияют на уровни кортизола в моче и метаболизм кортизола у взрослых детей, причем самые сильные последствия отмечаются у потомков матерей, которые были детьми на момент Второй мировой войны<sup>167</sup>. В неопубликованном исследовании более ранний возраст матери во время холокоста также был связан с более низким уровнем метилирования *FKBP5* интрона 7 у потомства.

Такие данные следует интерпретировать с осторожностью. Что касается воздействий во время Второй мировой войны, включая исследования голода в Нидерландах, трудно, если вообще возможно, точно выяснить, когда начался травматический период. Дисперсия, связанная с отсутствием оценки стресса в предшествующих поколениях, и ее релевантность для любых материнских воздействий неизвестны и создают трудности в установлении механизмов. Однако ограниченные данные, свидетельствующие о связи эпигенетических изменений с возрастом матери на момент воздействия травмы, предполагают потенциальный вклад как внутриутробного влияния, так и, возможно, влияния эпигенетических изменений в гаметах в период до зачатия.

Трудность в анализе вклада различных материнских влияний на потомство не означает, что эпигенетические изменения ооцитов не отражаются на фенотипе потомства: для того чтобы сделать однозначные выводы, необходимы инновационные методы исследования. Тем не менее была продемонстрирована возможность влияния ассоциированных с травмой эпигенетических изменений в зародышевых клетках на фенотип потомства, связанного со сперматозоидами.

Эффекты у потомства могут быть опосредованы, в частности, эпигенетическими изменениями в родительских зародышевых клетках в результате приобретенного ими стрессового воздействия на протяжении всей жизни<sup>3,168-170</sup>. Зародышевые клетки как у женщин, так и у мужчин могут быть подвержены воздействию травмы, но критические периоды для воздействия на ооциты и сперматозоиды могут быть различными. Соответственно, характер эффектов может различаться в ооцитах и сперматозоидах в зависимости от воздействия травмы. Степень, в которой связанные с воздействием изменения в зародышевых клетках аналогичны эпигенетическим изменениям в мозге, – область для дальнейших исследований<sup>171,172</sup>.

### **Эффекты отцовского предкоитального периода и фенотип потомков: доказательство концепции о роли сперматозоидов**

Во все большем количестве источников литературы основное внимание уделяется отцовской передаче посредством сперматозоидов<sup>3,173</sup>. В отличие от ооцитов, образующихся у женщин еще до их до рождения, сперматогенез у мужчин начинается в яичках в период полового созревания и продолжается на протяжении всей жизни<sup>174</sup>. Изучение передачи через сперматозоиды устраняет путаницу, создаваемую влиянием фетоплацентарной среды, факторов доставки и материнской заботы, описанных выше. Кроме того, воздействие стресса на отца в предкоитальный период на любом этапе развития может влиять на гаметы, но, как и у женщин, существуют критические периоды большей уязвимости к агрессивным факторам.

Эпигенетические механизмы, вовлеченные в процесс передачи стрессовых эффектов посредством сперматозоидов, включают в себя метилирование ДНК, окислительное повреждение ДНК сперматозоидов, модификации гистонов и изменения в малой некодирующей РНК<sup>175-179</sup>, включая микро-РНК<sup>180,181</sup>. Изменения в любом из этих свойств в сперматозоидах могут влиять на экспрессию генов и другие биологические процессы в развивающемся эмбрионе и плоде, устанавливая стадию фенотипического изменения потомства<sup>182</sup>. Важно отметить, что в тех случаях, когда такие процессы приводят к модификации метилирования ДНК, процесс передачи будет оставаться косвенным, несмотря на опосредованность зародышевыми клетками. Это связанное с событием изменение в биологии зародышевых клеток, а не оригинальная «травма», создает метилированную метку.

На сегодняшний день нет исследований на людях, которые бы непосредственно изучали чрезпоколенческие эффекты, передающиеся через сперматозоиды. Таким образом, нет данных об эпигенетических изменениях сперматозоидов отцов, подвергавшихся неблагоприятному воздействию, с изучением соответствующих потенциальных изменений в сперме их сыновей. Тем не менее было проведено несколько обсервационных исследований, демонстрирующих, что воздействие средовых факторов: голода, ожирения, курения, алкоголя, токсинов и стресса – на мужчин приводит к поведенческим и биологическим последствиям у потомства<sup>183-187</sup>. Некоторые из этих воздействий также были связаны с изменениями в сперме отцов. Однако убедительные данные, демонстрирующие наследственные эпигенетические изменения, были получены только на животных моделях<sup>179,181</sup>, что подтверждается лучшим пониманием сложных деталей эпигенетических механизмов, связанных с эмбриологией млекопитающих и развитием плода.

Сейчас считается, что некоторые эпигенетические изменения в зародышевых клетках могут выжить при почти полном уничтожении метилирования ДНК, которое происходит до имплантации эмбриона или связано с другими эпигенетическими механизмами<sup>188,189</sup>. Метки метилирования ДНК восстанавливаются после их уничтожения, что позволяет протекать дальнейшему развитию, включая клеточную дифференциацию<sup>190</sup>. Некоторые эмбриональные клетки станут зародышевыми клетками (сперматозоидами и ооцитами). В первичных зародышевых клетках метилирование ДНК снова разрушается и восстанавливается в зависимости от пола передающего родителя<sup>190</sup>. Из-за явления, называемого импринтингом, материнские и отцовские геномы маркируются и перепрограммируются по-разному, а небольшое число областей метилированного ДНК родители могут оставаться интактными<sup>173,189,191</sup>.

Геномные импринтинговые паттерны могут оказывать значительное влияние на эмбриональный фенотип<sup>192,193</sup>. Это обеспечивает по меньшей мере один предполагаемый механизм в дополнение к родительским эффектам передачи индуцированной средой эпигенетической метки из поколения в поколение. Следует, однако, отметить, что точный характер механизмов, связанных с передачей через гаметы, по-прежнему неясен, знания в этой области накапливаются и расширяются, даже несмотря на то, что данные эффекты были продемонстрированы в исследованиях на млекопитающих<sup>194-196</sup>.

