

© Н.Н.Смирнова, Н.Б.Куприенко, 2012
УДК 616-036.12-053.1

Н.Н. Смирнова¹, Н.Б. Куприенко¹

ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ВЗРОСЛЫХ

N.N. Smirnova, N.B. Kuprienko

FETAL PROGRAMMING OF PATHOLOGY IN ADULTS

¹Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся данные, свидетельствующие о роли условий внутриутробного развития плода в возникновении хронической патологии у взрослого и пожилого индивидуума. Обсуждается значимость массы тела при рождении, связанная с характером питания матери, состоянием плаценты, трофическим статусом плода для развития ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности в постнатальном периоде. Малая масса плода ассоциирована с малым числом нефронов и с высокой уязвимостью почек взрослого.

Ключевые слова: фетальное программирование, ожирение, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дефицит нефронов.

ABSTRACT

The review provides data, indicating about the role of intrauterine fetal growth conditions in chronic pathology at adults and aged individuals. The significance of body mass at birth, associated with maternal nutrition, placenta, trophic status of fetus in progression of obesity, arterial hypertension and insulin resistance in postnatal period is discussed. Low body mass of fetus is associated with small number of nephrons, and with high risk of kidney diseases in adults.

Key words: fetal programming, obesity, arterial hypertension, insulin resistance, nephron deficit.

Ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет – грозная триада, уносящая жизни и инвалидизирующая тысячи людей молодого и среднего возраста. Этот симптомокомплекс, объединяемый в понятие «метаболический синдром», стремительно молодеет. Так, в США ожирение диагностируется у 25% выпускников школ и у 15% учеников старших классов. Число детей с ожирением в США выросло с 1965 по 1993 г. на 54% среди детей от 6 до 11 лет и на 39% – среди подростков [1].

По данным ВОЗ, в России избыточная масса тела обнаруживается у 20% детей грудного возраста [2]. По результатам российского эпидемиологического исследования избыточная масса тела выявлена у 11,8% школьников 6–11-х классов, в том числе у 2,3% – ожирение [3]. Артериальная гипертензия (АГ) у взрослых – одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения в 2009 г. составила 40,8% (у мужчин 36,6%, у женщин 42,9%)

[4] По данным разных авторов, АГ встречается у 1–14% детей и 12–18% у школьников. Генетическая зависимость между липидным и углеводным обменом и подъемом артериального давления подтверждена многочисленными исследованиями [5]. Одним из главных органов-мишеней, т.е. органом, в первую очередь подверженным неблагоприятному влиянию АГ любого происхождения и любого механизма, являются почки. Всякая значительная и достаточно продолжительная АГ способствует развитию нефроангиосклероза; избыточная масса тела в первую очередь отрицательно сказывается на почечной гемодинамике.

К настоящему времени накоплено большое число данных о фетальном программировании патологии, проявляющейся в постнатальной жизни. Около 20 лет назад Баркер (D.J. Barker) с коллегами (Университет в Саутгемптоне) обнаружили, что географические ареалы с высокой натальной, постнатальной и младенческой смертностью те же самые, что и ареалы со сравнительно высоким уровнем смертности от коронарной болезни сердца у лиц среднего возраста [6]. С тех пор проведено много исследований, доказывающих обратную зависимость между массой тела при рождении (МТР) и уровнем АД у взрослых [7–9]. Помимо АГ, МТР ассоциирует-

Смирнова Н.Н. 197022, ул. Льва Толстого, д. 6–8, кафедра педиатрии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Тел.: 89954566 E-mail: smirnova2012@yandex.ru

ся с такими патологическими состояниями взрослого, как инсулинорезистентность [10, 11], сердечно-сосудистые заболевания, включая инсульт [12, 13], а также, возможно, рак молочной железы [14] и атопия [15].

Влияние малой массы тела при рождении и неудовлетворительного питания в пренатальном и перинатальном периоде на состояние здоровья взрослого доказано как в отношении людей, так и животных. Связь между эмбриональным ростом и заболеваниями в постнатальном периоде, с точки зрения современной патологии, связана с изменением экспрессии генов из-за воздействия эпигенетических феноменов. Во время раннего эмбриогенеза ДНК подвергается деметилированию и реметилированию. Этот процесс осуществляет «маркировку» некоторых генов материнского или отцовского происхождения. Впоследствии эти «меченые» гены инактивируются. Этот эпигенетический процесс затрагивает, прежде всего, рост и развитие плода и плаценты [16, 17].

