

ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ, ОБЗОРЫ

УДК 636.03:618.214/29:57.022

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2023.1.5-30

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ: АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ С ПОЗИЦИЙ ИНТЕГРАТИВНОЙ БИОЛОГИИ

Черепанов Г.Г.

*ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФИЦ
животноводства – ВИЖ им. Л.К. Эрнста, Боровск Калужской обл.,
Российская Федерация*

Известно, что физиологическое состояние матери в период беременности имеет решающее значение для развития плода; неблагоприятные воздействия на развивающийся плод, в том числе связанные с ухудшением нутритивного статуса матери, зачастую вызывают ухудшение здоровья во взрослой жизни потомства; тем не менее знания о потенциальных долгосрочных последствиях таких воздействий для продуктивных животных ещё ограничены. Такие знания необходимы для определения наилучших стратегий управления, чтобы свести к минимуму неблагоприятные последствия для продуктивности животных и избежать возможной передачи нежелательных эффектов в последующие поколения. Цель данной работы – систематизация результатов исследований по изучению влияния условий внутриутробного развития на формирование фенотипических признаков у рождённого потомства и на проявление этих эпигенетических эффектов в последующих поколениях. Основные разделы: влияние нутритивного статуса матери в разные сроки беременности на программирование развития и продуктивные качества потомства; влияние кормовых добавок полиненасыщенных жирных кислот и доноров метильной группы на эффекты фетального программирования; наследование эпигенетических модификаций и возможные механизмы трансгенерационных эффектов. Обсуждается возможность объединения достижений в понимании роли эпигенетических эффектов в формировании фенотипических признаков с результатами исследовательских работ на уровне организма и популяций животных, которые могут использоваться на практике для прогнозирования племенных качеств и повышения жизнеспособности продуктивных животных.

Ключевые слова: продуктивные животные, эпигенетика, фетальное программирование, трансгенерационные эффекты, жизнеспособность

Проблемы биологии продуктивных животных, 2023, 1: 5-30

Введение

Благодаря прогрессу в области селекции крупного рогатого скота в последние десятилетия увеличилась молочная продуктивность коров, но это сопровождается снижением их жизнеспособности, ростом заболеваемости, вынужденным применением профилактических и лечебных средств, снижающих качество/безвредность молока. В связи с ухудшением репродуктивной функции и сокращением продолжительности продуктивной жизни коров возникает дефицит ремонтного молодняка, обостряются проблемы воспроизводства, снижаются показатели экономической эффективности. Хотя в области биологии развития накоплен огромный объём знаний, исследователи и практики пока остаются почти в полном неведении относительно главных причин появления этих проблем. Возможности геномной селекции в этом плане проблематичны, поскольку поиск генных маркеров малоэффективен в отношении полиэтиологических многофакторных патологий и таких общих феноменов, как первичное здоровье (primal health) и потенциал жизнеспособности. Больше шансов на успех в этой области у эпигенетики, в которой изучается наследование таких модификаций фенотипических признаков, которые возникают без изменения в геноме кодирующих последовательностей.

В последние десятилетия получает распространение понимание того, что проблемы жизнеспособности у человека и у животных могут быть связаны с воздействием неблагоприятных факторов питания и окружающей среды во время беременности, что может запрограммировать плод на более высокий риск хронических заболеваний во взрослой жизни. Это нашло отражение в новой концепции DOHaD («Ду Эйч Ди», Developmental Origins of Health and Disease), согласно которой источники здоровья и болезней следует искать в процессах раннего развития (Gillman, 2005; Swanson, Wadhwa, 2006; Carpinello et al., 2018). Понимание физиологических, эпигенетических и молекулярных механизмов DOHaD жизненно важно для поддержания оптимальных уровней здоровья у продуктивных животных.

Традиционно считается, что эффективность скотоводства в основном зависит от генетики и от технологических параметров содержания и кормления при выращивании молодняка и использовании продуктивного поголовья, но в последние десятилетия установлено, что определённые изменения условий внутриутробной жизни могут существенно влиять не только на показатели эмбриональной смертности, но и на жизнеспособность потомства. Термин «фетальное программирование» (ФП) был определён в начале 1990-х г.г. как явление, связывающее долгосрочные негативные последствия для здоровья с неблагоприятными воздействиями в периоды внутриутробного и раннего постнатального развития (Khanal, Nielsen, 2017; Costa et al., 2021). Эти эмпирические наблюдения были впервые представлены как научная концепция в работах Дэвида Баркера, в которых долгосрочные последствия оценивались с точки зрения здоровья и болезней человека (Barker, 2004). Такие исследования показали, что эффекты ФП влияют на широкий спектр функциональных параметров организма, которые, в частности, играют важную роль в формировании фенотипических признаков здоровья и продуктивности животных (Singh et al., 2012; Kabaran, Besler, 2015).

В настоящее время содержательная основа феномена ФП трактуется как существование системы межклеточных коммуникаций, опосредованных сигнальной функцией цитокинов (Du et al., 2010), которые вызывают эпигенетические модификации экспрессии генов в разных тканях (Ramírez-Zamudio et al., 2022; Du, Tong et al., 2010; Carvalho et al., 2022). В последующем, в постнатальной жизни, эффекты, вызванные внутриутробными условиями, могут проявляться у потомства, в частности, в виде изменений скорости роста (Hoffman et al., 2017; Zago et al., 2020), соотношения мышечной и жировой ткани (Bonnet et al., 2010), выхода мяса (McLean et al., 2018) и его качества (Maresca et al., 2018). То есть, сдвиги в условиях питания матери могут вызывать фетальное программирование развития не только в поколении F1 (Underwood et al., 2010; Rodrigues et al., 2020), но в некоторых случаях – и в последующих поколениях.

В процессе исследований установлено, что существует множество различных источников такого программирования, которые вносят вклад в изменчивость фенотипических признаков, что очень затрудняет (удорожает) получение достаточного объёма экспериментальных данных, их интерпретацию и практическое применение новых знаний. В сущности, эти трудности обусловлены тем, что настоящее время – это лишь начальный этап в формировании новой области биологического знания, которая должна заполнять «пустоты» между тремя фундаментальными «устоями» – основными известными системами биоуправления в организме (молекулярно-генетическая, нейро-гуморальная и иммунная). В самой краткой форме сущность поставленной на разработку проблемы можно изложить так: «ДНК – это клавиши. А кто пианист?».

В учебной литературе фундаментальные системы биоуправления до последнего времени представлялись в виде линейно-иерархических схем: ДНК – РНК – белок; гипоталамус – гипофиз – гормон продуцирующие клетки – клетки тканей целевого органа; антиген – антиген-презентирующие клетки – Т-клетки – антитела – нейтрализация антигена, но в последние десятилетия выявлен целый пласт проблем, требующих перехода к сетевым децентрализованным схемам биоуправления. В современном понимании триада ДНК – РНК – белок заменяется более сложной схемой: геном – метилом – транскриптом – протеом – метаболом, в которой каждый из составляющих элементов является компонентом сетевой системы сигнальных путей с множественными прямыми и обратными связями, опосредованными действием разнообразных

сигнальных молекул, в том числе низкомолекулярных антиген-неспецифических пептидов. Наиболее отчётливо существование таких систем выявляется в процессах эмбриогенеза, в которых нет стабильных линейно соподчинённых взаимосвязей на всех уровнях, включая регионы ДНК, циклически подвергающиеся метилированию/деметилованию при воздействии сигнальных молекул, продуцируемых другими клетками зародыша и вызывающих активацию/блокирование инициации транскрипции структурных генов при воздействии комплексных индуцирующих факторов (внутренних или внешних). В поддержании нормального состояния процессов обновления белков, дифференциации, деления клеток и регенерации тканей у взрослого организма, несомненно, также задействованы сложные причинно-следственные взаимосвязи и механизмы.

Основная трудность исследований в области эпигенетического программирования развития состоит в том, что отдельные составляющие объекта изучения можно выделить препаративно и изучить на лабораторном столе, но это мало что может дать для понимания причинно-следственных взаимосвязей в целостной системе, так же как для понимания работы головного мозга недостаточно изучения нейронов в культуральной среде. В новой парадигме роль «пианиста» («невидимого регулятора генома») в значительной мере выполняет система коммуницирующих клеток, т.е. множественные комплексы взаимосвязей «клетка – клетка» с локальными и дистантными взаимосвязями, которые во многом обеспечиваются сигнальными функциями цитокинов.

Большая часть проблем, возникающих в современном животноводстве, связана с тем, что всё большая часть инвестиций расходуется на лечение заболеваний продуктивного поголовья при использовании интенсивных промышленных технологий, а в свете парадигмы интегративной (системной) биологии это по большей части расценивается как борьба с последствиями, но не с причинными факторами. Если исключить из рассмотрения тяжёлые инфекционные болезни и эпидемии, которые сейчас более-менее успешно профилактуются, лечатся или искореняются, то остающаяся большая часть проблем ассоциируется с заболеваниями, этиология которых связана с метаболическими дисфункциями и дефектами/аномалиями развития, а в отношении этих заболеваний действует «золотое» правило: предупредить легче, чем лечить. Для каждой болезни этого типа есть стадии предболезни, ещё ранее есть факторы риска, которые могут формироваться, как это показано в последние десятилетия, и в процессах антенатального развития.

В свете складывающихся в настоящее время представлений, для снижения потерь от вынужденной выбраковки молодняка и снижения сроков жизни продуктивного поголовья необходимо изменять расстановку акцентов в сфере науки и приоритет отдавать вложениям в фундаментальную физиологию. В исследованиях по изучению возрастной динамики выживаемости коров молочного направления продуктивности, проведенных в последние годы в институте физиологии и биохимии животных (ВНИИФБиП) получены новые данные, хорошо коррелирующие с основными положениями концепции DONaD. Результаты исследования, проведенного на большой популяции молочного скота, показано, что потенциал жизнеспособности, оцениваемой по средней (для выборки, стада или популяции) длительности продуктивной жизни коров, формируется в периоды, предшествующие достижению возраста репродуктивной зрелости, так как он (потенциал) манифестируется уже на первой лактации (Cherapanov, 2002; Cherapanov et al., 2022).

Этот результат согласуется с информацией, полученной исследователями, работающими по проблемам фетального программирования и трансгенерационной передачи эпигенетических модификаций. Таким образом, выявляется возможность объединения достижений в понимании физиологических, эпигенетических и молекулярных механизмов DONaD и результатов исследовательских работ на уровне организма и популяций животных, которые могут использоваться на практике, в том числе для улучшения племенных качеств и жизнеспособности продуктивных животных.

Существенным условием для такого объединения является понимание специфических трудностей, которые необходимо преодолеть для достижения практически значимых целей. Одна из таких трудностей – это нерешённость проблемы существующего (и обостряющегося) антагонизма между фенотипическими признаками продуктивности и жизнеспособности у высокоудойных коров. Для молочного скота продолжительность продуктивной жизни – это крайне неудобный для исследования фенотипический признак; во-первых, потому что он возникает как предмет изучения уже после того, как корова отправлена на убой; во-вторых, существует множество биологических и технологических факторов, влияющих на «долголетие», поэтому можно очень долго перечислять возможные причины этого неудобства. В частности, в отличие от птицеводческих технологий инкубации яиц, поддерживающих постоянство условий эмбрионального развития, интенсивные промышленные технологии производства молока совсем не гарантируют возникновение метаболических дисфункций у коров, оказывающих, как выяснено в последние годы, существенное влияние не только на процессы внутриутробного развития (на созревание ооцитов, на доимплантационную сохранность зигот, на дифференцировку клеток, органогенез и рост плода), но и на жизнеспособность потомства по механизму фетального программирования (Singh et al., 2012; Opsomer et al., 2016).

Множественные эффекты нарушения условий внутриутробного развития ранее результировались, в основном, в показателях эмбриональных потерь, которые фиксировались ветеринарными работниками без учёта долгосрочных последствий для рождённого потомства и в последующих поколениях. В связи с открытием феноменов эпигенетического/фетального программирования в последние годы всё больше осознаётся необходимость новой постановки проблемы и проведения исследований на новом уровне в течение длительного времени с использованием современных технических средств биологического мониторинга (микросенсоров, микрочипов для идентификации животных в стаде и др.) и цифровых платформ для анализа «больших данных», полученных не на малых выборках, а на экспериментальном стаде, а в перспективе – на всех племенных заводах и в хозяйствах, использующих роботизированные системы кормления, доения и ветеринарного контроля (Rutten et al., 2013; Adriaens et al., 2020).

Такая постановка проблемы обусловлена возникновением задач, никогда ранее не ставившихся перед исследователями, привыкшими работать на малых выборках, на небольших возрастных интервалах и в отдельно взятых технологических условиях производства. Но подобно тому, как специалисты по разведению и генетике продуктивных животных давно пришли к убеждению о необходимости перехода к системе «широкомасштабной селекции», на современном этапе развития науки необходим переход к построению аналогичной комплексной системы физиологического мониторинга в качестве адекватного ответа на возникающие вызовы.

По мере освоения и расширенного применения этих новых технических и исследовательских средств неизбежно возникнут проблемы, связанные с необходимостью сжатия/фильтрации получаемых массивов измерительных данных и извлечения статистически значимой информации; а последнее невозможно будет осуществить, не имея в заделе специализированных баз данных, новых протоколов количественного анализа и компьютерного моделирования (Pantanelli et al., 2001; Von Keyserlingk et al., 2009; Novoseltsev et al., 2000).