Представляет интерес сравнение эффектов отцов, зачавших ребенка во время Голодной зимы в Нидерландах, с эффектами матерей, которые могли бы повлиять на развитие потомства в утробе. Потомство отцов F1, но не матерей F1, подвергшееся воздействию голода в пренатальном периоде, имело более высокие индекс массы тела и показатели ожирения, чем у взрослых<sup>197</sup>. В Швеции ограниченный объем продовольствия повлиял на показатели смертности у

внуков по отцовской линии. Голод у дедушек по отцовской линии повлиял на показатели смертности только у внуков, тогда как ограниченный доступ к питанию (голод) у бабушек по отцовской линии был связан со смертностью внуков. Эти эффекты наблюдались только при ограниченном доступе к пище до наступления полового созревания, поддерживая гипотезу о том, что передача произошла посредством эпигенетического программирования гамет и может быть опосредована X- и Y-хромосомами<sup>181,195</sup>.

Существует несколько наблюдений, свидетельствующих, что воздействие на отцов или даже дедов влияет на потомство через негеномные механизмы передачи. Исследование с тремя поколениями, оценивающее ожирение у мужчин и женщин, продемонстрировало различные факторы риска и защитные факторы, связанные с наличием у дедушек и бабушек и у родителей пищи в период полового созревания<sup>194</sup>. Переедание у дедушек по отцовской линии было связано с повышенным риском развития диабета у внуков, тогда как ограниченная доступность пищи у отцов была связана с защитой от смерти по сердечно-сосудистым причинам у сыновей. Было высказано предположение, что эти изменения были опосредованы связанными с питанием чрезпоколенческими эффектами по мужской линии, включая модификации ДНК и/или гистонов в сперматозоидах. Интересно, что повторный анализ этих данных показал, что жизненные обстоятельства в раннем периоде развития ребенка также были релевантны данным передачи от отца к сыну, но, когда детские факторы у сыновей контролировались в статистических анализах, эффекты передачи через мужскую линию усилились<sup>194</sup>.

Выраженный алкоголизм у отцов также связан с неврологическим и поведенческим дефицитом у детей<sup>198</sup>. Изменения в метилировании ДНК наблюдались в сперматозоидах мужчин с алкогольной или опиоидной зависимостью<sup>199,200</sup>, но изменения у потомства не оценивались. Сообщалось, что курение повышало риск развития детского рака потомков курильщиков-мужчин<sup>187</sup>, и впоследствии было установлено, что риск связан с уменьшением количества сперматозоидов, их подвижности и морфологии, а также поврежденной микро-РНК, митохондрий и белка у родителей-курильщиков<sup>201,202</sup>. Данные британского исследования Avon Longitudinal Study of Parents and Children демонстрируют выявленные эффекты отцовского курения на потомство, но только при курении до полового созревания<sup>195</sup>.

В этих случаях было высказано предположение о том, что изменения окружающей среды внутри семенников / придатков яичек приводят к эпигенетическим изменениям в развитии или созревании сперматозоидов, которые затем переносятся на ооцит при оплодотворении, влияя на экспрессию генов на раннем этапе развития эмбриона либо модулируя ДНК метилтрансферазы или гистоновые регуляторы.

В отсутствие исследований, изучающих последствия травмы через мужскую зародышевую линию у людей, приведенные выше результаты показывают, что широкий диапазон средовых воздействий, а не только воздействие экстремальной травмы, может иметь биологические и поведенческие последствия, сохраняющиеся в одном или нескольких поколениях. Будущие исследования, изучающие поведенческие и эпигенетические последствия на сперматозоидах у мужчин в аспекте до- и послепубертатного воздействия травмы и их потомков, смогут прояснить данный вопрос.

### Исследования меж- и чрезпоколенческого стресса у самцов грызунов

Исследования возможной передачи последствий стресса между поколениями через эпигенетические метки в сперматозоидах были проведены на грызунах. Они включали

воздействия стрессовых и неблагоприятных социальных событий на разных стадиях развития до момента зачатия<sup>149,175,176,179,181,203,204</sup>. Такие исследования дали весьма убедительные данные, свидетельствующие о том, что воздействие экстремального стресса у мужчин может повлиять на мозг, поведение и сперматозоиды в следующем поколении<sup>176,179</sup>.

В одном исследовании самцы мышей были подвергнуты воздействию страха в возрасте двух месяцев (после полового созревания, но еще не взрослые) при помощи одоранта. Одорант ацетофенон в сочетании с электрическим шоком приводил к поведенческой чувствительности у мышей, испытывающих страх, а также изменениям метилирования ДНК в головном мозге и сперматозоидах рецептора M71, чувствительного к ацетофенону. Наблюдался также увеличенный размер в M71-специфических клубочках обонятельного эпителия и луковице<sup>175</sup>. Потомство (F1) от F0 самцов, подвергшихся влиянию одоранта, скрещенных с интактными самками, также показало сходные изменения в мозге и сперме. Когда самцы F1 были спарены, изменения в мозге сохранялись у потомства F2, демонстрируя сохранение эффекта через два поколения.

Для имплантации сперматозоидов интактной самке применяли экстракорпоральное оплодотворение. Это привело к аналогичным поведенческим и биологическим результатам у F1, что также указывает на биологическое наследование посредством сперматозоидов. Исследование экстракорпорального оплодотворения позволило соотнести наблюдаемые изменения со сперматозоидами, а не, к примеру, материнскими реакциями на поведение отца во время спаривания или другими потенциальными факторами. Чтобы еще более тщательно устранить любой материнский вклад в эффекты потомства, было проведено исследование с перекрестным воспитанием, которое подтвердило отсутствие материнского воздействия на наблюдаемый фенотип потомства.

Эта серия исследований дает четкую демонстрацию эпигенетически опосредованного чрезпоколенческого биологического наследования посредством сперматозоидов поведенческого признака и соответствующих нейроанатомических изменений мозга, сохраняющихся в течение двух поколений.

Подобное наблюдение отцовских эффектов между поколениями возникло из другой парадигмы, в которой две группы самцов мышей подвергались воздействию широкого спектра стрессогенных факторов в течение 42 дней в период полового созревания или взрослой жизни<sup>179</sup>. Эти мыши (F0) продемонстрировали поведенческие изменения в ответ на стрессогенный фактор, а также изменения в нескольких специфических микро-РНК сперматозоидов. Самцов скрещивали с интактными самками и получали потомство с притупленной чувствительностью ГН-оси и изменения транскрипции генов *GR* в паравентрикулярном ядре<sup>179</sup>.