Многочисленные эпидемиологические исследования доказывают связь между малой массой при рождении и развитием ожирения в последующие годы. Этому, парадоксальному на первый взгляд, феномену посвящено много клинических наблюдений и экспериментальных исследований. Для объяснения этой связи выдвинута «гипотеза бережливости» (*thrifty hypothesis*). Она утверждает, что субоптимальное питание на ранних стадиях развития вызывает у плода и новорожденного метаболическую адаптацию, позволяющую организму развиваться при дефиците нутриентов. В постнатальном периоде, получая обильное питание, индивидум приобретает такие патологические состояния, как диабет второго типа, АГ, ожирение. Показано, что женщины, испытавшие голодание во внутриутробном периоде, в возрасте 50 лет имеют риск ожирения выше, чем те, кто не испытал пищевой депривации внутриутробно [18]. Механизмы развития ожирения по «гипотезе бережливости» до конца не ясны.

Ожирение – сложное нарушение обмена, зависящее как от генетических факторов (например мутация рецептора меланокортина-4) [19], так и от условий внешней среды. Опыты на животных указывают на значимость механизмов потребления. Так, детеныши морских свинок, рожденные от матерей, голодавших во время беременности, появлялись на свет с меньшей массой, чем в контрольной группе, но имели сравнительно большие запасы жировой ткани, что создавало предпосылки к ожирению уже во внутриутробном пери-

оде [20]. Похожие данные получены в отношении детей, рожденных с малой массой тела [21]. Изучение экспрессии генов, представленных в висцеральной жировой ткани, извлеченной из плодов от самки крысы, находившейся на белковой депривации, показало усиленную экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм углеводов, белков и липидов, по сравнению с контролем [22]. Аналогичные результаты получены на плодах овец после пищевой депривации самок [23].

В постнатальном периоде обилие пищи, увеличенный аппетит и сниженная активность создают предпосылки для ожирения. Это относится как к животным, так и к людям.

Аппетит – это сложный феномен, однако совершенно очевидно, что аппетит может регулироваться или «программироваться» пре- и перинатальным питанием. Добывание пищи (орексия) – приоритетная физиологическая функция всех многоклеточных форм жизни, основной источник получения энергии. Орексигенная функция (т.е. стимуляция аппетита) и её регуляция развиваются *in utero* на самых ранних этапах развития. Программирование орексигенных механизмов в ответ на изменения внешних условий плода (или новорожденного) может задавать уровень аппетита в младенчестве, детстве и – в конце концов – у взрослого. Дисфункция аппетита может быть результатом влияния на плод со стороны матери в «критические окна» развития. В ответ на недостаточное питание *in utero* ребенок (детеныш) демонстрирует гиперфагию по сравнению с контролем, что служит важным механизмом развития ожирения в постнатальном периоде [24]. У человека хорошо развиты орексигенные механизмы. Напротив, сигналы насыщения функционируют слабо. Поэтому попытки индивидуума сбросить массу тела за счет диеты чрезвычайно трудны [25].

Аппетит первично контролируется замкнутой цепью ядер гипоталамуса, получающих импульсы из центральных и периферических источников, включая мозг, желудок, адипоциты и поджелудочную железу. Совокупность этих импульсов генерирует нейро- и гормональные сигналы, настраивающие уровень аппетита для обеспечения энергетических потребностей. Аркообразное ядро (*arcuate nucleus – ARC*) признано ключевой мишенью регулирования аппетита и центральным нейрональным процессором орексигенных и анорексигенных сигналов. ARC содержит, по крайней мере, две разные популяции нейронов, противоположно регулирующих потребление пищи. Орексигенные нейроны вырабатывают нейропептид Y