В настоящее время проводятся работы по накоплению эмпирических данных, предпринимаются попытки разработать измерительный инструментарий и концепции решения возникающих проблем. Для расширенного проведения этих работ потребуются специалисты с достаточной подготовкой в области биоинформатики и интегративной (системной) биологии. С увеличением объёма исследовательских работ и количества публикаций появляется потребность в систематизации больших массивов эмпирических данных с применением методов мета-анализа и системного исследования (Schumacher et al., 2006; Gurevitch et al., 2018; Barcelos et al., 2022). Такая предварительная работа необходима для правильной постановки проблем, разработки концепций, методологических решений и поиска ориентиров для проведения необходимых комплексных исследований.

Цель данной работы – систематизация результатов исследований по изучению влияния условий внутриутробного развития на формирование фенотипических признаков у потомства лабораторных и продуктивных животных и на проявление этих эпигенетических эффектов в последующих поколениях.

Влияние условий питания коров в антенатальный период на продуктивные качества потомства.

Эффекты неадекватного питания стельных коров на лактогенез, репродуктивные функции и рост молодняка.

Из зоотехнической практики известно, что на эффективность воспроизводства высокопродуктивного стада, на надой и состав молозива/молока физиологическое состояние коров в преддородный период (Ferreira et al., 2020), а оно, в свою очередь, зависит от условий питания в период лактационной деятельности, совпадающий во времени с антенатальным развитием потомства (Mellor et al., 1987; Swanson et al., 2008). Показано, что коровы с умеренным телосложением при отёле имеют более высокие репродуктивные показатели, чем коровы с чрезмерной или недостаточной упитанностью (Pfeifer et al., 2017, 2021; Dickinson et al., 2019). Это обычно объясняется подавлением гипоталамо-гипофизарной оси у недостаточно упитанных коров (Keisler, Lucy, 1996; Barb, Kraeling, 2004), т.е. если в разгар лактации происходит чрезмерная потеря жировых депо и массы тела, то высвобождение гормонов гипоталамуса и гипофиза, таких как ГнРГ (гонадотропин-рилизинг-гормон), ЛГ и ФСГ, будет подавлено, и эстральные циклы не будут инициированы. С другой стороны, имеющиеся данные указывают на то, что чрезмерная упитанность коровы во время беременности может увеличить эмбриональные потери, ухудшая репродуктивные показатели стада (Starbuck et al., 2004).

Неадекватное питание стельных коров может нарушать лактогенез также из-за эндокринных модификаций в конце гестационного периода (Banchero et al., 2006). У млекопитающих начало лактогенеза запускается снижением уровня прогестерона и увеличением концентрации эстрогенов и гидрокортизона, которые вместе индуцируют синтез пролактина. Последний стимулирует синтез α -лактальбумина и лактозы – основного осмотически активного агента в секреторном эпителии молочных желез.

Хотя избыточное питание может принести некоторые преимущества, такие как повышенная мраморность мяса у потомства мясных пород (Duarte et al., 2014), в отношении ЖМ в конце беременности эта практика, по-видимому, представляет собой бесполезный запас питательных веществ и энергии. Негативные последствия неадекватного питания стельных коров могут сохраняться на протяжении всей жизни потомства (Marquez et al., 2017); так, снижение ЖМ при отёме может быть связано с недостаточностью питания матери во время беременности (Café et al., 2006).

Миогенез. Рост мышц у животных в постнатальном периоде происходит за счёт гипертрофии существующих мышечных волокон (МВ) вследствие увеличения пула ядер МВ при гиперплазии сателлитных клеток (Thornton, 2019). Недостаточное питание стельной коровы может снижать количество мио ядер и ДНК в формирующихся мышцах плода за счёт воздействия на пролиферацию эмбриональных промиобластов (Bell, Greenwood, 2016). При изучении транскрипционного профиля скелетных мышц плода были выявлены 187 и 123 генов с пониженной и повышенной экспрессией, соответственно, в ответ на повышение уровня протеина в рационе стельных коров (Jaennings, 2016; Carvalho et al., 2022). Сниженный потенциал развития у новорожденных телят может быть следствием влияния неадекватного питания стельных коров на количество МВ в период органогенеза, поскольку в постнатальный период отсутствует образование новых МВ, а рост мышц происходит только за счёт гипертрофии предсуществующих МВ (Zhu et al., 2004).

Формирование мышечных волокон происходит в два этапа, называемых первичным и вторичным миогенезом. Первичный миогенез осуществляется в период между зачатием и вторым месяцем беременности, тогда как вторичный миогенез (когда формируется большинство волокон)

происходит между вторым и седьмым месяцами беременности (Costa, 2021). Миогенез контролируется экспрессией миогенных регуляторных факторов (MRF), включая миогенный фактор 5 (Myf5), фактор миогенной дифференцировки 1 (MyoD), миогенин (MyoG) и миогенный регуляторный фактор-4 (MRF-4), экспрессия которых, в свою очередь, зависит от факторов питания матери (Mohammadabadi et al., 2021). Клетки, позитивные по Myf5, дают начало миообластам, в то время как клетки, негативные по MRF, могут создавать другие типы клеток, такие как адипобласты и фибробласты (Ladeira et al., 2016).

Эффекты нутритивного статуса матери на разных стадиях беременности.

В научной литературе по фетальному программированию отмечается малое число исследований, проведенных в первые месяцы беременности (Zago et al., 2020). В этой связи важно подчеркнуть, что в этот период ткани матки особенно чувствительны к сдвигам в нутритивном статусе матери (Kruse et al., 2017). Малочисленность публикаций по первому триместру беременности можно частично объяснить более высокими эмбриональными потерями, возможно, связанными с жесткими условиями в питании матери, ухудшающими течение беременности. Поэтому, учитывая это условие, при работе с алиментарными нарушениями на ранних сроках беременности исследователям необходимо быть готовыми к возможному сокращению численности экспериментальных групп, что может усложнить и удорожить исследование.

На ранних сроках беременности потребности дойных коров в энергии и протеине незначительны. Количественно величины дополнительной потребности в обменной энергии и протеине во время беременности считаются значимыми (в практическом плане) только со 135 дней беременности, когда они составляют более 10% от поддерживающей потребности. С другой стороны, в плане выявления критических этапов развития первые месяцы и первая половина лактации имеют несомненный приоритет, так как в этот период происходит ряд ключевых процессов, включая рост плаценты (Redmer et al., 2004) и развитие маточно-плацентарного сосудистого русла, которые обеспечивают поддержание ускоренного роста плода на поздних сроках беременности (Reynolds, Redmer, 1995). В эти же сроки происходит формирование нервной трубки (Ferreira et al., 2018), органов системы кровообращения, включая сердце, артерии, вены, капилляры (Hyttel, 2012) и органогенез плода (Duarte et al., 2013; Gionbelli et al., 2017). Поэтому исследования, посвященные этому периоду беременности, могут дать ответы на вопрос о модификациях морфо-функциональных и продуктивных показателей у рожденного потомства и в долгосрочной перспективе.

Кроме того, большинство исследований, проведенных в середине и конце беременности, до последнего времени были сосредоточены на эффектах ограничения питательных веществ, и меньшее количество работ было ориентировано на регистрацию эффектов перекармливания. Возможно, что это обусловлено тем, что избыточное питание на поздних сроках беременности связано с более высокой частотой дистоций плода (Zaborski et al., 2009), что может осложнить условия проведения эксперимента.

Эффекты породы и стрессовых воздействий.

Недостаточно также информации о том, можно ли экстраполировать результаты исследований по фетальному программированию для разных пород, поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить этот вопрос, и исследователям рекомендуется изучить возможные взаимодействия между факторами питания матери и породы (Prayaga, 2003; Prayaga et al., 2022).

Кроме того, эффекты фетального программирования, связанные с питанием матери во время беременности, зависят от пола. Эпигенетические влияния проявляются по-разному в зависимости от пола эмбриона что, по-видимому, обусловлено эволюционными механизмами (Copping et al., 2014; Batistel et al., 2019). Мало что известно о том, как самки могут «ощущать» пол плода своего потомства, чтобы способствовать адаптации к распределению материнских ресурсов в зависимости от условий окружающей среды и пола плода в (Love et al., 2005).

Кроме того, мало имеется сведений о возможных эффектах различных стрессовых состояний, которые могут перепрограммировать траекторию развития потомства в долгосрочной перспективе (например, вас стрессе от воздействия факторов окружающей среды). Тепловой стресс может вызывать эпигенетические изменения у потомства, связанные с изменением паттернов экспрессии генов (Huber et al., 2020). Тепловой стресс влияет на функции плаценты, нарушая транспорт глюкозы, аминокислот и кислорода (более низкая проницаемость субстрата), что вызывает снижение плацентарного клиренса (Bell et al., 2002).

В целом, существует большой пробел в исследованиях, связанных с изучением влияния питания матери на ранних сроках беременности, у животных разных пород, при воздействии стрессовых состояний и других факторов, влияющих на эффекты фетального программирования у продуктивных животных.

Влияние полиненасыщенных жирных кислот на эффекты фетального программирования.

Влияние нутритивного статуса матери и незатерифицированных жирных кислот на программирование развития.

Известно, что физиологическое состояние матери во время беременности имеет решающее значение для развития плода; неблагоприятные воздействия в период беременности, в том числе связанные с ухудшением нутритивного статуса (НС) матери, зачастую вызывают ухудшение здоровья во взрослой жизни потомства (Shrestha et al., 2020), тем не менее, знания о потенциальных долгосрочных последствиях таких воздействий для продуктивных животных ещё ограничены. Такие знания необходимы для определения наилучших стратегий биоуправления, чтобы свести к минимуму последствия неблагоприятного НС для продуктивности животных и избежать возможной передачи нежелательных эффектов в последующие поколения. Недавние исследования показали, что уровень концентрации незаменимых жирных кислот (ЖК), которые играют важную роль для экспрессии генов, участвующих в метаболизме липидов, и могут оказывать влияние на процессы роста и развития плода (Palmquist, 2009). Дисбаланс потребления эссенциальных ЖК во время внутриутробного развития может вызывать структурные и функциональные изменения, критические для выживаемости эмбриона и плода и влекущие за собой долгосрочные последствия для взрослой жизни животного и для последующих поколений (Larqué, 2011);

В 1960-х г.г. был достигнут определённый прогресс в исследованиях при скормливании крысам добавок эссенциальных жирных кислот, но в последующем отсутствие детальных знаний затрудняло понимание физиологической основы их незаменимости. Повышенное потребление n-3 ЖК, особенно эйкозапентаеновой (C20:5 n-3) и докозагексаеновой кислоты (C22:6 n-3), связано с выработкой фосфолипидов мембран сетчатки и головного мозга, а они участвует в зрительной и нервной функции и в метаболизме нейротрансмиттеров (Brett, 2014).

Плацента является ключевым органом, через который материнские ЖК проходят и накапливаются в различных тканях плода (Larqué et al., 2013; Kabaran, Besler, 2015). На пренатальных стадиях ЖК и их метаболиты играют важную роль в увеличении размеров клеток, дифференцировке и в регуляторных взаимодействиях метаболических и нейроэндокринных факторов (Innis, 2007).

Кроме того, жирные кислоты действуют как метаболические сенсоры, участвующие в регуляции генов, участвующих в окислении и хранении энергии, поэтому недостаточное, несбалансированное или избыточное потребление ЖК на ранних стадиях развития может способствовать появлению нежелательных сдвигов в метаболическом (или нутритивном) фетальном программировании (Innis, 2005).

Было проведено несколько исследований по изучению эффектов кормовых добавок ЖК во время беременности у моногастричных и жвачных животных. Важное различие моногастричных и жвачных животных заключается в типе пищеварительной системы и метаболизме липидов. У жвачных триглицериды корма полностью гидролизуются в рубце, образуящиеся

неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) адсорбируются на частицах корма и всасываются в тонком кишечнике. Рационы жвачных обычно имеют низкую концентрацию жирных кислот (2,5-3,5% от потребления сухого вещества корма) (Moallem, 2018).

В литературных источниках есть несколько обзорных работ, доказывающих влияние НЭЖК на программирование развития (Palmquist, Jenkins, 2017; Roque-Jiménez et al., 2021). В целом, считается, что состав поглощённых ЖК с точки зрения физиологии молочного скота более важен, чем их источник (Santos et al., 2008), но мало сообщений об исследованиях, связывающих влияние метаболизма ЖК на процессы внутриутробного и постнатального развития у продуктивного скота.

Было известно, что плод адаптируется к поступлению материнских ЖК за счёт изменения продукции фетальных и плацентарных гормонов, регулирующих обмен веществ, перераспределяющих кровотоки и контролирующих рост, однако до открытия феномена фетального программирования эффекты применения кормовых добавок ЖК обычно связывали с факторами фертильности и с модификациями структурных генов в сперматозоидах и яйцеклетках, которые передают приобретённые фенотипы, а в последнее время – с модификациями РНК (Chen et al., 2019).

В животноводстве желателен высокий уровень фертильности самцов для получения высококачественной спермы для успешного искусственного осеменения или естественного спаривания. Сперматогенез может играть важную роль в повышении экономической прибыли за счёт эпигенетических изменений, которые могут быть унаследованы потомством (Donkin, Barrès, 2018; Van Tran et al., 2017; Haghghi et al., 2015).