Эти данные подтвердили, что раннее или позднее воздействие на жизнь у мышей-самцов может влиять на микро-РНК зародышевых клеток и такого воздействия достаточно, чтобы привести к формированию аналогичного фенотипа в последующем поколении, что снова подтверждает концепцию передачи посредством сперматозоидов на независимых животных моделях. Это исследование примечательно для изучения как самцов, так и самок F1. Однако были отмечены значительные различия при оценке эндокринных и поведенческих параметров, не было зависимости между полом и отцовским стрессом у потомков родителей, подвергшихся воздействию на стадии полового созревания или зрелости.

Независимая исследовательская группа также продемонстрировала, что небольшие некодирующие РНК (snRNAs), распространенные в сперматозоидах, могут



опосредовать наследование приобретенных в среде признаков или фенотипов у мышей<sup>176</sup>. В частности, стресс в период раннего развития, моделируемый непредсказуемым отделением от матери и материнским стрессом, привел к депрессивным паттернам поведения на воздействие новой среды и изменениям *sncRNAs* в сперматозоидах у F1. F0, подвергнутый нескольким непредсказуемым стрессогенным факторам и отделению от матери, демонстрировал изменения, которые можно было наблюдать в течение двух поколений<sup>176</sup>. Когда измененные микро-РНК сперматозоидов самцов, подвергнутых влиянию стресса, вводились в оплодотворенные ооциты дикого типа, сопоставимые поведенческие, метаболические и молекулярные результаты наблюдались у потомства F2, что указывало на передачу эпигенетических меток. Кроме того, F3-потомство этих животных продолжало демонстрировать фенотипические различия, свидетельствующие о сохранении последствий стресса, передающихся через сперматозоиды.

Другое исследование также показало, что качественное улучшение обстановки после воздействия стресса в F0 может изменить и даже предотвратить некоторые последствия<sup>205</sup>. Раннее отделение от матери приводило к уменьшению метилирования ДНК *nr3c1* в клетках гиппокампа и сперматозоидах, а также к ослабленному копинг-поведению. Но при улучшениях в окружающей обстановке в отношении переучивания к вскармливанию не материнским молоком до наступления взрослой жизни поведенческие эффекты и метилирование больше не наблюдались в F0 или F1. Эти данные показывают, что вызванные стрессом изменения в зародышевых клетках не являются неизменными и могут меняться при альтернативных переменах в обстановке, которые направлены на стимулирование пластичности. Именно по этой причине экологические эффекты, которые передаются через поколения, не обязательно будут являться предикторами негативных последствий для поколений, что создает проблемы для их интерпретации.

Кроме того, не все стрессогенные факторы влияют на сперматозоиды в межпоколенческом отношении. Например, в модели стресса социального поражения и у самцов, и у самок в F1 наблюдались изменения поведения, но у самцов F1 был более широкий диапазон патологических поведенческих реакций<sup>204</sup>. Однако эти результаты не наблюдались при выведении потомства путем оплодотворения *in vitro*, подразумевая большее поведенческое влияние, чем эпигенетическое воздействие на клетки.

Таким образом, данные концентрируются вокруг проблемы роли эпигенетических механизмов. Однако существует огромное разнообразие в эффектах и возможностях модификации даже мощных влияний некодирующих РНК, хроматина и метилирования ДНК. Будущие исследования могут определить более точный характер стрессогенных факторов и их чувствительность к изменениям посредством целенаправленных воздействий на среду с целью повышения устойчивости<sup>175,206,207</sup>.

## Выводы и перспективные направления

Научные исследования быстро идентифицируют эпигенетические механизмы, чтобы объяснить, как воздействие окружающей среды может привести к устойчивому изменению функционирования ДНК, которое может быть передано будущим поколениям. В данном обзоре рассматривались две крупные категории эффектов у потомства, наиболее вероятно опосредуемые эпигенетическими механизмами. Первые включают в себя адаптации потомков к воздействию на них внешних факторов в раннем возрасте или даже внутриутробно. Эти изменения, скорее всего, будут опосредованы в основном симптомами, связанными с материнской травмой, но важными могут оказаться несколько факторов, включая отцовские эффекты, связанные с трав-

мой. Второе – это последствия родительской травмы в период до зачатия детей, которые остаются в зародышевых клетках и после зачатия, влияя на развитие потомства в матке и последующий постнатальный фенотип.

В обоих случаях передача является результатом эффектов родительского воздействия. В отношении потомства, рожденного двумя пережившими травмы родителями, эти два способа эпигенетических влияний, вероятно, будут взаимодействовать, и в действительности очень сложно отдельно рассматривать различные влияния на окончательный фенотип потомства, не говоря уже о тех, которые были связаны с собственным негативным опытом у потомства в детстве, юности и взрослой жизни.

Эпигенетические механизмы были предпочтительнее генетического обоснования (или взаимодействий между генами и окружающей средой) межпоколенческих эффектов, отчасти из-за их возможности объяснить фенотипические различия в потомстве, связанные с воздействием материнской и отцовской травмы. В отношении человека в настоящее время научные данные говорят о некоторых зарегистрированных нейроэндокринных и эпигенетических изменениях, связанных с травматическим воздействием на мать и отца и ПТСР, однако исследования еще не окончательно продемонстрировали эпигенетическую передачу травматических эффектов на людей.

Тем не менее результаты на животных моделях, предполагающие эпигенетические механизмы при передаче стрессовых эффектов через зародышевые клетки, вызывают энтузиазм в отношении возможности наличия подобных механизмов у людей. Доказательства существования этих механизмов требуют проспективных и продольных исследований, включающих изучение нескольких поколений. Параллельные исследования на животных позволяют более точно разъяснить эффекты конкретных опытов и механизмов с помощью использования оплодотворения *in vitro* и перекрестных исследований.

Исследования эпигенетического наследования эффектов травмы сталкиваются со многими научными и методологическими сложностями, не говоря уже о концептуальных вопросах, касающихся интерпретации передаваемых эффектов. В этом обзоре не рассматривается вклад генетических факторов в эпигенетические изменения, связанные с травмой, но в будущих исследованиях следует учесть как генетические, так и средовые факторы, усиливающие или смягчающие эффекты у потомства.