(NPY) и agouti-related protein (AgRP). Анорексигенные нейроны содержат метаболиты меланокортина POMC (pro-opiomelanocortin) и CART (cocaine and amphetamine-regulated transcript). Обе популяции нейронов содержат рецепторы лептина, но с противоположным ответом на лептин: ингибирование NPY/AgRP и стимуляция POMC/CART нейронов [25]. Синтез и выделение NPY в гипоталамусе тесно связаны с нутритивным статусом. Уровень NPY в гипоталамусе увеличивается в ответ на ограничение пищи у овец и крыс [26, 27]. Грелин (Ghrelin) – еще один орексигенный пептид, синтезирующийся в желудке и в гипоталамусе. Он функционирует как эндогенный лиганд рецептора стимулятора секреции гормона роста. Этот рецептор экспрессирован в ARC и других ядрах гипоталамуса и ствола мозга [28]. Уровень грелина наиболее высок при голодании; резко поднимается перед едой и падает в течение 1 ч после еды у людей, овец и крыс. Введение грелина стимулирует аппетит. Лептин, главный гормон насыщения, синтезируется адипоцитами, эпителием желудка и лимфатических узлов, а в период беременности – и плацентой [29]. Лептин поступает в мозг и действует непосредственно в гипоталамусе, подавляя аппетит. Очевидно, лептин косвенно влияет на чувство насыщения путем стимуляции дополнительных анорексигенных пептидов, включая POMC, и подавлением орексигенных пептидов аркообразного ядра ARC (NPY, AgRP) [30]. Уровень лептина снижается при ограничении питания и растет при приеме пищи, введении инсулина и глюкозы [31].

NPY-орексигенные пути функционируют у почти доношенного (зрелого) плода. Центральный NPY значимо стимулирует пищевое поведение почти зрелого плода овцы; при этом содержание NPY увеличивается вдвое при заглатывании амниотической жидкости или сублингвальном введении сахарозы [32, 33]. Лептин, функционирующий как важный сигнал насыщения у взрослых, также выделяется в периоде гестации. В противоположность взрослому организму у плода центральный лептин не ингибирует заглатывание амниотической жидкости или оральной сахарозы [34]. У новорожденных животных перекорм вызывает ранние избыточные прибавки массы тела и жировых отложений с последующим развитием гиперфагии, ожирения, гиперлептинемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Электрофизиологические исследования у таких животных показывают сниженный ингибирующий эффект лептина на нейроны, стимулирующие аппетит, включая NPY-нейроны ARC-ядра [35]. Нейроны вентрального медиального гипота-

ламуса также обнаруживают извращенный ответ на NPY у молодых взрослых, испытавших перекорм сразу после рождения [35].

Биохимические данные подтверждают концепцию программирования орексигенных путей. У плодов с задержкой развития плацентарный лептин и лептин пуповинной крови снижены. Недоношенные и рожденные с малой массой тела новорожденные люди, крысы или телята имеют низкий уровень лептина в плазме [36]. К двум месяцам mRNA-лептин подкожно-жирового слоя отрицательно коррелирует с массой тела при рождении [37]. У взрослых уровень лептина и инсулина связан с массой тела при рождении, независимо от степени ожирения [38].

В последнее время «гипотеза бережливости» пересматривается и уточняется. Помимо нутритивного статуса матери, низкой массой тела при рождении связывают с аномалиями строения и функции плаценты. Последние данные об этом приведены в обширном обзоре Leslie Myatt [39]. Плацента регулирует состав нутриентов и их поступление от матери плоду, служит источником гормональных сигналов, влияющих на метаболизм матери и плода. Поэтому нормальное функционирование плаценты – необходимое условие развития эмбриона. Давно известно, что перенос нутриентов через плаценту зависит от степени васкуляризации, определяющей кровотоки с обеих сторон плаценты. Ангиогенез нарушен в случаях беременности, осложненной преэклампсией, диабетом и другой патологией. Помимо развития сосудистого русла, в последнее время уточнена роль трофобласта в активном транспорте, продукции гормонов и удалении метаболитов через плаценту. В экспериментах на беременных овцах, находившихся на избыточном питании и родивших ягнят с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР), выявлена недостаточная пролиферация фетальной трофоэктодермы и сниженная экспрессия факторов ангиогенеза в плаценте. В результате были снижены масса плаценты, плацентарный кровоток, а также уровень глюкозы и аминокислот и напряжение кислорода в крови плода [40].

В регуляции функции плаценты человека принимают участие, по крайней мере, 60 генов. Гены, полученные от отца, стимулируют рост плода, а материнские – его замедляют [41]. Эта группа генов контролирует рост как плода, так и плаценты, поэтому влияет как на поступление нутриентов (плацента), так и на их потребление (плод). Выявлены гены, кодирующие специфические транспортеры трофобласта. Так, отцовский ген *Ata3* ко-

дирует компонент системы А транспортера аминокислот [42]; материнский ген *Impt/Slc 22a11* регулирует транспорт органических катионов [43]. Эти процессы контролируются и эпигенетическими механизмами, включая метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, под влиянием внешних факторов, включая характер питания матери [41]. Таким образом, становится понятной связь между питанием матери и функционированием плаценты.