Три основных момента были ключевыми в исследованиях отцовских эффектов с учётом профиля кормовых ЖК: 1) влияние на фертильность, 2) влияние на качество и количество сперматозоидов, 3) инициация эпигенетических модификаций и экспрессии структурных генов в процессах развития (Chen et al., 2016). Для млекопитающих имеется несколько доказательств роли ЖК в эпигеноме, в частности, в метилировании ДНК сперматозоидов и в экспрессии их генов. Дифференцировка мужских половых клеток в функциональные сперматозоиды требует уникального эпигенетического перепрограммирования, включающего крупномасштабные изменения метилирования ДНК, замену большинства гистонов протаминами и накопление специфических некодирующих РНК (Van Tran et al., 2017). Несмотря на то, что транскрипция едва обнаруживается в зрелых сперматозоидах, запрограммированная дифференцировка мужской зародышевой линии управляется динамической последовательностью регуляций транскрипции, которые напрямую зависят от эпигенетического перепрограммирования (Kiefer, Perrier, 2019).

В ранее проведенных исследованиях были получены данные, подтверждающие биологическую значимость эпигенетических модификаций в отношении экспрессии некоторых изученных генов (Ibeagha-Awemu, Zhao, 2015); однако число доказательств влияния добавок НЭЖК на профили метилирования ДНК в масштабах всего генома еще ограничено (Chen et al., 2016). Дальнейшие исследования должны уточнить детали метилирования ДНК всего генома с помощью эпигенетических биомаркеров, которые могут помочь определить количество и время, когда может потребоваться применение добавок ЖК для улучшения продуктивных показателей у потомства.

Эффекты кормовых добавок ПНЖК у жвачных животных в период до оплодотворения.

Помимо других физиологических функций, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) влияют на репродуктивную функцию коров (Walsh et al., 2012; O'Doherty et al., 2014; Moallem, 2018), что открывает широкую перспективу в применении кормовых добавок этого типа для улучшения репродуктивных показателей дойного стада. Аналогичные эффекты применения ПНЖК выявлены в биоомедицинских исследованиях (Simopoulos, 2002; Nehra et al., 2012).

Прежде чем достичь стадии, необходимой для оплодотворения, ооциты должны завершить ряд критических процессов во время перехода от примордиальной стадии покоя к преовуляторной стадии (O'Doherty et al., 2014). Эти процессы включают в себя пролиферацию и дифференцировку цитоплазматических органелл, синтез и хранение мРНК и белков, необходимых для управления

начальными клеточными циклами эмбриогенеза, возобновления/завершения мейоза и приобретения эпигенетических модификаций. Одним из таких эпигенетических процессов является перепрограммирование геномных импринтов, происходящее у млекопитающих на стадии роста ооцитов (Li, Sasaki, 2011). Процесс перепрограммирования материнского генома включает в себя метилирование ДНК на дифференциальных участках, чтобы вызвать специфическую для родителя экспрессию небольшой группы генов, известных под общим названием «импринтированные гены» (Ferguson-Smith, 2011).

Несоответствующее метилирование в импринтированных локусах может привести к эктопической экспрессии импринтированных генов (обе копии молчат или экспрессируются), и она наблюдается при ряде онтогенетических и патологических состояний. Недавние исследования показали, что неблагоприятная метаболическая среда, вызванная лактацией, изменяет метаболический, стероидогенный и транскриптомный профили фолликулов яичников во время их развития у новотельных лактирующих коров, по сравнению с тёлками (Walsh et al., 2012; Bender et al., 2010).

Эти различия характеризуются меньшими концентрациями n-3 ЖК, повышенной концентрацией глицина и L-глутамина и небольшим количеством L-аланина и оксопролина в фолликулярной жидкости лактирующих коров, по сравнению с тёлками (Bender et al., 2010). Для сравнения с этими результатами и для выявления возможного геномного импринтинга, исследовали ооциты и образцы фолликулярной жидкости у коров в период между 20 и 115 днями после отёла (O'Doherty et al., 2014). В дополнительном исследовании проводили созревание *in vitro* комплексов кумулюсных ооцитов при высоких концентрациях ПНЖК и в присутствии S-аденозилметионина (SAM, кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп). Авторы наблюдали потерю метилирования ДНК в локусе PLAGL1 в ооцитах после созревания *in vitro* в присутствии ПНЖК и SAM в повышенной концентрации. Метаболомный анализ образцов послеродовой фолликулярной жидкости выявил значительные различия по уровню аминокислот с разветвлённой цепью, при этом профили жирных кислот были аналогичны таковым у лактирующих коров. Авторы заключили, что ПНЖК имеют большое значение для регуляции эпигенетического программирования.

Эффекты применения добавок ПНЖК в период до имплантации.

Развитие млекопитающих характеризуется бимодальным перепрограммированием паттернов метилирования ДНК, которое происходит сначала во время развития зародышевых клеток, а затем в период до имплантации (Bestor, 2000; Santos, Dean et al., 2004). Первичные зародышевые клетки входят в развивающийся зародышевый гребень и начинают дифференцироваться и расширяться. В это время высоко метилированные островки ДНК подвергаются быстрому деметилированию, так что к 12,5-му дню большая часть метилирования теряется (Bestor, 2000). Эта фаза перепрограммирования совпадает со стиранием и сбросом специфических меток родительского происхождения, связанных с экспрессией аллель-специфических генов (Reik, Walter, 2001).

Точное время метилирования *de novo* не установлено, но оно начинается у самцов через 14,5 дней после спаривания, а затем у самок, так что зрелые гаметы обоих полов в конечном итоге становятся сильно метилированными. Вторая фаза перепрограммирования паттернов метилирования происходит в период между оплодотворением и образованием бластоцисты. При оплодотворении наблюдается быстрая специфичная для отца асимметричная потеря метилирования. Этот процесс происходит в отсутствие транскрипции или репликации ДНК и называется активным деметилированием. После этого происходит ступенчатое снижение метилирования до стадии морулы (Santos, Dean, 2004; Bestor, 2000; Reik, Walter, 2001).

Это снижение происходит в результате отсутствия первичной ДНК-метилтрансферазы, DNMT1 во время репликации ДНК (Bestor, 2000). Эти биологические процессы представляют собой уникальную возможность для возникновения эпигенетических модификаций при использовании целевых кормовых добавок (Cassidy, Charalambous, 2018; Du et al., 2017).

Влияние добавок ЖК в разные сроки беременности на процессы развития.

У человека НЭЖК, триглицеролы (ТГ) и липопротеины, потребляемые во время беременности, достигают плода в процессе плацентарного переноса, опосредованного специфическими системами транспортеров. В частности, накопление ПНЖК необходимо для раннего развития центральной нервной системы плода (Jones et al., 2014).

НЭЖК, присутствующие в крови матери, является основным источником ЖК для плода (Campbell, 1997). С учётом важной роли n-3 ЖК в развитии плода и ограниченного транспорта длинноцепочечных ЖК через плаценту у жвачных животных, у исследователей возникает интерес к применению добавок эссенциальных ЖК в период стельности. В частности, исследованы взаимосвязи между уровнем ПНЖК в крови, поступлением их в плаценту, активностью в плаценте липопротеинлипазы и эпителиальной липазы (Jones et al., 2014). Оба фермента присутствуют в обращённой к матери мембране микроворсинок синцитиотрофобласта, и они высвобождают ЖК из липопротеинов, циркулирующих в крови матери, что стимулирует поступление НЭЖК в плаценту (Gil-Sánchez, 2011). Концентрации ПНЖК в три-четыре раза выше в межворсинчатом пространстве плаценты, чем в кровотоке матери, что позволяет предположить, что плацентарные липазы избирательно высвобождают ПНЖК, которые имеют тенденцию быть менее насыщенными (Muhlhausler et al., 2009).

Активность плацентарной липазы увеличивается в течение последнего триместра беременности, что, вероятно, способствует повышенному поступлению свободных ЖК в период максимальной потребности плода в жирных кислотах (Duttaroy, 2008). Омега-3 ЖК могут проникать в плацентарный синцитий путем пассивной диффузии или через несколько связанных с мембраной белков-носителей, включая транслоказу жирных кислот (FAT/CD36), транспортные белки жирных кислот (FATP1–6), белок плазматической мембраны, связывающий жирные кислоты (FABPm) или FABP плазматической мембраны плаценты (p-FABPm) (Hanbutt et al., 2008).

Оказавшись внутри клетки, ЖК связываются с цитозольными FABP, которые облегчают внутриклеточное перемещение жирных кислот и взаимодействие их с субклеточными органеллами (Gil-Sánchez et al., 2011). Таким образом, следует учитывать, что профиль ЖК у новорожденного зависит от прохождения ЖК через плаценту и от метаболизма ЖК у плода (Moallem, Zachut, 2012; García et al., 2014).

Условия питания матери в течение последней трети беременности влияют на продуктивность потомства и их физиологические параметры в связи с существованием феномена фетального программирования. В эти сроки происходит увеличение кровотока, а это может оказывать влияние не только на внутриутробный рост и развитие плода, но и на последующее развитие и жизнеспособность потомства. Показано положительное влияние добавок ПНЖК в последней трети беременности на развитие плода, энергетический обмен, экспрессию мРНК, метилирование ДНК и воспалительную реакцию, а также на рост, метаболизм, характеристики туши у потомства первого поколения (Capper et al., 2006; Cetin et al., 2009; Marques et al., 2017; Nickles et al., 2019; Rosa-Velazquez et al., 2021).

Выявлены также долгосрочные эффекты по некоторым показателям в последующих поколениях (Santos et al., 2013). От коров, получавших добавки ПНЖК в течение последней трети стельности, было получено на 1400 кг молока за 305 дней лактации больше за первую лактацию, по сравнению с контрольной группой коров, при этом живая масса телят, полученных в опытной группе, была больше, чем в контроле.

У коров, получавших добавки ПНЖК, выявлены изменения в паттернах метилирования ДНК (Rosa-Velazquez et al., 2020) и экспрессии мРНК на участках ДНК, связанных с иммунным ответом, миогенезом и метаболизмом в различных тканях во время внутриутробного развития и в постнатальные периоды (García et al., 2016; Brandão et al., 2020). В исследовании, проведенном на овцах, выявлено увеличение общего метилирования ДНК в печени плода у овец, получавших источник n-3 ЖК в течение последней трети беременности, по сравнению с плодами самок, не получавших добавки (Rosa-Velazquez et al., 2020). При этом добавка n-3 ЖК повышала экспрессию

белка, активирующего арахидонат-5-липоксигеназу (ALOX 5AP), которая участвует в последней стадии продукции противовоспалительного липидного медиатора (резольвин D1). Повышенные уровни глобального метилирования ДНК в печени и относительной экспрессии мРНК ALOX 5AP коррелировали с увеличением массы печени плода (Rosa-Velazquez et al., 2021).

В исследовании на мясном скоте у телят, рождённых от коров, получавших n-6 ПНЖК, также выявлена более высокая экспрессия мРНК миогенной дифференцировки 1 (MyoD) и генов миогенина в длиннейшей мышце спины при рождении (Brandão et al., 2020). Увеличение уровня экспрессии мРНК MyoD может указывать на повышенную пролиферацию эмбриональных миоцитов, которые окончательно развиваются в мышечные волокна (МВ) при экспрессии гена миогенина (Du et al., 2010, 2011). Регуляторный фактор MyoD экспрессируется в миоцитах, а в постнатальный период количество МВ не увеличивается, при этом рост мышц в поперечнике происходит за счёт гиперплазии сателлитных клеток и переноса их ядер в существующие мышечные волокна (Le Grand, 2007; Perdiguero et al., 2009); этот процесс с возрастом имеет выраженную тенденцию к снижению, поэтому при откорме бычков на мясо основное значение для формирования массы скелетных мышц имеет количество МВ, сформированных в период эмбрионального миогенеза.

Сообщалось, что добавление n-3 ЖК на поздних сроках беременности может у овец активировать факторы, участвующие в иммунном ответе, оказывая влияние на здоровье потомства (Fisher-Heffernan et al., 2015). У жвачных животных изменения в процессах, участвующих в иммунном ответе у потомства, были связаны с применением добавок ЖК на поздних сроках беременности. При скармливании добавок ПНЖК (линолевая, n-6, и альфа-линоленовая, n-3) молочным коровам на поздних сроках беременности выявлено повышение врождённого иммунитета у рождённых телят (Santos et al., 2013). В этом исследовании опытная и контрольная группы не различались по содержанию IgG в молозиве; тем не менее, содержание общих сывороточных IgG было выше у телят опытной группы.

В двух недавних исследованиях, в которых различные источники ПНЖК добавлялись на поздних сроках беременности, сообщалось об улучшении показателей иммунитета и здоровья потомства, рождённого от коров, получавших добавки ЖК (Jolazadeh et al., 2019; Brandão et al., 2020). Выявлено повышение концентрации IgG в плазме крови у телят через 24 ч после рождения у телят, полученных от коров, получавших добавки с источником n-6 ЖК, по сравнению с телятами, рождёнными от коров, получавших добавки насыщенных ЖК (Brandão et al., 2020); при этом при поступлении на откормочный двор у них была снижена заболеваемость пневмонией, частота которой обычно повышена в это время. Выявленное улучшение иммунитета у телят можно объяснить более высокими концентрациями IgG в крови после рождения, что может положительно повлиять на иммунитет телят в более позднем возрасте (Wittum, Perino, 1995).