Другие области для будущих исследований касаются значимости возраста или стадии развития, в момент которых произошла травма, связанная с последствиями у потомства, а также представлений о том, что дети мужского и женского пола могут быть по-разному затронуты материнской и отцовской травмой. Кроме того, существует ограниченное число данных о возможном обращении межпоколенческих эффектов и роли его в формировании устойчивости<sup>205</sup>.

В настоящее время не совсем ясно значение межпоколенческой передачи травматических эффектов для потомства. Можно утверждать, что эта передача будет индикатором повышенной уязвимости. С другой стороны, эта передача может увеличить адаптационную способность потомства за счет биологической подготовки к неблагоприятным обстоятельствам, подобным тем, с которыми столкнулся родитель. В конечном счете, потенциальная польза и возможная устойчивость признака, вызванного влиянием среды и переданного потомству, будут зависеть от окружающей обстановки, в которой будет находиться потомок.

В настоящем обзоре освещается ряд сложностей, влияющих на возможность сделать вывод о механизмах, лежащих в основе межпоколенческой и чрезпоколенческой переда-

чи. Не вызывает сомнений, что люди страдают от последствий воздействия травмы в предыдущих поколениях. Утверждение о том, что эффект действительно является чрезпоколенческим, требует исключения прямого воздействия потомства как причинного механизма. Таким образом, в отношении женского пола: признаки должны наблюдаться у женщин F3, чтобы считаться чрезпоколенческими, потому что дети женщины F1 подвергались стрессу во время беременности через внутриутробную среду. Это может, в свою очередь, влиять на программирование зародышевой линии плода F1, которое наблюдалось бы у ее детей F2. Только родившееся материнское F3-потомство не было бы непосредственно подвержено стрессовому фактору. У мужчин на F1 можно влиять через зародышевую линию отца F0, подвергнутого стрессу, но, поскольку сперматозоиды у плода не образуются (как яйцеклетка у женщины), передача признаков травмы к F2 будет считаться уже чрезпоколенческой.

Эти руководящие принципы следует иметь в виду при проведении исследований эффектов травмы потомства во втором и последующих поколениях. Концепция межпоколенческой передачи вызвала большой резонанс среди людей, которые чувствуют себя пострадавшими от опыта своих родителей. Концепция также поддерживается сообществами, которые пострадали от значительного травматического опыта через несколько поколений. То, что существует потенциальное биологическое или молекулярное отображение межпоколенческих эффектов, похоже, подтверждает достоверность опыта людей, которые ощущают, что несут в себе последствия трудностей своих родителей, даже если концепция может подразумевать наличие у них повреждений, нарушений или постоянное нахождение в неблагоприятных условиях. Также важно подчеркнуть отсутствие постоянства эффектов при изменении обстановки.

Дальнейшие исследования в этой области, вероятно, покажут, что эпигенетические изменения являются отражением воздействия окружающей среды и, следовательно, по определению податливы. Даже потенциально наследуемые изменения могут быть модифицированы из-за средовых влияний. Роль генетики в опосредовании индуцированных средой эпигенетических эффектов остается важным потенциальным полем для исследований.

Принцип эпигенетической пластичности подразумевает, что изменения в эпигеноме могут быть «переустановлены», когда агрессивные средовые факторы больше не будут присутствовать или когда изменения достаточно для решения проблемы новым путем.

Способность гибко реагировать на внешние стимулы, адаптивные в своей основе, является основой жизнеспособности человека.

#### Благодарность

Авторы хотели бы поблагодарить L.M. Bierer и M.J. Meapey за их комментарии и очень тщательный обзор данной статьи, а также A. Ropes за помощь в подготовке рукописи.

#### Библиография

- Chan JC, Nugent BM, Bale TL. Parental advisory: maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment. *Biol Psychiatry* 2018;83:886-94.
- Clarke HJ, Vieux KF. Epigenetic inheritance through the female germline: the known, the unknown, and the possible. *Semin Cell Dev Biol* 2015;43:106-16.
- Bohacek J, Mansuy IM. Molecular insights into transgenerational nongenetic inheritance of acquired behaviours. *Nat Rev Genet* 2015;16:641-52.
- Ly L, Chan D, Trasler JM. Developmental windows of susceptibility for epigenetic inheritance through the male germline. *Semin Cell Dev Biol* 2015;43:96-105.

- Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting: the emergence of an epigenetic paradigm. *Nat Rev Genet* 2011;12:565-75.
- Rando OJ. Intergenerational transfer of epigenetic information in sperm. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2016;6.
- Yehuda R, Lehrner A, Bierer LM. The public reception of putative epigenetic mechanisms in the transgenerational effects of trauma. Submitted for publication.
- Rakoff V. A long term effect of the concentration camp experience. *Viewpoints* 1966;1:17-22.
- Sigal JJ, Weinfeld M. Trauma and rebirth: intergenerational effects of the Holocaust. New York: Praeger, 1989.
- Yehuda R, Giller E. Comments on the lack of integration between the Holocaust and PTSD literatures. *PTSD Research Quarterly* 1994;5:5-7.
- Kellerman NP. Psychopathology in children of Holocaust survivors: a review of the research literature. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2001;38:36.
- Solkoff N. Children of survivors of the Nazi Holocaust: a critical review of the literature. *Am J Orthopsychiatry* 1992;62:342.
- Van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Sagi-Schwartz A. Are children of Holocaust survivors less well-adapted? A meta-analytic investigation of secondary traumatization. *J Trauma Stress* 2003;16:459-69.
- Ancharoff MRM, Munroe J, Fisher L. The legacy of combat trauma: clinical implications of intergenerational transmission. In: Danieli Y (ed). *International handbook of multigenerational legacies of trauma*. Boston: Springer, 1998:257-76.
- Harkness L. Transgenerational transmission of war-related trauma. In: Wilson JP, Raphael B (eds). *International handbook of traumatic stress syndromes*. Boston: Springer, 1993:635-43.
- Rosenheck R, Nathan P. Secondary traumatization in children of Vietnam veterans. *Hosp Community Psychiatry* 1985;36:538-9.
- Figley CR. Catastrophes: an overview of family reactions. In: Figley CR, McCubbin HI (eds). New York: Brunner/Mazel, 1983:3-20.
- Barocas HA, Barocas CB. Separation-individuation conflicts in children of holocaust survivors. *J Contemp Psychother* 1980;11:6-14.
- Kestenberg JS. Psychoanalyses of children of survivors from the holocaust: case presentations and assessment. *J Am Psychoanal Assoc* 1980;28:775-804.
- Schwartz S, Dohrenwend BP, Levav I. Nongenetic familial transmission of psychiatric disorders? Evidence from children of Holocaust survivors. *J Health Soc Behav* 1994;35:385-402.
- Danieli Y. *International handbook of multigenerational legacies of trauma*. New York: Plenum, 1998.
- Bar-On D, Eland J, Kleber RJ et al. Multigenerational perspectives on coping with the Holocaust experience: an attachment perspective for understanding the developmental sequelae of trauma across generations. *Int J Behav Dev* 1998;22:315-38.
- Abrams MS. Intergenerational transmission of trauma: recent contributions from the literature of family systems approaches to treatment. *Am J Psychother* 1999;53:225.
- Schechter DS, Zygumnt A, Coates SW et al. Caregiver traumatization adversely impacts young children's mental representations on the MacArthur Story Stem Battery. *Attach Hum Dev* 2007;9:187-205.
- Solomon Z, Kotler M, Mikulincer M. Combat-related posttraumatic stress disorder among second-generation Holocaust survivors: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 1988;145:865-8.
- Yehuda R, Schmeidler J, Wainberg M et al. Vulnerability to posttraumatic stress disorder in adult offspring of Holocaust survivors. *Am J Psychiatry* 1998;155:1163-71.
- Yehuda R, Schmeidler J, Giller EL et al. Relationship between posttraumatic stress disorder characteristics of Holocaust survivors and their adult offspring. *Am J Psychiatry* 1998;155:841-3.
- Yehuda R, Bell A, Bierer LM et al. Maternal, not paternal, PTSD is related to increased risk for PTSD in offspring of Holocaust survivors. *J Psychiatr Res* 2008;42:1104-11.
- O'Toole BI, Burton MJ, Rothwell A et al. Intergenerational transmission of post-traumatic stress disorder in Australian Vietnam veterans' families. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:363-72.
- Evans-Campbell T. Historical trauma in American Indian/Native Alaska communities: a multilevel framework for exploring impacts on individuals, families, and communities. *J Interpers Violence* 2008;23:316-38.
- Gone JP. Redressing First Nations historical trauma: theorizing mechanisms for indigenous culture as mental health treatment. *Transcult Psychiatry* 2013;50:683-706.

32. Eyerman R. Cultural trauma: slavery and the formation of African American identity. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
33. DeGruy J. Post traumatic slave syndrome: America's legacy of enduring injury and healing. Baltimore: Uptone, 2005.
34. Raphael B, Swan P, Martinek N. Intergenerational aspects of trauma for Australian Aboriginal people. In: Danieli Y (ed). International handbook of multigenerational legacies of trauma. Boston: Springer, 1998:327-39.
35. Pihama L, Reynolds P, Smith C et al. Positioning historical trauma theory within Aotearoa New Zealand. *AlterNative* 2014;10:248-62.
36. Field NP, Muong S, Sochanvimean V. Parental styles in the intergenerational transmission of trauma stemming from the Khmer Rouge regime in Cambodia. *Am J Orthopsychiatry* 2013;83:483-94.
37. Münyas B. Genocide in the minds of Cambodian youth: transmitting (hi)-stories of genocide to second and third generations in Cambodia. *J Genocide Res* 2008;10:413-39.
38. Azarian-Ceccato N. Reverberations of the Armenian genocide: narrative's intergenerational transmission and the task of not forgetting. *Narrat Inq* 2010;20:106-23.
39. Karenian H, Livaditis M, Karenian S et al. Collective trauma transmission and traumatic reactions among descendants of Armenian refugees. *Int J Soc Psychiatry* 2011;57:327-37.
40. Roth M, Neuner F, Elbert T. Transgenerational consequences of PTSD: risk factors for the mental health of children whose mothers have been exposed to the Rwandan genocide. *Int J Ment Health Syst* 2014;8:12.
41. Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A et al. The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. *World J Biol Psychiatry* 2014;15:334-45.
42. Barron IG, Abdallah G. Intergenerational trauma in the occupied Palestinian territories: effect on children and promotion of healing. *J Child Adolesc Trauma* 2015;8:103-10.
43. Svob C, Brown NR, Takšić V et al. Intergenerational transmission of historical memories and social-distance attitudes in post-war second-generation Croatians. *Mem Cognit* 2016;44:846-55.
44. Brand SR, Brennan PA, Newport DJ et al. The impact of maternal childhood abuse on maternal and infant HPA axis function in the postpartum period. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:686-93.
45. Jovanovic T, Smith A, Kamkwalala A et al. Physiological markers of anxiety are increased in children of abused mothers. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:844-52.
46. Juul SH, Hendrix C, Robinson B et al. Maternal early-life trauma and affective parenting style: the mediating role of HPA-axis function. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:17-23.
47. Myhre MC, Dyb GA, Wentzel-Larsen T et al. Maternal childhood abuse predicts externalizing behaviour in toddlers: a prospective cohort study. *Scand J Publ Health* 2014;42:263-9.
48. Yehuda R. Biological factors associated with susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 1999;44:34-9.
49. Yehuda R, McFarlane AC. Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. *Am J Psychiatry* 1995;152:1705-13.
50. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental 'programming' and the risk of affective dysfunction. *Prog Brain Res* 2007;167:17-34.
51. Matthews SG. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:373-80.
52. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:192.
53. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:169-91.
54. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13-25.
55. Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K et al. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:982-6.
56. McGowan PO. Epigenomic mechanisms of early adversity and HPA dysfunction: considerations for PTSD research. *Front Psychiatry* 2013;4:110.
57. Palma-Gudiel H, Cordova-Palamera A, Leza JC et al. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:520-35.
58. Yehuda R, Koenen KC, Galea S et al. The role of genes in defining a molecular biology of PTSD. *Dis Markers* 2011;30:67-76.
59. Zannas AS, Provencal N, Binder EB. Epigenetics of posttraumatic stress disorder: current evidence, challenges, and future directions. *Biol Psychiatry* 2015;78:327-35.
60. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Cortisol levels in adult offspring of Holocaust survivors: relation to PTSD symptom severity in the parent and child. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:171-80.
61. Yehuda R, Teicher MH, Seckl JR et al. Parental posttraumatic stress disorder as a vulnerability factor for low cortisol trait in offspring of holocaust survivors. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1040-8.
62. Yehuda R, Blair W, Labinsky E et al. Effects of parental PTSD on the cortisol response to dexamethasone administration in their adult offspring. *Am J Psychiatry* 2007;164:163-6.
63. Lehrner A, Bierer LM, Passarelli V et al. Maternal PTSD associates with greater glucocorticoid sensitivity in offspring of Holocaust survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2014;40:213-20.
64. Yehuda R, Bierer LM, Schmeidler J et al. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *Am J Psychiatry* 2000;157:1252-9.
65. Yahyavi ST, Zarghami M, Naghshvar F et al. Relationship of cortisol, norepinephrine, and epinephrine levels with war-induced posttraumatic stress disorder in fathers and their offspring. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37:93-8.
66. Yehuda R, Halligan SL, Grossman R. Childhood trauma and risk for PTSD: relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD, and cortisol excretion. *Dev Psychopathol* 2001;13:733-53.
67. Heim C, Newport DJ, Bonsall R et al. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry* 2001;158:575-81.
68. Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR et al. Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol Psychiatry* 2007;62:1080-7.
69. Heim C, Ehler U, Hanker JP et al. Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med* 1998;60:309-18.
70. King JA, Mandansky D, King S et al. Early sexual abuse and low cortisol. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:71-4.
71. Trickett PK, Noll JG, Susman EJ et al. Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol* 2010;22:165-75.
72. Schreuder MM, Vinkers CH, Mesman E et al. Childhood trauma and HPA axis functionality in offspring of bipolar parents. *Psychoneuroendocrinology* 2016;74:316-23.
73. Danielson CK, Hankin BL, Badanes LS. Youth offspring of mothers with posttraumatic stress disorder have altered stress reactivity in response to a laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology* 2015;53:170-8.
74. Cordero MI, Moser DA, Manini A et al. Effects of interpersonal violence-related post-traumatic stress disorder (PTSD) on mother and child diurnal cortisol rhythm and cortisol reactivity to a laboratory stressor involving separation. *Horm Behav* 2017;90:15-24.
75. Moog NK, Entringer S, Rasmussen JM et al. Intergenerational effect of maternal exposure to childhood maltreatment on newborn brain anatomy. *Biol Psychiatry* 2018;83:120-7.
76. Yehuda R, Meaney MJ. Relevance of psychological symptoms in pregnancy to intergenerational effects of preconception trauma. *Biol Psychiatry* 2018;83:94-6.
77. Meaney MJ, Aitken DH, Bodnoff SR et al. The effects of postnatal handling on the development of the glucocorticoid receptor systems and stress recovery in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9:731-4.
78. Meaney MJ, Aitken DH, Bodnoff SR et al. Early postnatal handling alters glucocorticoid receptor concentrations in selected brain regions. *Behav Neurosci* 1985;99:765-70.
79. Meaney MJ, Aitken DH, van Berkel C et al. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science* 1988;239:766-8.
80. Francis D, Diorio J, Liu D et al. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999;286:1155-8.
81. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997;277:1659-62.
82. Yehuda R, Bierer LM. The relevance of epigenetics to PTSD: implications for the DSM-V. *J Trauma Stress* 2009;22:427-34.