Глюкокортикостероиды – ключевые регуляторы развития и созревания органов. В эксперименте на крысах избыточное введение беременной самке глюкокортикостероидов вызывает задержку роста, АГ, гипергликемию, повышенную активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и невроподобное поведение в неблагоприятных ситуациях после рождения [44]. Глюкокортикостероиды, вырабатываемые трофобластом, и регулируемые активностью 11 β -гидроксистероид дегидрогеназой (11 β ГСД), увеличивают экспрессию и функцию транспортеров глюкозы. Трофобласт выделяет 11 β ГСД-2, конвертирующий кортизол в неактивный кортизон, предохраняя плод от избытка материнского кортизола. У человека мутация гена-регулятора 11 β ГСД-2 ассоциирована с малым весом при рождении и низкой активностью энзима 11 β ГСД-2. Повышенный уровень кортизола в крови плода сочетается с ЗВУР [45].

Гипоксия, оксидативный и нитратный стресс – еще одна – весьма существенная – группа факторов, вызывающих патологию плаценты и ЗВУР. Низкое давление кислорода физиологично для органогенеза и является ключевым регулятором образования клеток в раннем периоде дифференцировки трофобласта. Гипоксия способствует образованию большого количества капилляров в структуре трофобласта. Этот феномен аналогичен процессам, происходящим в тканях животных и человека при подъеме на большую высоту. Гуморальные посредники капилляризации – сосудисто-эндотелиальный и плацентарный факторы роста и ангиопоэтин [46, 47]. Возрастающая метаболическая активность плацентарных митохондрий в течение гестации вызывает физиологическое увеличение оксидативного стресса при нормально протекающей беременности. В случаях преэклампсии или диабета оксидативный стресс усиливается, что проявляется увеличением образования активных форм кислорода либо угнетением антиоксидантных ферментов. Трофобласт и эндотелий сосудов плаценты в избытке продуцируют оксид азота (NO) и пероксинитриты. Это приводит к выключению фосфор-р38МАРкиназы – ключевого фермента для развития плаценты. В экспе-

рименте подавление этого энзима вызывало гибель эмбрионов мыши [39]. Эти данные подтверждают, что гипоксия, оксидативный и нитратный стресс, наряду с другими факторами, служат регуляторами развития и функции плаценты и, соответственно, модифицируют фетальное программирование.

Связи между малой массой тела при рождении и повышенным артериальным давлением (АД) посвящено большое число исследований. Эта связь достоверно установлена в экспериментальных работах, выполненных на крысах, поросятах и ягнятах. «Маловесные» крысятки и поросята имели достоверно более высокое АД, чем их «полновесные» ровесники [48]; ягнята, рожденные от многоплодной беременности, после рождения демонстрировали артериальную гипертензию (АГ) в отличие от животных, не имевших близнецов [49]. В литературе появляются указания на дефицит конкретных нутриентов в период гестации, создающий предпосылки для АГ в постнатальном периоде. Это, прежде всего, касается железа [50] и некоторых аминокислот (глицина и метионина). Роль последних связывают с метилированием ДНК [51]. В публикациях, посвященных многочисленным наблюдениям, выполненным в разных странах и в различных когортах обследованных, также констатируется связь между МТР и величиной АД в постнатальном периоде. Однако доказано, что увеличение систолического давления во взрослой жизни относительно мало: приблизительно 3,5 мм рт. ст. на 1 кг дефицита массы тела при рождении [52]. Наблюдения за близнецами, априори имеющими меньшую массу тела при рождении, не выявляет повышенной смертности от ишемической болезни [53]. Остается без ответа вопрос о степени ассоциации АГ с низкой массой при рождении из-за недоношенности [54]. Недавно проведенный мета-анализ о связи между АГ и массой тела при рождении показал, что исследования, проведенные в группах с небольшим числом обследованных, доказывают сильную связь между этими показателями, а анализ больших контингентов часто выявляет значительно более слабую зависимость [55]. Очевидно, что внутриутробное программирование АГ в постнатальном периоде связано с комбинацией разных факторов, действующих на плод, а не только с малой массой при рождении.