В группе коров, получавших добавку n-6 ЖК, у новорождённых телят выявлена более высокая способность абсорбировать IgG молозива (Brandão et al., 2020). Известно, что ПНЖК, включённые в клетки кишечника, активируют рецепторы IgG (например, неонатальный рецептор Fc), ответственные за абсорбцию IgG у новорожденных (Mayer et al., 2002).

Добавки овцам на поздних сроках суягности источника n-3 ЖК могут защитить ягнят от материнской инфекции, и, таким образом, могут снизить риск атопического заболевания в более позднем возрасте. Показано, что у овец добавка n-3 ЖК на поздних сроках беременности защищает потомство от заражения материнским эндотоксином, снижает кожный иммунный ответ и специфический ответ на новые антигены (Fisher-Heffernan et al., 2015).

Концентрация RvD1 в плазме крови у потомства при рождении может зависеть от источника добавок ЖК во время беременности и от пола новорожденного (Rosa-Velazquez et al., 2021). В этом исследовании изменения концентрации RvD1, наблюдаемые у потомства при рождении, коррелировали с изменениями ЖМ в откормочный период; т.е. включение добавки ПНЖК в рацион матери на поздних сроках беременности способствовало смягчению воспалительных реакций у новорожденных, что может привести к длительным эффектам в отношении показателей роста и здоровья потомства.

Программа развития у животных не заканчивается при рождении, а продолжается в раннем возрасте. Добавки жирных кислот оказывают положительное влияние на процессы метаболизма, на рост и состояние здоровья молодняка. Увеличение потребления линолевой кислоты с 6 до 13 г/сутки с заменителем молока перед отъёмом увеличивало прирост массы тела на 3 кг за 60-дневный период (Santos et al., 2013); при этом потребление корма не изменилось, а конверсия корма в приросты ЖМ увеличивалась на 8%, что сопровождалось повышением концентрации глюкозы в плазме крови, а также увеличением доли фагоцитоза нейтрофилами крови и повышенной продукции цитокинов мононуклеарными клетками крови. Таким образом, добавка линолевой кислоты в заменитель молока повлияла на метаболизм, функцию иммунных клеток и рост молодняка, хотя механизм, лежащий в основе этих эффектов требует дальнейшего изучения.

В целом, результаты исследований указывают на то, что применение добавок ПНЖК в период беременности и в раннем возрасте у жвачных животных может быть эффективным технологическим приёмом для оптимизации здоровья и продуктивности потомства. Некоторые области требуют дальнейшего изучения, в том числе необходимо понимание того, как и почему разные жирные кислоты оказывают специфическое влияние на процессы развития у потомства в зависимости от времени применения добавок.

Трансгенерационные эффекты эпигенетического формирования фенотипических признаков.

Влияние пищевых доноров метильной группы на процессы развития. –

Появляется все больше доказательств того, что нарушения эпигенетического перепрограммирования мужских половых клеток связаны с аномалиями у рождённого потомства и в последующих поколениях. Плодный период является критическим временем для приобретения паттерна метилирования ДНК для развивающихся мужских половых клеток, и в этот период требуется адекватное поступление доноров метильной группы. Кроме того, паттерны метилирования ДНК продолжают ремоделироваться во время постнатального сперматогенеза.

Эти закономерности можно проиллюстрировать эмпирическими данными, полученными в хорошо спланированном и проведенном исследовании (Roque-Jiménez et al., 2021). Предыдущие исследования показали, что дефицит фолиевой кислоты (ФК) в течение жизни (пренатальной и постнатальной) может изменить эпигеном сперматозоидов и увеличить частоту морфологических аномалий у плода.

В цитируемом исследовании самки мышей BALB/c (F0) получали одну из четырёх диет с определённым содержанием ФК в течение 4-х недель до беременности и на протяжении всей беременности и лактации: 1) контрольная добавка ФК (контроль; 2 мг/кг), 2) 7-кратный дефицит ФК (7FD). 0,3 мг/кг), 3) рацион с 10-кратно высоким содержанием ФК (10FS, 20 мг/кг) и 4) с 20-кратно высоким уровнем ФК (20FS, 40 мг/кг). Рождённые самцы F1 в группах отлучались от пренатальной диеты, чтобы обеспечить регистрацию воздействия экспериментальной диеты в течение всех периодов эпигенетического перепрограммирования зародышевой линии на программирование развития фазы стирания, восстановления и поддержания.

Самок F0 скрещивали с самцами, которых кормили экспериментальным кормом, для получения помётов F1, зародышевые клетки которых подвергались воздействию рациона на протяжении всего периода эмбрионального развития. Самцов F1 впоследствии скрещивали с самками мышей, которые в течение беременности получали корм с избытком или дефицитом фолиевой кислоты. От каждого самца F1 было получено два контрольных помёта F2; один помёт был собран на 18,5-й день эмбрионального развития (E18,5), а один оставлен и наблюдался в постнатальном периоде.

Полученные результаты показали, что у самцов F1 наблюдалось более низкое количество сперматозоидов после продолжительного воздействия как дефицита фолиевой кислоты, так и самой высокой дозы добавки фолиевой кислоты (20FS). Постимплантационные потери были увеличены у помётов F2 E18,5, полученных от самцов F1, подвергшихся воздействию 20FS. В помётах F2, полученных от самцов F1, подвергшихся воздействию 7FD и 20FS, выявлена

значительно более высокая постнатальная смертность детёнышей до отъёма. Сперма самцов, подвергшихся воздействию 10FS, имела повышенную дисперсию метилирования импринтированного гена H19. Повышенная дисперсия на нескольких сайтах в пределах гена H19 также была обнаружена в группах 7FD и 20FS, а диета 20FS приводила к индивидуальным изменениям метилирования импринтированных генов Snrpn и Peg3 в плаценте у F2 E18.5; в группах 7FD и 10FS были затронуты $\geq 50\%$ отдельных участков, протестированных в Peg1 и/или Peg3. Индивидуальные изменения метилирования Peg1 были обнаружены в коре головного мозга в F2 E18.5 в группе 10FS.

Таким образом, у самцов мышей, которые в течение жизни получали рацион с дефицитом фолиевой кислоты (FD) или с добавками фолиевой кислоты (FS), было обнаружено снижение количества сперматозоидов и изменение паттернов метилирования импринтированных генов с доказательствами передачи неблагоприятных эффектов потомству, включая повышенную постнатальную смертность до отъёма и вариабельность метилирования импринтированных генов.

В целом, накопленный массив экспериментальных данных позволяет заключить, что неблагоприятные факторы окружающей среды в период беременности и в раннем возрасте могут оказывать негативное влияние на здоровье рождённого потомства и в последующих поколениях (Tarry-Adkins, Ozanne, 2011; Martin-Gronert et al., Ozanne, 2012a,b). В список фенотипических признаков, для которых лучше всего описаны эти влияния, входят инсулинорезистентность, ожирение и гипертония у человека, метаболические дисфункции у продуктивных животных, но этот список быстро расширяется и включает в себя различные иммунологические (Bilbo and Schwarz, 2012) и репродуктивные показатели (Sloboda et al., 2011).

Были изучены эффекты вариации времени вмешательства в процессы эпигенетического программирования развития, что привело к представлению о существовании некоторых «окон» в пренатальной жизни, в пределах которых внешние воздействия имеют критическое значение для процессов органогенеза и развития тканей (Vickers, 2011).

Если принять значимость трансгенерационных эффектов, то программирование развития можно было бы описать как модифицирующее долгосрочное влияние, способствующее выживанию видов в зависимости от условий окружающей среды. Альтернативная точка зрения рассматривает программирование развития как быструю адаптацию плода к материнскому окружению, которая может происходить без ущерба для здоровья будущего потомства. Зародышевые клетки (будущие гаметы), которые в последующем сформируют поколение F2, развиваются во время этой беременности и, следовательно, также будут подвергаться непосредственному воздействию субоптимальной среды. Поэтому можно предполагать, что только эффекты, фиксируемые у более поздних поколений (F3 и далее), можно рассматривать как действительно передаваемое из поколения в поколение (в противном случае они могут быть следствием первоначального воздействия) (Jirtle, Skinner, 2007; Skinner, 2008). Следует иметь в виду, что пока существует ограниченное количество таких исследований программирования развития, в которых отслеживали фенотип до поколения F3, при этом полученные результаты показывают неоднозначные фенотипические эффекты в поколении F3 (Drake et al., 2005; Benyshek et al., 2006, 2008).

Возможные механизмы, ответственные за трансгенерационные эффекты.

Механизмы, ответственные за трансгенерационные эффекты в программировании развития, плохо изучены. Существует несколько возможных основных механизмов: либо передача через изменение эпигенома (соматического или зародышевого) (Ozanne, Constancia, 2007), или через компоненты ооплазмы (особенно, митохондрии) (Knudsen and Green, 2004). или при развитии в субоптимальной среде матки, опосредованном фетальным программированием в поколении F1. Известно, что развитие в субоптимальной среде матки повышает вероятность заболевания в более позднем возрасте, например, эмбрионы крыс дикого типа, перенесённые в гипергликемическую среду матки, приобретают гипергликемические фенотипы в последующие периоды жизни и в последующем поколении (Gill-Randall et al., 2004).

То есть, пока не совсем надёжно установлено, влияет ли программирование развития в поколении F0 специфически на репродуктивную систему, или оно компрометирует адаптацию матери к беременности в поколении F1 в достаточной степени, чтобы установить фенотип программирования развития *de novo* в F2 и в последующих поколениях. Известно, что возраст матери влияет на среду матки и является фактором риска неблагоприятных исходов беременности, включая задержку внутриутробного развития и низкий вес тела при рождении (Salem Yaniv et al., 2011).

Парадигмальным примером трансгенерационного нарушения развития могут быть эффекты применения синтетического эстрогена диэтилстильбэстрола (DES). DES является мощным эндокринным фактором, оказывающим сильное влияние на развитие эстроген-рецепторных тканей в процессе внутриутробного воздействия. Это приводит к неблагоприятным исходам поколения F1 в человеческой популяции, включая бесплодие (Palmer et al., 2001). Механизм побочных эффектов, вызванных DES, по-видимому, заключается в изменении паттернов метилирования ДНК. (McLachlan et al., 2001).

Помимо соединений с эстрогеноподобной активностью, пониманию механизмов трансгенерационных эффектов в отношении репродуктивных дисфункций может способствовать изучение эффектов антиандрогенных эндокринных факторов, в первую очередь винклозолина (Anway et al., 2006a,b). Модификация эпигенома (выявляемая по изменением паттернов метилирования ДНК в семенниках) наблюдалась у взрослых самцов крыс поколения F1, после чего наблюдалось нарушение метилирования ДНК в сперматозоидах поколений F2 и F3. Фенотип потомства у самцов крыс после первоначального воздействия винклозолина в F0 сохранялся до поколения F4 (Anway et al., 2006a,b), а у самок – до поколения F3 (Nilsson et al., 2008).

Подавляющее большинство исследований программирования развития, охватывающих более двух поколений, было проведено на мышах и крысах, самые ранние работы были проведены более 30 лет назад (Stewart et al., 1975; Beach et al., 1982). В последние десятилетия появилось больше публикаций, описывающих эффекты программирования развития в ряду поколений у продуктивных животных. В частности, стали доступны поразительные данные о трансгенерационном программировании по отцовской линии у свиней (Braunschweig et al., 2012).

Сообщалось, что у крыс при использовании рационов с низким содержанием белка (один из наиболее распространённых изученных типов эксперимента) фенотип распространяется на поколение F3 (Benyshek et al., 2006) или останавливается на поколении F2 (Harrison, Langley-Evans, 2009), в зависимости от конкретного состава рациона и протоколов планирования эксперимента.

Родительское происхождение» эффектов программирования в последующих поколениях является немаловажным вопросом, особенно с учётом существования половых различий в фенотипе поколения F1 во многих моделях программирования развития (Aiken, Ozanne, 2012). В ответ на ограничение белка в рационе F0 у самок был показан ряд последствий для потомства, включая влияние на метаболизм в системе глюкоза – инсулин (Zambrano et al., 2005; Benyshek et al., 2008; Pinheiro et al., 2008; Peixoto-Silva et al., 2011), ожирение (Peixoto-Silva et al., 2011), метилирование ДНК в печени (Burdge et al., 2007), островковую массу поджелудочной железы (Frantz et al., 2011),

Эффекты наследования эпигенетических модификаций.

Многие авторы приводят доводы в пользу эпигенетической основы трансгенерационного программирования. (Thamotharan et al., 2007). Эпигенетика изучает наследование модификаций фенотипических признаков без изменения кодирующих последовательностей нуклеиновых кислот. Это определение эпигенетики не распространяется на сперматозоиды, которые транскрипционно неактивны и представляют собой предельную форму клеточной дифференцировки, предназначенную дать начало новой особи после оплодотворения ооцита, а не дочерним клеткам со схожим фенотипом (Kiefer, Perrier, 2019). Эпигенетические механизмы включают в себя изменения метилирования ДНК, модификации гистонов или малых РНК.

Метилирование ДНК является ключевым компонентом полного набора эпигенетических явлений, которые работают вместе, чтобы установить и поддерживать состояния экспрессии генов (Ferguson-Smith, 2011). (Yang et al., 2004). Метилирование ДНК происходит, в основном, за счёт связывания метильных групп внутри гуанин-цитозиновых (CpG) островках динуклеотидов (Yang et al., 2004). В геноме животных и человека в среднем метилировано около 60–80% CpG (Ibeagha-Awemu, Zhao, 2015).