83. Yehuda R, Bierer LM. Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk. *Prog Brain Res* 2008;167:121-35.
84. Ullmann E, Licinio J, Barthel A et al. Persistent LHPA activation in German individuals raised in an overprotective parental behavior. *Sci Rep* 2017;7:2778.
85. Weaver IC, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocr Res* 2002;28:699.
86. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847-54.
87. McGowan PO, Suderman M, Sasaki A et al. Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PLoS One* 2011;6:e14739.
88. Weaver IC, Hellstrom IC, Brown SE et al. The methylated-DNA binding protein MBD2 enhances NGFI-A (egr-1)-mediated transcriptional activation of the glucocorticoid receptor. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369:1652.
89. Suderman M, McGowan PO, Sasaki A et al. Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:17266-72.
90. Champagne F, Meaney MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res* 2001;133:287-302.
91. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:103-23.
92. Waddington CH. The epigenotype. *Int J Epidemiol* 2012;41:10-3.
93. Kappeler L, Meaney MJ. Epigenetics and parental effects. *BioEssays* 2010;32:818-27.
94. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci* 2005;28:456-63.
95. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid "programming" and PTSD risk. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:351-78.
96. Weaver IC. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. *Nature versus nurture: let's call the whole thing off.* *Epigenetics* 2007;2:22-8.
97. Bagot RC, Meaney MJ. Epigenetics and the biological basis of gene x environment interactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:752-71.
98. Dudley KJ, Li X, Kobor MS et al. Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1544-51.
99. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene x environment interactions. *Neuron* 2015;86:1343-57.
100. Kofink D, Boks MP, Timmers HT et al. Epigenetic dynamics in psychiatric disorders: environmental programming of neurodevelopmental processes. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:831-45.
101. Matosin N, Halldorsdottir T, Binder EB. Understanding the molecular mechanisms underpinning gene by environment interactions in psychiatric disorders: the FKBP5 model. *Biol Psychiatry* 2018;83:821-30.
102. Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states. *Science* 2010;330:612-6.
103. D'Urso A, Brickner JH. Epigenetic transcriptional memory. *Curr Genet* 2017;63:435-9.
104. Zannas AS, Chrousos GP. Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan. *Mol Psychiatry* 2017;22:640-6.
105. Novik KL, Nimmrich I, Genc B et al. Epigenomics: genome-wide study of methylation phenomena. *Curr Issues Mol Biol* 2002;4:111-28.
106. Du J, Johnson LM, Jacobsen SE et al. DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015;16:519-32.
107. Meaney MJ, Ferguson-Smith A. Epigenomic regulation of the neural transcriptome: the meaning of the marks. *Nat Neurosci* 2010;13:1313-8.
108. Deaton AM, Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev* 2011;25:1010-22.
109. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet* 2012;13:484-92.
110. Zhang Z, Liu J, Kaur M et al. Characterization of DNA methylation and its association with other biological systems in lymphoblastoid cell lines. *Genomics* 2012;99:209-19.
111. Jones PA. The DNA methylation paradox. *Trends Genet* 1999;15:34-7.
112. Provencal N, Binder EB. The neurobiological effects of stress as contributors to psychiatric disorders: focus on epigenetics. *Curr Opin Neurobiol* 2015;30:31-7.
113. Roth TL, Sweatt JD. Regulation of chromatin structure in memory formation. *Curr Opin Neurobiol* 2009;19:336-42.
114. Argentieri MA, Nagarajan S, Seddighzadeh B et al. Epigenetic pathways in human disease: the impact of DNA methylation on stress-related pathogenesis and current challenges in biomarker development. *EBioMedicine* 2017;18:327-50.
115. Daskalakis NP, Yehuda R. Site-specific methylation changes in the glucocorticoid receptor exon 1F promoter in relation to life adversity: systematic review of contributing factors. *Front Neurosci* 2014;8:369.
116. Turecki G, Meaney MJ. Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biol Psychiatry* 2016;79:87-96.
117. Castro-Vale I, van Rossum EF, Machado JC et al. Genetics of glucocorticoid regulation and posttraumatic stress disorder – What do we know? *Neurosci Biobehav Rev* 2016;63:143-57.
118. Labonte B, Azoulay N, Yerko V et al. Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. *Transl Psychiatry* 2014;4:e368.
119. McNerney MW, Sheng T, Nechvatal JM et al. Integration of neural and epigenetic contributions to posttraumatic stress symptoms: the role of hippocampal volume and glucocorticoid receptor gene methylation. *PLoS One* 2018;13:e0192222.
120. van Zuiden M, Geuze E, Willems HL et al. Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: a prospective study. *Biol Psychiatry* 2012;71:309-16.
121. McGowan PO, Sasaki A, D'alessio AC et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12:342-8.
122. Labonte B, Yerko V, Gross J et al. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biol Psychiatry* 2012;72:41-8.
123. Tyrka AR, Price LH, Marsit C et al. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS One* 2012;7:e30148.
124. Tyrka AR, Parade SH, Eslinger NM et al. Methylation of exons 1D, 1F, and 1H of the glucocorticoid receptor gene promoter and exposure to adversity in preschool-aged children. *Dev Psychopathol* 2015;27:577-85.
125. Tyrka AR, Parade SH, Welch ES et al. Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders. *Transl Psychiatry* 2016;6:e848.
126. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A et al. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry* 2014;171:872-80.
127. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM et al. Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biol Psychiatry* 2016;80:372-80.
128. Klengel T, Binder EB. FKBP5 allele-specific epigenetic modification in gene by environment interaction. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:244-6.
129. Schur RR, Boks MP, Rutten BPF et al. Longitudinal changes in glucocorticoid receptor exon 1F methylation and psychopathology after military deployment. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1181.
130. Yehuda R, Flory JD, Bierer LM et al. Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2015;77:356-64.
131. Buss C, Entringer S, Moog NK et al. Intergenerational transmission of maternal childhood maltreatment exposure: implications for fetal brain development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:373-82.
132. Choi KW, Sikkema KJ. Childhood maltreatment and perinatal mood and anxiety disorders: a systematic review. *Trauma Violence Abuse* 2016;17:427-53.
133. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:5.
134. Moog NK, Buss C, Entringer S et al. Maternal exposure to childhood trauma is associated during pregnancy with placental-fetal stress physiology. *Biol Psychiatry* 2016;79:831-9.