Многочисленные опыты на животных доказали, что АГ у особей с низкой массой тела при рождении вызвана, по крайней мере, частично, врожденным дефицитом нефронов в почках. Доказано, что 34–36 нед гестации – критический период для образования конечного числа нефронов; позже но-

вые гломерулы не образуются. Несмотря на то, что не установлено прямой корреляции между числом нефронов и массой тела при рождении у людей с АГ, у взрослых людей с эссенциальной гипертонией число нефронов снижено, а размер гломерул у людей, рожденных с малой массой тела, больше. Увеличенный размер гломерул связан с их гиперфильтрацией из-за уменьшенной фильтрующей поверхности. Гиперфильтрация клинически проявляется микроальбуминурией и ускоренной потерей функции почек, что чаще встречается среди взрослых, рожденных с малой массой тела. Почки с уменьшенным числом нефронов имеют меньший резерв для компенсации при пищевых перегрузках или почечной патологии. Это доказано, в частности, при трансплантации почки. В случаях, когда трансплантированная почка мала относительно массы тела реципиента, приживаемость таких трансплантатов ниже, независимо от иммунологических показателей. [56]. Однако существует гипотеза, в определенной мере противоречащая «теории малого числа нефронов». Суть этой гипотезы в следующем. Если число гломерул уменьшено, то гломерулы имеют большие размеры, что, в общем, обеспечивает нормальную фильтрующую поверхность. АГ у особей, рожденных с малой массой тела, – результат не малого числа нефронов, а развивающихся изменений в постгломерулярном сегменте нефрона, приводящих к повышенной реабсорбции натрия. Эта гипотеза была представлена, в частности, в докладе Eberhard Ritz (Heidelberg) «Роль почки в происхождении первичной гипертензии», сделанном на 2-м международном конгрессе «Гипертензия – от Короткова до наших дней» в Санкт-Петербурге в сентябре 2009 г. В том же докладе обобщены опубликованные за последние годы данные о причинах уменьшенного числа гломерул, полученные в экспериментах на животных. Среди причин упоминается низкое потребление белка матерью, нарушение кровоснабжения матки, гипергликемия и гиперинсулинемия матери, избыточное или очень низкое потребление поваренной соли матерью и избыточное выделение кортикостероидов.

Пренатальное программирование постнатальной патологии сердечно-сосудистой системы связывают с дисфункцией эндотелия, ассоциирующейся с малым весом при рождении [57]. В частности, определенное значение придается комплексу цинкосодержащих ферментов, или металлопротеаз, вовлеченных в деградацию компонентов внеклеточной матрицы. Эти ферменты секретируются эндотелиальными клетками. Изменения в матрице

металлопротеаз, как полагают, являются маркером эндотелиальной дисфункции и связаны с развитием сердечно-сосудистой патологии и метаболического синдрома [58]. Важную роль в поддержании баланса биосинтеза и деградации сосудистой стенки играют взаимодействия между матрицей металлопротеаз и коллагенстимулирующими факторами. Нарушение такого баланса способствует развитию сосудистых повреждений. Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) имеет коллагенстимулирующую и эндокринную активность воздействия на ткани многочисленных органов-мишеней [59, 60]. При определении плазменных концентраций металлопротеаз, их ингибиторов, IGF-1 и связывающего белка IGFBP-3 у детей найдены корреляционные связи между массой тела при рождении, уровнем АД и эндотелиальной дисфункцией [61].

Связь между малой массой тела при рождении и нарушенной толерантностью к глюкозе во взрослой жизни устанавливает «эмбриональная гипотеза инсулина» Хаттерсли. По этой теории полиморфизм гена гормона роста ассоциирован с генетически обусловленным дефицитом секреции инсулина или его активности [62].

Воздействие неблагоприятных факторов во время беременности может затронуть не только потомство данной беременности, но так же и следующее поколение [63, 64]. Есть несколько возможных объяснений этого феномена. Во-первых, гормональная среда матки матерей может повлиять на развивающиеся репродуктивные органы зародыша [65]. Во-вторых, любые эпигенетические изменения генома могут быть переданы второму поколению [66].

Вопрос обратимости пренатальных нарушений дискутируется, так как нарушения эмбрионального развития обычно диагностируются в поздний период беременности или даже после рождения, нет эффективных средств пренатального лечения ребенка, нет возможности непосредственного исследования влияния устранения неблагоприятных факторов на физиологические процессы, хотя работа в этой области продолжается [67]. Имеются экспериментальные данные, что часть из эффектов пренатального программирования может быть обратима после рождения. Так, в работах М.Н. Vickers, показано, что у взрослого потомства крыс, недокормленных во время беременности, развивались гиперинсулинемия и ожирение в результате уменьшенной двигательной активности и перекармливания. У этих животных также были низкие концентрации лептина. При применении лептина в ранний послеродовой период физиологические изменения, вы-

званные недостаточным внутриутробным питанием, были устранены [68–70].