В последние десятилетия внимание исследователей было сосредоточено, в основном, на изменениях паттернов метилирования ДНК, вызванных пищевыми или другими стимулами окружающей среды (Reik et al., 2001); такие изменения фиксируются, в частности, при изучении трансгенерационных эффектов программирования развития (Burdge et al., 2007, 2011; Crudo et al., 2012). Несмотря на очевидный важный вклад эпигенетических модификаций в механизм трансгенерационного программирования, необходимо также учитывать роль цитоплазматических элементов, в том числе, митохондрий. Митохондрии и митохондриальная ДНК (мтДНК), унаследованные в развивающемся организме, у человека и животных происходят из цитоплазмы ооцитов и, следовательно, наследуются по материнской линии (Cummins, 2002). Митохондриальные реакции на метаболические процессы в тканях становятся всё более понятными (Crescenzo et al., 2006).

Количество копий мтДНК резко изменяется в отдельных тканях в ответ на окислительный стресс на ранних сроках беременности и, следовательно, может обеспечивать механизм программирования развития при введении в рацион матери целевых ингредиентов (Aiken et al., 2008). Ранее было показано, что у крыс, получавших корм с высоким содержанием жиров, наблюдаются изменения в митохондриальном биогенезе и окислительно-восстановительном статусе ооцитов (Igosheva et al., 2010), что потенциально может обеспечивать передачу эффектов программирования развития через цитоплазму, а не через ДНК развивающегося зародыша. Несколько ранее перепрограммирование митохондриальной функции рассматривалось в качестве возможного опосредующего звена в происхождении эффектов программирования развития (Thes et al., 2009).

Роль внутриутробной среды.

Роль внутриутробной среды в формировании фенотипа в ряду поколений демонстрируется в исследованиях с переносом контрольных эмбрионов в аномальные среды матки. Перенос контрольных эмбрионов в матку на фоне гипергликемии маточной среды создаёт фенотип диабета у взрослого потомства (Gill-Randall et al., 2004). Схожим образом перенос эмбрионов дикого типа в матку мышей с дефицитом грелина у матери вызывал нарушение их имплантации, что, вероятно, связано с дефектной пролиферацией клеток эндометрия в матке в первом поколении (Martin et al., 2011).

И наоборот, фенотип во втором поколении у крыс при содержании их на низкокалорийной диете может быть «спасён» посредством переноса бластоцисты в контрольную матку (Garg et al., 2013). Эти результаты показывают, что матка не является пассивным партнёром в установлении фенотипа поколения F2 и что модификация зародышевой линии не требуется для передачи программируемого фенотипа при наличии модифицированного репродуктивного тракта.

Прямая модификация репродуктивного тракта в поколении F1 была продемонстрирована в нескольких исследованиях на грызунах. Нормальная функция репродуктивного тракта включает в себя множество анатомических и физиологических элементов, а наблюдаемые отклонения от нормы в этих элементах могут быть обусловлены нарушениями в системах фетального программирования (Sloboda et al., 2011). Модификация репродуктивного тракта в поколении F1 была продемонстрирована при регистрации числа фолликулов (Bernal et al., 2010), параметров эстрального цикла (Chernoff et al., 2009; Sloboda et al., 2009) и состава маточной жидкости (Leese et al., 2008).

Адаптация сосудов матки, наблюдаемая в ходе нормальной беременности, нарушается при неадекватном питании матери в опытах с недостаточным питанием матери (Hemmings et al., 2005) и в опытах с низким содержанием белка в корме (Torrens et al., 2003). Дефекты пролиферации

клеток эндометрия и экспрессии генов в матке были выявлены у потомства F1 дикого типа мышей с дефицитом грелина (Martin et al., 2011). Любое из этих нарушений репродуктивной функции в F1 может потенциально создать субоптимальную среду, достаточную для сохранения программируемого фенотипа в поколении F2.

Остаётся нерешённой дискуссия о том, является ли неблагоприятная среда матки в поколении F1, созданная стимулом программирования развития в F0, достаточна для программирования фенотипа в F2 или в последующем поколении. Однако идея о том, что зародыш сам по себе не может быть средством программирования, представляет собой явный принципиальный сдвиг от парадигмы прямой передачи эффектов программирования по механизму модификации зародышевой линии. Регенерация фенотипа за счёт программирования *de novo* в каждом поколении через материнский репродуктивный тракт упоминается в другом месте как «порочный круг» концепции программирования развития (Gaboru et al., 2009). Однако эта точка зрения не учитывает потенциальных преимуществ эпигенетического программирования в ситуациях, когда последующие поколения лучше адаптируются к новой среде.

В связи с этим предлагается использовать термин «программирование размножения», чтобы различать ситуации, в которых фенотип не передается напрямую, а вместо этого «перепрограммируется» в последующих поколениях). Этот класс описательных моделей включает не только те, в которых среда матки считается агентом размножения, но и соматическое эпигенетическое перепрограммирование с помощью поведенческих (Francis et al., 1999; Weaver et al., 2004) или других механизмов. Некоторые авторы также представили доказательства того, что даже если обнаружена эпигенетическая модификация зародышевой линии, она скорее распространяется, чем передается непосредственно последующим поколениям (Burdge et al., 2011; Radford et al., 2012). Определение относительного вклада механизмов распространения программирования развития в последующие поколения – это область, которая требует продолжения научного поиска с целью решения актуальных медицинских и зоотехнических проблем.

Обсуждение и выводы

Результаты исследований, проведенных в последние годы, не оставляют сомнений в том, что эпигенетические факторы играют существенную роль в формировании фенотипических признаков у человека, у лабораторных и продуктивных животных. Признание этого факта дало основание для развития представлений о фетальном программировании развития. Неблагоприятные воздействия на развивающийся плод, в том числе связанные с ухудшением нутритивного статуса матери, могут запрограммировать плод на более высокий риск хронических заболеваний в периоды до- и после достижения возраста репродуктивной зрелости.

Изучение влияния вариации времени вмешательства в процессы внутриутробного развития привело к представлению о существовании некоторых «окон» в пренатальной жизни, в пределах которых внешние воздействия имеют критическое значение для процессов органогенеза.

Убедительные доказательства роли фетального программирования получены при изучении показателя «омускуленности», т.е. относительной массы мышц в теле. В многочисленных исследованиях показано, что сниженный потенциал формирования этого признака может быть следствием неадекватного нутритивного статуса матери в первой половине беременности, когда в процессах первичного миогенеза наблюдается подъём гиперплазии эмбриональных промиоцитов и формирование пула мышечных волокон, сохраняющегося в последующие периоды и в постнатальной жизни, когда рост объёма мышц происходит за счёт их гипертрофии, которая ограничена числом ядер на единицу длины мышечного волокна (Cherapanov, 2001).

Контроль нутритивного статуса коров обычно проводится только во второй половине беременности, когда дополнительные потребности в обменной энергии и протеине составляют более 10% от поддерживающей потребности, но в плане выявления критических этапов внутриутробного развития первые месяцы стельности и первая половина лактации имеют несомненный приоритет так как в этот период происходит ряд ключевых процессов, включая

развитие маточно-плацентарного сосудистого русла, формирование нервной трубки и органогенез. Поэтому контроль условий питания и физиологического состояния коров в этот период может дать ответы на вопрос о причинных факторах в формировании фенотипа у потомства со сниженными морфо-функциональными и продуктивными показателями.

В этой связи представляет интерес выявление возможных эффектов влияния воздействий в критические периоды внутриутробного развития на формирование относительных размеров и функциональной активности внутренних органов, в том числе печени, у высокопродуктивных коров, поскольку жировая дистрофия печени обусловлена неадекватностью общей метаболической способности этого органа перерабатывать продукты массивной мобилизации жировых запасов в период интенсивного лактогенеза. Опубликованные данные предварительных исследований дают основание предполагать в отношении внутренних органов эффекты фетального программирования, аналогичные таковым в формировании фенотипа омускуленности.

Механизмы, ответственные за проявления трансгенерационных эффектов, пока плохо изучены; при попытках интерпретации эмпирических данных рассматриваются, в основном, три возможных механизма: передача через изменение эпигенома (соматического или зародышевого), через компоненты ооциты (особенно, митохондрии) или при развитии в субоптимальной среде матки, опосредованном фетальным программированием в поколении F1.

В последние десятилетия появились публикации, описывающие эффекты программирования развития в ряду поколений у продуктивных животных. В частности, выявлены трансгенерационные эффекты по отцовской линии у свиней. Пониманию механизмов таких трансгенерационных эффектов в отношении репродуктивных дисфункций может, в частности, способствовать изучение эффектов антиандрогенных эндокринных факторов, в частности, винклозолина (Anway et al., 2006a,b). Модификация эпигенома, выявляемая по изменениям паттернов метилирования ДНК в семенниках, наблюдалась у взрослых самцов крыс первого поколения, после чего наблюдалось нарушение метилирования ДНК в сперматозоидах в поколениях F2 и F3.

При рассмотрении причин снижения жизнеспособности коров в процессе селекции на высокую молочную продуктивность, вопрос о предполагаемом наследовании по механизму прямого трансгенерационного эффекта не имеет особого значения, поскольку уже в поколении F1, т.е. у дочерей, полученных от высокопродуктивной коровы с синдромом жировой дистрофии печени в первой половине лактации и, следовательно, имевшей проблемы в смысле неблагоприятных сдвигов в фетальном программировании, с большой долей вероятности будет воспроизводиться фенотип коровы с укороченным сроком продуктивной жизни.

Результаты изучения множественных эффектов эпигенетического программирования развития у высокопродуктивных животных могут послужить основой не только для разработки инновационных подходов для повышения экономической эффективности животноводства, но также для преодоления обостряющейся тенденции снижения качества и безвредности для человека молочных и мясных продуктов.

В связи с этим и с открытием феноменов эпигенетического программирования необходим переход к новой постановке этих проблем и проведения исследований на новом уровне, с периодической регистрацией множественных показателей физиологического состояния у матери в период беременности и на всём протяжении жизни в потомстве, в первую очередь, у первого и второго поколения. Это технически возможно в ближайшей перспективе на основе применения современных средств биологического мониторинга и цифровых платформ для анализа «больших данных», получаемых в режиме реального времени на экспериментальном стаде, а в перспективе – на всех племенных предприятиях и в хозяйствах, использующих роботизированные системы кормления, доения и ветеринарного контроля

Для решения проблем, связанных с необходимостью сжатия/фильтрации получаемых массивов измерительных данных и извлечения статистически значимой информации необходимо своевременно создавать заделы в формировании комплекса баз данных, новых протоколов количественного анализа и компьютерного моделирования.

Для расширенного проведения этих работ уже в настоящее время ощущается дефицит специалистов с достаточной подготовкой в области биоинформатики и интегративной (системной) биологии, а в ближайшей перспективе отставание в этой сфере с высокой долей вероятности может обесценить вложение средств в техническое оснащение новых технологий и ускорить отставание от мировой науки и практики. Своевременное решение возникающих проблем и соответствующее вложение средств в сфере образования и науки необходимо для правильной постановки проблем, разработки концепций, методологических решений и поиска ориентиров для проведения необходимых комплексных исследований.

References

1. Aiken C., Ozanne S. Sex differences in developmental programming models. *Reproduction*. 2013. 145: 1-13
2. Anway M.D., Leathers C., Skinner M.K. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease. *Endocrinology*. 2006a, 12: 5515-5523.
3. Anway M.D., Memon M.A., Uzumcu M., Skinner M.K. Transgenerational effect of the endocrine disruptor vinclozolin on male spermatogenesis. *J. Androl*. 2006b. 6: 868-879.
4. Banchemo G.E., Clariget R.P., Bencini R., Lindsay D.R., Milton J.T., Martin G.B. Endocrine and metabolic factors involved in the effect of nutrition on the production of colostrum in female sheep. *Reprod. Nutr. Dev.* 2006. 46: 447-460. doi: 10.1051/rnd:2006024
5. Barb C., Kraeling R. Role of leptin in the regulation of gonadotropin secretion in farm animals. *Anim. Reprod. Sci.* 2004. 82: 155-167. doi: 10.1016/j.anireprosci.2004.04.032
6. Barcelos S.S., Nascimento K.B., Silva T.E et al. The effects of prenatal diet on calf performance and perspectives for fetal programming studies: a meta-analytical investigation *Animals* (Basel). 2022. 12(16): 2145.
7. Barker D.J.P. 1995. Fetal origins of coronary heart disease. *Brit. Med. J.* 1311: 171-174.
8. Barker D.J.P. The developmental origins of adult disease. *J. Am. Coll. Nutr.* 2004. 23(Suppl. 6): 588-595. doi: 10.1080/07315724.2004.10719428.
9. Bartle D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009. 136, 215-233.
10. Berry D.P., Lonergan P., Butler S.T. et al. Negative influence of high maternal milk production before and after conception on offspring survival and milk production in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2008. 91. 329-337
11. Batistel F., Alharthi A.S., Yambao R.R., Elolimy A.A., Pan Y.-X., Parys C., Looor J.J. Methionine supply during late-gestation triggers offspring sex-specific divergent changes in metabolic and epigenetic signatures in bovine placenta. *J. Nutr.* 2019. 149: 6-17. doi: 10.1093/jn/nxy240
12. Beach R.S., Gershwin M.E., Hurley L.S. Gestational zinc deprivation in mice: persistence of immunodeficiency for three generations. *Science*. 1982. 4571: 469-471.
13. Bell A.W., Greenwood P.L. Prenatal origins of postnatal variation in growth, development and productivity of ruminants. *Anim. Prod. Sci.* 2016. 56: 1217-1232. doi: 10.1071/AN15408.
14. Bell A.W., Ehrhardt R.A. Regulation of placental nutrient transport and implications for fetal growth. *Nutr. Res. Rev.* 2002. 15: 211-230. doi: 10.1079/NRR200239
15. Benyshek D.C., Johnston C.S., Martin J.F. Glucose metabolism is altered in the adequately-nourished grand-offspring (F3 generation) of rats malnourished during gestation and perinatal life. *Diabetologia*. 2006. 5: 1117-1119.
16. Bernal A.B., Vickers M.H., Hampton M.B., Poynton R.A., Sloboda D.M. Maternal undernutrition significantly impacts ovarian follicle number and increases ovarian oxidative stress in adult rat offspring. *PLoS One*. 2010. 12: e15558.
17. Bilbo S.D., Schwarz J.M. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Front. Neuroendocrin.* 2012. 3: 267-286.
18. Bird A.P., Wolffe A.P. Methylation-induced repression-belts, braces, and chromatin. *Cell*. 1999. 5, 451-454.
19. Bonnet M., Cassar-Malek I., Chilliard Y., Picard B. Ontogenesis of muscle and adipose tissues and their interactions in ruminants and other species. *Anim. Int. J. Anim. Biosci.* 2010. 4: 1093. doi: 10.1017/S1751731110000601
20. Bormann J., Wiggans G.R., Druet Tand Gengler N. Within-herd effects of age at test day and lactation stage on test-day yields. *J. Dairy Sci.* 2003. 86. 3765-3774.