135. Nemoda Z, Szyf M. Epigenetic alterations and prenatal maternal depression. *Birth Defects Res* 2017;109:888-97.
136. Sosnowski DW, Booth C, York TP et al. Maternal prenatal stress and infant DNA methylation: a systematic review. *Dev Psychobiol* 2018;60:127-39.
137. Challis JR, Sloboda D, Matthews SG et al. The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185:135-44.
138. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:136-49.
139. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1-11.
140. Nugent BM, Bale TL. The omniscient placenta: metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. *Front Neuroendocrinol* 2015;39:28-37.
141. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008;3:97-106.
142. Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;48:70-91.
143. O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal origins of mental health: the developmental origins of health and disease hypothesis. *Am J Psychiatry* 2017;174:319-28.
144. Provencal N, Binder EB. The effects of early life stress on the epigenome: from the womb to adulthood and even before. *Exp Neurol* 2015;268:10-20.
145. Reynolds RM, Jacobsen GH, Drake AJ. What is the evidence in humans that DNA methylation changes link events in utero and later life disease? *Clin Endocrinol* 2013;78:814-22.
146. Yehuda R, Engel SM, Brand SR et al. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4115-8.
147. Glover V, O'Connor T, O'Donnell K. Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:17-22.
148. Brand SR, Engel SM, Canfield RL et al. The effect of maternal PTSD following in utero trauma exposure on behavior and temperament in the 9-month-old infant. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:454-8.
149. Bale TL. Lifetime stress experience: transgenerational epigenetics and germ cell programming. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:297.
150. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17046-9.
151. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-53.
152. Tobi EW, Sliker RC, Luijk R et al. DNA methylation as a mediator of the association between prenatal adversity and risk factors for metabolic disease in adulthood. *Sci Adv* 2018;4.
153. Painter RC, Osmond C, Gluckman P et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG* 2008;115:1243-9.
154. Serpeloni F, Radtke K, de Assis SG et al. Grandmaternal stress during pregnancy and DNA methylation of the third generation: an epigenome-wide association study. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1202.
155. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM et al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatry* 2011;1:e21.
156. Mulligan C, D'Errico N, Stees J et al. Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics* 2012;7:853-7.
157. Cao-Lei L, Massart R, Suderman MJ et al. DNA methylation signatures triggered by prenatal maternal stress exposure to a natural disaster: project ice storm. *PLoS One* 2014;9:e107653.
158. Hompes T, Izzi B, Gellens E et al. Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *J Psychiatr Res* 2013;47:880-91.
159. Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci* 2008;28:9055-65.
160. McCormick CM, Smythe JW, Sharma S et al. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Brain Res* 1995;84:55-61.
161. Weinstock M. Gender differences in the effects of prenatal stress on brain development and behaviour. *Neurochem Res* 2007;32:1730-40.
162. Morgan CP, Bale TL. Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. *J Neurosci* 2011;31:11748-55.
163. Carpenter T, Grecian S, Reynolds R. Sex differences in early-life programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans suggest increased vulnerability in females: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis* 2017;8:244-55.
164. Miska EA, Ferguson-Smith AC. Transgenerational inheritance: models and mechanisms of non-DNA sequence-based inheritance. *Science* 2016;354:59-63.
165. Cortessis VK, Thomas DC, Levine AJ et al. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic mediation of exposure-response relationships. *Hum Genet* 2012;131:1565-89.
166. Faulk C, Dolinoy DC. Timing is everything: the when and how of environmentally induced changes in the epigenome of animals. *Epigenetics* 2011;6:791-7.
167. Bader HN, Bierer LM, Lehrner A et al. Maternal age at holocaust exposure and maternal PTSD independently influence urinary cortisol levels in adult offspring. *Front Endocrinol* 2014;5:103.
168. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8:253-62.
169. Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2012;354:3-8.
170. Rodgers AB, Bale TL. Germ cell origins of posttraumatic stress disorder risk: the transgenerational impact of parental stress experience. *Biol Psychiatry* 2015;78:307-14.
171. McCarthy MM, Auger AP, Bale TL et al. The epigenetics of sex differences in the brain. *J Neurosci* 2009;29:12815-23.
172. Mirbahai L, Chipman JK. Epigenetic memory of environmental organisms: a reflection of lifetime stressor exposures. *Mutat Res* 2014;764-765:10-7.
173. Rando OJ. Daddy issues: paternal effects on phenotype. *Cell* 2012;151:702-8.
174. Desai N, Ludgin J, Sharma R et al. Female and male gametogenesis. In: Falcone T, Hurd WW (eds). *Clinical reproductive medicine and surgery*. New York: Springer, 2017:43-62.
175. Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci* 2014;17:89-96.
176. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P et al. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014;17:667-9.
177. Guerrero-Bosagna C, Weeks S, Skinner MK. Identification of genomic features in environmentally induced epigenetic transgenerational inherited sperm epimutations. *PLoS One* 2014;9:e100194.
178. Milekic MH, Xin Y, O'Donnell A et al. Age-related sperm DNA methylation changes are transmitted to offspring and associated with abnormal behavior and dysregulated gene expression. *Mol Psychiatry* 2015;20:995-1001.
179. Rodgers AB, Morgan CP, Bronson SL et al. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J Neurosci* 2013;33:9003-12.
180. Jenkins TG, Carrell DT. The sperm epigenome and potential implications for the developing embryo. *Reproduction* 2012;143:727-34.
181. Szyf M. Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends Mol Med* 2015;21:134-44.
182. Schagdarsurengin U, Steger K. Epigenetics in male reproduction: effect of paternal diet on sperm quality and offspring health. *Nat Rev Urol* 2016;13:584-95.
183. Fullston T, Teague EMCO, Palmer NO et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. *FASEB Journal* 2013;27:4226-43.
184. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005;308:1466-9.
185. Friedler G. Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;55:691-700.