21. Braunschweig M., Jagannathan V., Gutzwiller A., Bee G. Investigations on trans- generational epigenetic response down the male line in F2 pigs. *PLoS One*. 2012; 2:e30583.
22. Brett K.E., Ferraro Z.M., Yockell-Lelievre J., Gruslin A., Adamo K.B. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: The role of the placenta. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. 15: 16153-16185. doi: 10.3390/ijms150916153
23. Burdge G.C., Hoile S.P., Uller T., Thomas N.A., Gluckman P.D., Hanson M.A., Lillycrop K.A. Progressive, transgenerational changes in offspring phenotype and epigenotype following nutritional transition. *PLoS One*. 2011. 11: e28282
24. Cafe L.M., Hennessy D.W., Hearnshaw H., Morris S.G., Greenwood P.L. Influences of nutrition during pregnancy on lactation on birth weights and growth to weaning of calves sired by Piedmontese or Wagyu bulls. *Austr. J. Exp. Agric.* 2006. 46: 245-255. doi: 10.1071/EA05225
25. Carpinello, O.J.; DeCherney, A.H.; Hill, M.J. Developmental Origin of Health and Disease: the history of the Barker hypothesis and assisted technology. *Semin. Reprod. Med.* 2018. 36: 177-182. doi: 10.1055/s-0038-1675779
26. Carranza-Martin A.C., Coleman D.N., Garcia L.G., Furnus C.C., Relling A.E. Prepartum fatty acid supplementation in sheep. III. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid during finishing on performance, hypothalamus gene expression, and muscle fatty acids composition in lambs. *J. Anim. Sci.* 2018. 96: 5300-5310. doi: 10.1093/jas/sky360
27. Carvalho E.B., Costa T.C., Sanglard L.P., Nascimento K.B., Meneses J.A.M., Galvão M.C., Serão N.V.L., Duarte M.S., Gionbelli M.P. Transcriptome profile in the skeletal muscle of cattle progeny as a function of maternal protein supplementation during mid-gestation. *Livest. Sci.* 2022. 263: 104995. doi: 10.1016/j.livsci.2022.104995.
28. Chen Q., Yan W., Duan E. Epigenetic inheritance of acquired traits through sperm RNAs and sperm RNA modifications. *Nat. Rev. Genet.* 2016. 17: 733-743. doi: 10.1038/nrg.2016.106
29. Cherepanov G.G. A morpho-physiological conception and model of animal growth. *J. Anim. Feed Sci.* 2001. 10: 385-397.
30. Cherepanov G.G. Prediction of cows viability: a new look at the old problem. *Agric. Res. Technol. (ARTOAJ)*. 2018. Vol. 141. Issue 5: ARTOAJ.MS.ID.555931; doi: 10.19080/ARTOAJ.2018.14.555931.
31. Cherepanov G.G., Kharitonov E.L., Ostrenko K.S. In silico predictions on the productive life span and theory of its developmental origin in dairy cows. *Animals*. 2022. 12(6): 684-698.
32. Chernoff N., Gage M.I., Stoker T.E., Cooper R.L., Gilbert M.E., Rogers E.H. Reproductive effects of maternal and pre-weaning undernutrition in rat offspring: age at puberty, onset of female reproductive senescence and intergenerational pup growth and viability. *Reprod. Toxicol.* 2009. 4: 489-494.
33. Choi Y.J., Jang K., Yim D.S. et al. Effects of compensatory growth on the expression of milk protein gene and biochemical changes of the mammary gland in Holstein cows. *J. Nutr. Biochem.* 1998. 9, 380-387.
34. Connor E.E., Siferd S., Elsasser T.H. et al. Effect of increased milking frequency on gene expression in the bovine mammary gland. *BioMed. Centr. Genom.* 2008. 9: 362.
35. Copping K., Hoare A., Callaghan M., McMillen I., Rodgers R., Perry V. Fetal programming in 2-year-old calving heifers: Peri-conception and first trimester protein restriction alters fetal growth in a gender-specific manner. *Anim. Prod. Sci.* 2014. 54: 1333-1337. doi: 10.1071/AN14278
36. Crescenzo R., Lionetti L., Mollica M.P., Ferraro M., D'Andrea E., Mainieri D., Dulloo A.G., Liverini G., Iossa S. Altered skeletal muscle subsarcolemmal mitochondrial compartment during catch-up fat after caloric restriction. *Diabetes*. 2006. 8: 2286-2293.
37. Croyley J.E., Suter C.M., Beckman K.B., Martin D.K. Germ-line epigenetic modification of the murine Avy allele by nutritional supplementation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2006. 103: 17308-17312.
38. Cummins J.M. The role of maternal mitochondria during oogenesis, fertilization and embryogenesis. *Reprod. Biomed. Online*. 2002. 2: 176-182.
39. Dean W., Santos F., Reik W. Epigenetic reprogramming in early mammalian development and following somatic nuclear transfer. *Semin. Cell Develop. Biol.* 2003. 14: 93-100.
40. Dickinson S.E., Elmore M.F., Kriese-Anderson L. et al, Evaluation of age, weaning weight, body condition score, and reproductive tract score in pre-selected beef heifers relative to reproductive potential. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2019. 10: 18. doi: 10.1186/s40104-019-0329-6

41. Donkin I., Barrès R. Sperm epigenetics and influence of environmental factors. *Mol. Metab.* 2018. 14: 1-11. doi: 10.1016/j.molmet.2018.02.006
42. Drake A.J., Walker B.R., Seckl J.R. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005. 1: R34-R38.
43. Du M., Yan X., Tong J.F., Zhao J., Zhu M.J. Maternal obesity, inflammation, and fetal skeletal muscle development. *Biol. Reprod.* 2010. 82: 4-12. doi: 10.1095/biolreprod.109.077099
44. Du M., Tong J., Zhao J., Underwood K.R., Zhu M., Ford S.P. Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. *J. Anim. Sci.* 2010. 88: E51-E60. doi: 10.2527/jas.2009-2311
45. Du M., Zhao J.X., Yan X., Huang Y., Nicodemus L.V., Yue W. Fetal muscle development, mesenchymal multipotent cell differentiation, and associated signaling pathways. *J. Anim. Sci.* 2011. 89: 583-590. doi: 10.2527/jas.2010-3386
46. Duarte M.S., Gionbelli M.P., Paulino P.V.R. et al. Effects of maternal nutrition on development of gastrointestinal tract of bovine fetus at different stages of gestation. *Livest. Sci.* 2013. 153: 60-65. doi: 10.1016/j.livsci.2013.01.006.]
47. Duarte M.S., Gionbelli M.P., Paulino P.V.R. et al. Maternal overnutrition enhances mRNA expression of adipogenic markers and collagen deposition in skeletal muscle of beef cattle fetuses. *J. Anim. Sci.* 2014. 92: 3846-3854. doi: 10.2527/jas.2014-7568
48. Duhl D.M., Vrieling H., Miller K.A., Wolff G.L., Barsh G.S. Neomorphic agouti mutations in obese yellow mice. *Nature Genetics.* 1994. 8: 59-65.
49. Ferguson-Smith A.C. Genomic imprinting: The emergence of an epigenetic paradigm. *Nat. Rev. Genet.* 2011. 12: 565-575. doi: 10.1038/nrg3032
50. Ferreira A.O., Vasconcelos B.G., Favaron P.O. et al. Desenvolvimento do sistema nervoso central de bovinos. *Pesqui. Vet. Bras.* 2018. 38: 147-153. doi: 10.1590/1678-5150-pvb-5020
51. Ferreira M.F.L., Rennó L.N., Detmann E. et al. Performance, metabolic and hormonal responses of grazing Nellore cows to an energy-protein supplementation during the pre-partum phase. *BMC Vet. Res.* 2020. 16: 108.
52. Finucane K.A., McFadden T.B., Bond J.P., Kennelly J.J., Zhao F.Q. Onset of lactation in the bovine mammary gland: gene expression profiling indicates a strong inhibition of gene expression in cell proliferation. *Funct. Integr. Genom.* 2008. 8: 251-264.
53. Fisher-Heffernan R.E., O'Rashid M.M., AlZahal O., Quinton M., Boermans H.J., McBride B.W. Fishmeal supplementation during ovine pregnancy and lactation protects against maternal stress-induced programming of the offspring immune system. *BMC Vet. Res.* 2015. 11: 266. doi: 10.1186/s12917-015-0573-8
54. Fontes P., Oosthuizen N., Ciriaco F. et al. Effects of nutrient restriction on the metabolic profile of Bos indicus influenced and B. taurus suckled beef cows. *Animal.* 2021. 15: 100-166. doi: 10.1016/j.animal.2020.100166
55. Ford J.A.J., Park C.S. Nutritionally directed compensatory growth enhances heifer development and lactation potential. *J. Dairy Sci.* 2001. 84: 1669-1678.
56. Francis D., Diorio J., Liu D., Meaney M.J. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science.* 1999. 5442: 1155-1158.
57. Friggens N.C., Thorup V.M. From monitoring to precision phenotyping: Towards a systemic use of precision livestock measures in dairy herds. *Proc. N.Z. Soc. Anim. Prod.* 2015. 15: 146-148.
58. Gabory A., Attig L., Junien C. Sexual dimorphism in environmental epigenetic programming. *Mol. Cell. Endocr.* 2009. 304: 8-18.
59. Garcia M., Greco L.F., Lock A.L., Block E., Santos J.E.P., Thatcher W.W. Supplementation of essential fatty acids to Holstein calves during late uterine life and first month of life alters hepatic fatty acid profile and gene expression. *J. Dairy Sci.* 2016. 99: 7085-7101. doi: 10.3168/jds.2015-10472
60. Garg M., Thamotharan M., Dai Y., Lee P.W., Devaskar S.U. Embryo transfer of the F2 postnatal calorie restricted female rat offspring into a control intra-uterine environment normalizes the metabolic phenotype. *Metabolism* 2013. 62: 432-441.
61. Gillman M.W. Developmental origins of health and disease. *N. Engl. J. Med.* 2005. 353: 1848-1850.
62. Gill-Randall R., Adams D., Ollerton R.L., Lewis M., Alcolado J.C. Type 2 diabetes mellitus — genes or intrauterine environment? An embryo transfer paradigm in rats. *Diabetologia* 2004. 8: 1354-1359.
63. Gionbelli T., Rotta P., Veloso C. et al. Intestinal development of bovine foetuses during gestation is affected by foetal sex and maternal nutrition. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2017. 101: 493-501. doi: 10.1111/jpn.12572 [

64. Gurevitch J., Koricheva J., Nakagawa S., Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature*. 2018. 555: 175-182. doi: 10.1038/nature25753
65. Haghghi F., Galfalvy H., Chen S., Huang Y.-Y., Cooper T.B., Burke A.K. DNA methylation perturbations in genes involved in polyunsaturated fatty acid biosynthesis associated with depression and suicide risk. *Front. Neurol.* 2015. 6: 92. doi: 10.3389/fneur.2015.00092
66. Harrison M., Langley-Evans S.C. Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy. *Br. J. Nutr.* 2009. 7: 1020-1030.
67. Hemmings D.G., Veerareddy S., Baker P.N., Davidge S.T. Increased myogenic responses in uterine, but not mesenteric arteries from pregnant offspring of diet-restricted rat dams. *Biol. Reprod.* 2005. 4: 997-1003.
68. Hoffman M., Reed S., Pillai S., Jones A., McFadden K., Zinn S., Govoni K. Physiology and endocrinology symposium: The effects of poor maternal nutrition during gestation on offspring postnatal growth and metabolism. *J. Anim. Sci.* 2017. 95: 2222-2232. doi: 10.2527/jas.2016.1229
69. Hoffman D.J., Powell T.L., Barrett E.S., Hardy D.B. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol. Rev.* 2021. 101(3); 739-795. doi: 0.1152/physrev.00002.2020
70. Huber E., Notaro U.S., Recce S., Rodríguez F.M., Ortega H.H., Salvetti N.R., Rey F. Fetal programming in dairy cows: Effect of heat stress on progeny fertility and associations with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis functions. *Anim. Reprod. Sci.* 2020. 216: 106348. doi: 10.1016/j.anireprosci.2020.106348
71. Hyttel P., Sinowatz F., Vejlsted M. *Embriologia Veterinária*. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda. 2012.
72. Ibeagha-Awemu E.M., Zhao X. Epigenetic marks: Regulators of livestock phenotypes and conceivable sources of missing variation in livestock improvement programs. *Front. Genet.* 2015. 6: 302. doi: 10.3389/fgene.2015.00302
73. Igosheva N., Abramov A.Y., Poston L. et al. Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes. *PLoS One*. 2010. 4: e10074.
74. Innis S.M. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta*. 2005. 26: S70-S75. doi: 10.1016/j.placenta.2005.01.005
75. Jennings T., Gonda M., Underwood K., Wertz-Lutz A., Blair A. The influence of maternal nutrition on expression of genes responsible for adipogenesis and myogenesis in the bovine fetus. *Animal*. 2016. 10: 1697-1705. doi: 10.1017/S1751731116000665
76. Jaenisch R. and Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat. Genet.* 2003. 33: 245-254.
77. Jirtle R.L., Skinner M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat. Rev. Genet.* 2007. 4: 253-262.
78. Jones P.A., Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science*. 2001. 293: 1068-1070.
79. Kabaran S., Besler H.T. Do fatty acids affect fetal programming? *J. Health Popul. Nutr.* 2015. 33: 14. doi: 10.1186/s41043-015-0018-9
80. Kangaspeska S., Stride B., Me'tivier R., Polycarpou-Schwarz M., Ibberson D., Carmouche R.P., Benes V., Gannon F., Reid G. Transient cyclical methylation of promoter DNA. *Nature*. 2008. 452: 112-115
81. Keisler D.H., Lucy M.C. Perception and interpretation of the effects of undernutrition on reproduction. *J. Anim. Sci.* 1996. 74: 1-17. doi: 10.2527/1996.74suppl_31x
82. Khanal P., Nielsen M.O. Impacts of prenatal nutrition on animal production and performance: A focus on growth and metabolic and endocrine function in sheep. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2017. 8: 75. doi: 10.1186/s40104-017-0205-
83. Kiefer H., Perrier J.P. DNA methylation in bull spermatozoa: Evolutionary impacts, interindividual variability, and contribution to the embryo. *Can. J. Anim. Sci.* 2019. 100: 1-16. doi: 10.1139/cjas-2019-0071
84. Klose R.J., Bird A.P. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem. Sci.* 2006. 31: 89-97.
85. Knudsen T.B., Green M.L. Response characteristics of the mitochondrial DNA genome in developmental health and disease. *Birth Defects Res. C Embryo Today*. 2004. 4: 313-329.
86. Kruse S., Bridges G., Funnell B. et al. Influence of post-insemination nutrition on embryonic development in beef heifers. *Theriogenology*. 2017. 90: 185-190. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.11.021
87. Ladeira M., Schoonmaker J., Gionbelli M., Dias J., Gionbelli T., Carvalho J.R., Teixeira P. Nutrigenomics and beef quality: A review about lipogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. 17: 918. doi: 10.3390/ijms1706

88. Larqué E., Demmelmair H., Gil-Sánchez A., Prieto-Sánchez M.T., Blanco J.E., Pagán A. Placental transfer of fatty acids and fetal implications. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. 94 (Suppl. 6): 1908–1913. doi: 10.3945/ajcn.110.001230
89. Le Grand F., Rudnicki M.A. Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2007. 19: 628-633. doi: 10.1016/j.ceb.2007.09.012
90. Leese H.J., Hugentobler S.A. et al. Female reproductive tract fluids: composition, mechanism of formation and potential role in the developmental origins of health and disease. *Reprod. Fertil. Dev.* 2008. 1: 1-8.
91. Love O.P., Chin E.H., Wynne-Edwards K.E., Williams T.D. Stress hormones: A link between maternal condition and sex-biased reproductive investment. *Am. Nat.* 2005. 166: 751-766. doi: 10.1086/497440.
92. Lumey L.H. Decreased birth weights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944–1945. *Paed. Perin. Epidemiol.* 1992. 6: 240-253.
93. Maresca S., Valiente S.L., Rodriguez A.M., Long N.M., Pavan E., Quintans G. Effect of protein restriction of bovine dams during late gestation on offspring postnatal growth, glucose-insulin metabolism and IGF-1 concentration. *Livest. Sci.* 2018. 212: 120-126. doi: 10.1016/j.livsci.2018.04.009
94. Marquez D., Paulino M., Rennó L., Villadiego F., Ortega R., Moreno D., Martins L., De Almeida D., Gionbelli M., Manso M. Supplementation of grazing beef cows during gestation as a strategy to improve skeletal muscle development of the offspring. *Animal.* 2017. 11: 2184-2192. doi: 10.1017/S1751731117000982
95. Martin J.R., Lieber S.B., McGrath J., Shanabrough M., Horvath T.L., Taylor H.S. Maternal ghrelin deficiency compromises reproduction in female progeny through altered uterine developmental programming. *Endocrinology.* 2011. 5: 2060-2066.
96. Martin-Gronert M.S., Ozanne S.E. Mechanisms underlying the developmental origins of disease. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012a. 2: 85-92.
97. Martin-Gronert M.S., Ozanne S.E. Metabolic programming of insulin action and secretion. *Diab. Obes. Metab.* 2012. 14 (Suppl. 3): 29-39.
98. Mayer B., Zolnai A., Frenyó L.V., Jancsik V., Szentirmay Z., Hammarström L. Redistribution of the sheep neonatal Fc receptor in the mammary gland around the time of parturition in ewes and its localization in the small intestine of neonatal lambs. *Immunology.* 2002. 107: 288-296. doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01514.x
99. McLachlan J.A., Burow M., Chiang T.C., Li S.F. Gene imprinting in developmental toxicology: a possible interface between physiology and pathology. *Toxicol. Lett.* 2001. 120: 161-164.
100. McLean K.J., Boehmer B.H., Spicer L.J., Wettemann R.P. The effects of protein supplementation of fall calving beef cows on pre-and postpartum plasma insulin, glucose and IGF-I, and postnatal growth and plasma insulin and IGF-I of calves. *J. Anim. Sci.* 2018. 96: 2629-2639. doi: 10.1093/jas/sky173
101. Metivier R., Gallais R., Tiffocche C. et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature.* 2008. 452: 45-50.
102. Mellor D., Flint D., Vernon R., Forsyth I. Relationships between plasma hormone concentrations, udder development and the production of early mammary secretions in twin-bearing ewes on different planes of nutrition. *Q. J. Exp. Physiol. Transl. Integr.* 1987. 72: 345-356. doi: 10.1113/expphysiol.1987.sp003080
103. Moallem U. Invited review: Roles of dietary n-3 fatty acids in performance, milk fat composition, and reproductive and immune systems in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2018. 101: 8641-8661. doi: 10.3168/jds.2018-14772
104. Mohammadabadi M., Bordbar F., Jensen J., Du M., Guo W. Key genes regulating skeletal muscle development and growth in farm animals. *Animals.* 2021. 11: 835. doi: 10.3390/ani11030835
105. Molenaar A., Seyfert H.M., Murney R., Biet J., Erdman R., Oden K., Henderson H, Rijnkels M., Stelwagen K., Singh K. Compaction of the alpha-S1-casein and opening of a defensin promoter occurs during *Suberis* infection of the bovine mammary gland and after cessation of milking, the casein promoter begins to close up after 24 hours. *Conf. 7th Ann. Intern. Symp: Milk Genomics Human Health.* UC Davis, CA, USA, 2010.
106. Moore T., Reik W. Genetic conflict in early development: parental imprinting in normal and abnormal growth. *Rev. Reprod.* 1996. 1: 73-77.
107. Morgan H.D., Sutherland H.E., Martin D.I.K., Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nature Genetics.* 1999. 23. 314-318.
108. Nehra D., Le H.D., Fallon E.M., Carlson S.J., Woods D., White Y.A. Prolonging the female reproductive lifespan and improving egg quality with dietary omega-3 fatty acids. *Aging Cell.* 2012. 11: 1046-1054. doi: 10.1111/acel.12006

109. Nickles K.R., Hamer L., Coleman D.N., Relling A.E. Supplementation with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in late gestation in ewes changes adipose tissue gene expression in the ewe and growth and plasma concentration of ghrelin in the offspring. *J. Anim. Sci.* 2019. 97. 2: 2631-2643. doi: 10.1093/jas/skz141
110. Novosel'tsev, V.N., Novosel'tseva, J.A., Bojko, S.M., Yashin, A.I. Homeostasis and aging: slow-fast mathematical model of senescence and death. In: *Modeling and Control in Biomedical Systems*. Karlsburg/Greifswald, 2000. P. 71-76.
111. O'Doherty A.M., O'Gorman A., al Naib A., Brennan L., Daly E., Duffy P. Negative energy balance affects imprint stability in oocytes recovered from postpartum dairy cows. *Genomics*. 2014. 104: 177-185. doi: 10.1016/j.ygeno.2014.07.006
112. Opsomer G., Van Eetvelde M., Kamal M., Van Soom A. Epidemiological evidence for metabolic programming in dairy cattle. *Reprod. Fertil. Dev.* 2016. 29: 52-57. DOI: 10.1071/RD1641
113. Ozanne S.E., Constancia M. Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype. *Nat. Clin. Pract. Endocr. Metab.* 2007. 7: 539-546.
114. Palmer J.R., Hatch E.E., Rao R.S., Kaufman R.H., Herbst A.L., Noller K.L., Titus-Ernstoff L., Hoover R.N. Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am. J. Epidemiol.* 2001. 4: 316-321.
115. Park C.S., Baik M.G., Keller W.L., Berg I.E., Erickson G.M. Role of compensatory growth in lactation: a stair-step nutrient regimen modulates differentiation and lactation of bovine mammary gland. *Growth, Devel. Aging*. 1989. 53, 159-166.
116. Park C.S. Role of compensatory mammary growth in epigenetic control of gene expression. *J. Fed. Am. Soc. Exper. Biol.* 2005. 19: 1586-1591.
117. Perdiguero E., Sousa-Victor P., Ballestar E., Muñoz-Cánoves P. Epigenetic regulation of myogenesis. *Epigenetics*. 2009. 4: 541-550. doi: 10.4161/epi.4.8.10258
118. Pfeifer L.F., Castro N.A., Neves P.M., Cestaro J.P., Siqueira L.G. Development and validation of an objective method for the assessment of body condition scores and selection of beef cows for timed artificial insemination. *Livest. Sci.* 2017. 197: 82-87. doi: 10.1016/j.livsci.2017.01.011
119. Pfeifer L.F.M., Rodrigues W.B., Nogueira E. Relationship between body condition score index and fertility in beef cows subjected to timed artificial insemination. *Livest. Sci.* 2021. 248: 104482. doi: 10.1016/j.livsci.2021.104482
120. Pinheiro A.R., Salvucci I.D., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Protein restriction during gestation and/or lactation causes adverse transgenerational effects on biometry and glucose metabolism in F1 and F2 progenies of rats. *Clin. Sci (Lond)*. 2008. 5: 381-392.
121. Prayaga K. Evaluation of beef cattle genotypes and estimation of direct and maternal genetic effects in a tropical environment. 1. Growth traits. *Aust. J. Agric. Res.* 2003. 54: 1013-1025. doi: 10.1071/AR03071
122. Pryce J.E., Harris B.L. Genetics of body condition score in New Zealand dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2006. 89: 4424-4432.
123. Radford E.J., Isganaitis E., Jimenez-Chillaron J. et al. An unbiased assessment of the role of imprinted genes in an intergenerational model of developmental programming. *PLoS Gene*. 2012. 4: e1002605.
124. Ramírez-Zamudio G.D., da Cruz W.F., Schoonmaker J.P. et al. Effect of rumen-protected fat on performance, carcass characteristics and beef quality of the progeny from Nellore cows fed by different planes of nutrition during gestation. *Livest. Sci.* 2022. 258: 104851. doi: 10.1016/j.livsci.2022.104851
125. Ramsahoye B.H., Biniszkiwicz D., Lyko F., Clark V., Bird A.P. Jaenisch R. Non-CpG methylation is prevalent in embryonic stem cells and may be mediated by DNA methyltransferase 3a. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2000. 97: 5237-5242.
126. Redmer D., Wallace J., Reynolds L. Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2004. 27: 199-217. doi: 10.1016/j.domaniend.2004.06.006
127. Reik W., Dean W., Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*. 2001. 5532: 1089-1093.
128. Reik W., Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat. Rev. Genet.* 2001. 2: 21-32.
129. Reynolds L.P., Redmer D.A. Utero-placental vascular development and placental function. *J. Anim. Sci.* 1995. 73: 1839-1851. doi: 10.2527/1995.7361839x