186. Cicero TJ. Effects of paternal exposure to alcohol on offspring development. *Alcohol Res Health* 1994;18:37.
187. Ji BS, Shu XO, Zheng W et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:238-43.
188. Chong S, Whitelaw E. Epigenetic germline inheritance. *Curr Opin Genet Dev* 2004;14:692-6.
189. Lane N, Dean W, Erhardt S et al. Resistance of IAPs to methylation reprogramming may provide a mechanism for epigenetic inheritance in the mouse. *Genesis* 2003;35:88-93.
190. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001;293:1089-93.
191. Buiting K, Groß S, Lich C et al. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 2003;72:571-7.
192. Lawson HA, Cheverud JM, Wolf JB. Genomic imprinting and parent-of-origin effects on complex traits. *Nat Rev Genet* 2013;14:609-17.
193. Wolf JB, Hager R, Cheverud JM. Genomic imprinting effects on complex traits: a phenotype-based perspective. *Epigenetics* 2008;3:295-9.
194. Kaati G, Bygren LO, Pembrey M et al. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Eur J Hum Genet* 2007;15:784.
195. Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 2006;14:159.
196. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 2002;10:682.
197. Veenendaal MV, Painter RC, Rooij S et al. Transgenerational effects of pre-natal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG* 2013;120:548-54.
198. Boschen KE, Keller SM, Roth TL et al. Epigenetic mechanisms in alcoholand adversity-induced developmental origins of neurobehavioral functioning. *Neurotoxicol Teratol* 2018;66:63-79.
199. Ouko LA, Shantikumar K, Knezovich J et al. Effect of alcohol consumption on CpG methylation in the differentially methylated regions of H19 and IG-DMR in male gametes – Implications for fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:1615-27.
200. Chorbov VM, Todorov AA, Lynskey MT et al. Elevated levels of DNA methylation at the OPRM1 promoter in blood and sperm from male opioid addicts. *J Opioid Manag* 2011;7:258.
201. Hamad MF, Shelko N, Kartarius S et al. Impact of cigarette smoking on histone (H2B) to protamine ratio in human spermatozoa and its relation to sperm parameters. *Andrology* 2014;2:666-77.
202. Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC et al. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: a potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics* 2012;7:432-9.
203. Braun K, Champagne FA. Paternal influences on offspring development: behavioural and epigenetic pathways. *J Neuroendocrinol* 2014;26:697-706.
204. Dietz DM, Laplant Q, Watts EL et al. Paternal transmission of stress-induced pathologies. *Biol Psychiatry* 2011;70:408-14.
205. Gapp K, Bohacek J, Grossmann J et al. Potential of environmental enrichment to prevent transgenerational effects of paternal trauma. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:2749-58.
206. Mychasiuk R, Harker A, Illytskyy S et al. Paternal stress prior to conception alters DNA methylation and behaviour of developing rat offspring. *Neuroscience* 2013;241:100-5.
207. Lim JP, Brunet A. Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. *Trends Genet* 2013;29:176-86.

DOI:10.1002/wps.20568