130. Rodrigues L.M., Schoonmaker J.P., Resende F.D., Siqueira G.R., Rodrigues Machado Neto O., Gionbelli M.P., Ramalho Santos Gionbelli T., Ladeira M.M. Effects of protein supplementation on Nellore cows' reproductive performance, growth, myogenesis, lipogenesis and intestine development of the progeny. *Anim. Prod. Sci.* 2020. 61: 371-380. doi: 10.1071/AN20498.
131. Riggs A.D., Martienssen R.A., Russo V.E.A. Introduction. In: *Epigenetic mechanisms of gene regulation* (ed. V.E.A. Russo, R.A. Martienssen and A.D. Riggs). Vol. 32, pp. 1-4. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996.
132. Rosa-Velazquez M., Batistel F., Pinos-Rodriguez J.M., Relling A.E. Effects of maternal dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and methionine during late gestation on fetal growth, DNA methylation, and mRNA relative expression of genes associated with the inflammatory response, lipid metabolism and DNA methylation in sheep. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2020. 11: 111. doi: 10.1186/s40104-020-00513-7
133. Rijnkels M., Kabotyanski E., Montazer-Torbati M.B., Beauvais C.H., Vassetzky Y., Rosen J.M., Devinoy E. The epigenetic landscape of mammary development and functional differentiation. *J. Mamm. Gland Biol. Neopl.* 2010. 15: 85-100.
134. Roche J.R., Lee J.M. Berry D.P. Pre-conception energy balance and secondary sex ratio – a partial support for the Trivers–Willard hypothesis in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2006. 89: 2119-2125
135. Roque-Jiménez J.A., Rosa-Velázquez M., Pinos-Rodríguez J.M. et al. Role of long chain fatty acids in developmental programming in ruminants. *Animals* (Basel). 2021. 11(3): 762-778.
136. Rutten C.J., Velthuis A.G.J., Steeneveld W., Hogeveen H. Invited review: Sensors to support health management on dairy farms. *J. Dairy Sci.* 2013. 96: 1928-1952. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6107> 23462176
137. Ruvinsky A. Basics of gametic imprinting. *J. Anim. Sci.* 1999. 77: 228-237.
138. Santos J.E.P., Bilby T.R., Thatcher W.W., Staples C.R., Silvestre F.T. Long chain fatty acids of diet as factors influencing reproduction in cattle. *Reprod. Domest. Anim.* 2008. 43 (Suppl. 2): 23-30. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01139.x
139. Schumacher A., Petronis A. Epigenetics of complex diseases: from general theory to laboratory experiments. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006. 310: 81-115.
140. Sejrsen K., Huber J.T., Tucker H.A., Akers R.M. Influence of nutrition on mammary development in pre- and postpubertal heifers. *J. Dairy Sci.* 1982. 65: 793-800.
141. Singh K., Davis S.R., Dobson J.M. et al. cDNA microarray analysis reveals antioxidant and immunogenes are up-regulated during involution of the bovine mammary gland. *J. Dairy Sci.* 2008. 91: 2236-2246.
142. Singh K., Molenaar A.J., Swanson K.M., Gudex B., Arias J.A., Erdman R.A., Stelwagen K.. Epigenetics: a possible role in acute and transgenerational regulation of dairy cow milk production. *Animal*, 2012. 6: 375-381. <https://doi.org/10.1017/S1751731111002564>
143. Shrestha N., Sleep S.L., Cuffe J.S.M., Holland O.J., Perkins A.V., Yau S.Y. Role of omega-6 and omega-3 fatty acids in fetal programming. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2020. 47: 907-915. doi: 10.1111/1440-1681.13244
144. Simopoulos A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.* 2002. 56: 365-379. doi: 10.1016/S0753-3322(02)00253-6
145. Skinner M.K. What is an epigenetic transgenerational phenotype F3 or F2. *Reprod. Toxicol.* 2008. 1: 2-6.
146. Sloboda D.M., Howie G.J., Pleasants A., Gluckman P.D., Vickers M.H. Pre- and postnatal nutritional histories influence reproductive maturation and ovarian function in the rat. *PLoS One.* 2009. 8: e6744.
147. Starbuck M.J., Dailey R.A., Inskip E.K. Factors affecting retention of early pregnancy in dairy cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 2004. 84: 27-39. doi: 10.1016/j.anireprosci.2003.12.009
148. Stewart R.J., Preece R.F., Sheppard H.G. Twelve generations of marginal protein deficiency. *Br. J. Nutr.* 1975. 2: 233-253.
149. Strahl B.D., Allis C.D. The language of covalent histone modifications. *Nature.* 2003. 403, 41-45.
150. Suchyta S.P., Sipkovsky S., Halgren R.G. et al. Bovine mammary gene expression profiling using a cDNA microarray enhanced for mammary-specific transcripts. *Physiol. Genom.* 2000. 16: 8-18.
151. Swanson J.M.; Wadhwa P.D. (Eds) *Genes, Environments and Human Development, Health and Disease (GEHDHD) meeting*. Arnold and Mabel Beckman Center of the National Academy of Sciences. September 7–8, 2006.

152. Swanson T., Hammer C., Luther J., Carlson D., Taylor J., Redmer D., Neville T., Reed J., Reynolds L., Caton J. Effects of gestational plane of nutrition and selenium supplementation on mammary development and colostrum quality in pregnant ewe lambs. *J. Anim. Sci.* 2008. 86: 2415-2423. doi: 10.2527/jas.2008-0996
153. Swanson K.M., Stelwagen K., Erdman R.A., Singh K. Acute DNA methylation changes are associated with involution and re-initiation of lactation in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2011. 94(E-suppl. 1): 433.
154. Tarry-Adkins J.L., Ozanne S.E. Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. 6(Suppl): 1765S-1771S.
155. Thamotharan M., Garg M., Oak S., Rogers L.M., Pan. G., Sangiorgi F., Lee P.W., Devaskar S.U. Transgenerational inheritance of the insulin-resistant phenotype in embryo- transferred intrauterine growth-restricted adult female rat offspring. *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.* 2007. 5: E1270-E1279.
156. Theys N, Bouckenooghe T, Ahn MT, Remacle C, Reusens B. Maternal low-protein diet alters pancreatic islet mitochondrial function in a sex-specific manner in the adult rat *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. 5: R1516-R1525.
157. Vickers M.H. Developmental programming of the metabolic syndrome – the critical windows for intervention. *World J. Diabetes.* 2011. 9: 137-148.
158. Thornton K.J. Impacts of nutrition on the proliferation and differentiation of satellite cells in livestock species. *J. Anim. Sci.* 2019. 97: 2258-2269. doi: 10.1093/jas/skz081
159. Torrens C., Brawley L., Barker A.C., Itoh S., Poston L., Hanson M.A. Maternal protein restriction in the rat impairs resistance artery but not conduit artery function in pregnant offspring. *J. Physiol.* 2003. 547(1): 77-84.
160. Trivers R.L., Willard D.E. Natural selection of parental ability to vary the sex ratio of offspring. *Science.* 1973. 179: 90-92. doi: 10.1126/science.179.4068.90
161. Underwood K., Tong J., Price P., Roberts A., Grings E., Hess B., Means W., Du M. Nutrition during mid to late gestation affects growth, adipose tissue deposition, and tenderness in cross-bred beef steers. *Meat Sci.* 2010. 86: 588-593. doi: 10.1016/j.meatsci.2010.04.008
162. Vanselow J., Yang W., Herrmann J., Zerbe H., Schuberth H.J., Petzl W., Tomek W., Seyfert H.M. DNA-remethylation around a STAT5-binding enhancer in the far distal alpha S1-casein promoter is associated with abrupt shut-down of alpha S1-casein synthesis during acute mastitis. *J. Molec. Endocr.* 2006. 37: 463-477.
163. Van Tassell C.P., Wiggans G.R., VanRaden P.M., Norman H.D. Changes in USDA-DHIA genetic evaluations. *Animal Improvement Programs Laboratory Research Report CH9 (8-97)*. US Department of Agriculture / Agricultural Research Service, Washington, DC, USA. 1997.
164. Van Tran L., Malla B.A., Kumar S., Tyagi A.K. Polyunsaturated fatty acids in male ruminant reproduction: a review. *Asian-Austral. J. Anim. Sci.* 2017. 30: 622-637. doi: 10.5713/ajas.15.1034
165. Vasicek T.J., Zeng L, Guan X.J., Zhang T., Costantini F., Tilghman S.M. Two dominant mutations in the mouse fused gene are the result of transposon insertions. *Genetics.* 1997. 147: 777-786.
166. Walsh S.W., Mehta J.P., McGettigan P.A., Browne J.A., Forde N., Alibrahim R.M. Effect of the metabolic environment at key stages of follicle development in cattle: Focus on steroid biosynthesis. *Physiol. Genom.* 2012. 44: 504-517. doi: 10.1152/physiolgenomics.00178.2011
167. Waterland R.A., Jirtle R.L. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol. Cell. Biol.* 2003. 23: 5293-5300.
168. Weaver I.C., Cervoni N., Champagne F.A., D'Alessio A.C., Sharma S., Seckl J.R., Dymov S., Szyf M., Meaney M.J. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.* 2004. 8: 847-854.
169. White J.P., Gao S., Puppa M.J., Sato S., Welle S.L., Carson J.A. Testosterone regulation of Akt/mTORC1/FoxO3a signaling in skeletal muscle. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. 365: 174-186. doi: 10.1016/j.mce.2012.10.019
170. Wittum T.E., Perino L.J. Passive immune status at postpartum hour 24 and long-term health and performance of calves. *Am. J. Vet. Res.* 1995. 56: 1149-1154.
171. Wolff G.L., Kodell R.L., Moore S.R., Cooney C.A. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. *J. Fed. Am. Soc. Exper. Biol.* 1998. 12: 949-957.
172. Yang A.S., Estecio M.R., Doshi K., Kondo Y., Tajara E.H., Issa J.P. A simple method for estimating global DNA methylation using bisulfite PCR of repetitive DNA elements. *Nucleic Acids Res.* 2004. 3: e38.
173. Zaborski D., Grzesiak W., Szatkowska I., Dybus A., Muszynska M., Jedrzejczak M. Factors affecting dystocia in cattle. *Reprod. Domest. Anim.* 2009. 44: 540-551. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01123.x.

174. Zago D., Canozzi M.E.A., Barcellos J.O.J. Pregnant beef cow's nutrition and its effects on postnatal weight and carcass quality of their progeny. *PLoS One*. 2020. 15: e0237941. doi: 10.1371/journal.pone.0237941.
175. Zambrano E., Martinez-Samayoa P.M., Bautista C.J. et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J. Physiol.* 2005. 566(1): 225-236.
176. Zhu M.J., Ford S.P., Nathanielsz P.W., Du M. Effect of maternal nutrient restriction in sheep on the development of fetal skeletal muscle. *Biol. Reprod.* 2004. 71: 1968-1973. doi: 10.1095/biolreprod.104.034561

UDC:636.03:618.214/29:57.022

**The role of the epigenetic factors in forming phenotypical traits:
analysis of the problem from the standpoint of integrative biology**

Cherepanov G.G.

*Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition, branch of Federal Research
Center for Animal Husbandry, Ernst VIZh, Borovsk, Kaluga oblast, Russian Federation*

ABSTRACT. It is known that the physiological state of the mother during pregnancy is crucial for the development of the fetus; adverse effects on the developing fetus, including those associated with the deterioration of the nutritional status of the mother, often cause deterioration in health in the adult life of the offspring; however, knowledge of the potential long-term effects of such exposures on food-producing animals is still limited. Such knowledge is needed to determine the best management strategies to minimize adverse effects on animal performance and avoid the possible transmission of undesirable effects to subsequent generations. The purpose of this work is to systematize the results of studies on the influence of intrauterine development conditions on the formation of phenotypic traits in born offspring and the manifestation of these epigenetic effects in subsequent generations. Main sections: 1. The influence of the nutritional conditions of pregnant cows on the productive qualities of offspring (the effects of inadequate nutrition of pregnant cows on lactogenesis, reproductive functions and growth of young animals; myogenesis; the effects of the nutritional status of the mother at different periods of pregnancy: the effects of breed factors and stress exposures). 2. Influence of polyunsaturated fatty acids on the effects of fetal programming (influence of maternal nutritional status and nutritional supplementation of non-esterified fatty acids on developmental programming; effects of polyunsaturated fatty acid supplementation during preimplantation, mid- and late pregnancy). 3. Transgenerational effects of epigenetic formation of phenotypic traits (influence of feed additives of methyl group donors on developmental processes: possible mechanisms responsible for transgenerational effects; effects of the intrauterine environment; inheritance of epigenetic modifications). The possibility is discussed of combining achievements in understanding the role of epigenetic effects in the formation of phenotypic traits with the results of research work at the level of the organism and animal populations, which can be used in practice to predict breeding qualities and increase the viability of productive animals.

Keywords: productive animals, epigenetics, fetal programming, transgenerational effects, viability

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh (Productive Animal Biology), 2023, 1: 5-30.

Поступило в редакцию: 20.01.2023 г.

Получено после доработки: 10.03.2023

Сведения об авторах:

Черепанов Геннадий Георгиевич, д. б. н., ст. н. с., 89611243110@mail.ru