Эпидемиологические доказательства фетального программирования заболеваний взрослых неоспоримы. К настоящему времени низкая масса тела при рождении является общепризнанным маркером риска патологии взрослых, но остается недооцененным фактором в увеличивающейся во всем мире распространенности гипертонии, диабета, ожирения, заболеваний почек. Особое внимание должно быть направлено на модификацию постнатальных факторов риска у людей с низкой массой тела при рождении. Изучение влияния фетального программирования имеет большой потенциал для многих областей практического здравоохранения – акушерства, педиатрии, кардиологии, нефрологии, эндокринологии и трансплантологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Patricia M. Quen. Carol E. Lany *Handbook of Pediatric Nutrition*, an Aspen Publication 1993: 560–572
2. Коровина НА, Захарова ИН, Нетребенко ОК и др. Функциональное состояние почек у детей при различных видах вскармливания. *Детская гастроэнтерология и нутрициология* 2005; 3 (13): 133–136
3. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Бутрова СА и др. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования. *Тер арх* 2007; 10 (79): 28–32
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Авторы (рабочая группа): ИЕ Чазова, ЛГ Ратова, СА Бойцов, ДВ Небиеридзе. *Системные гипертензии* 2010; 3: 5–26
5. Рязанов АС, Аракелянц АА, Юренев АП. Патогенез артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома. *Тер арх* 2003; 3 (75): 86–88
6. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 341 (1): 1077–1081
7. Stein CE, Fall CH, Kumaran K. et al. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet* 1996; 348: 1269–1273
8. Leon DA, Lithell HO, Vagero D et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29. *Br Med J* 1998; 317: 241–245
9. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18: 815–831
10. Hales CN, Barker DJ, Clark PM et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019–1022
11. Barker DJ, Hales CN, Fall CH et al. Type2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62–67
12. Barker DJ, Winter PD, Osmond C et al. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577–580
13. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C, mother's pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet* 1996; 348: 1264–1268
14. Mc Cormack VA, dos Santos Silva I, De Stavola BL et al. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: Result from long term follow up of Swedish cohort. *BMJ* 2003; 326: 248
15. Leadbitter P, Pearce N, Cheng S et al. Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood. *Thorax* 1999; 54: 905–910
16. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001; 293: 1089–1093
17. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20: 63–68
18. Ravelli AC, Der Meulen GH, Osmond C et al. Obesity at the age of 50 in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 811–816
19. Vaisse C, Clement K, Durand E et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; 106: 253–262
20. King KL, Roberts CT, Sohlstrom AI et al. Chronic maternal feed restriction impairs growth but increases adiposity of the fetal guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R119–126
21. Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ et al. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The Pune Maternal Nutrition Study. *Int J Obes Retard Metab Disord* 2003; 27: 173–180
22. Guan H, Arany E, van Beek JP et al. Adipose tissue gene expression profiling reveals distinct molecular pathways that define visceral adiposity in offspring of maternal protein-restricted rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E663–673
23. Dispham J, Gardner DS, Gnanalingham MG et al. maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: Differential effects on messenger ribonucleic acid abundance for uncoupling proteins and peroxisome proliferation-activated and prolactin receptors. *Endocrinology* 2005; 146: 3943–3949
24. Rennie KL, Johnson L, Jebb SA. Behavioral determinants of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 343–358
25. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: Modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R91–96
26. Polkowska J, Gladysz A. Effect of food manipulation on the neuropeptide Y neuronal system in the diencephalon of ewes. *J Chem Neuroanat* 2001; 21: 149–159
27. Personen U, Huupponen R, Rouru J, Koulu M. hypothalamic neuropeptide expression after food restriction in Zucker rats: Evidence of persistent neuropeptide Y gene activation. *Brain Res Mol Brain Res* 1992; 16: 255–260
28. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495–522
29. Hang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: Structure, function and biology. *Vitamins & Hormones* 2005; 7: 345–372
30. Korner J, Savontaus E, Chua SC et al. Leptin regulation of AgRP and NPY mRNA in the rat hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2001; 13: 959–966
31. Dallongeville J, Hecquet B, Libel P et al. Short term response of circulating leptin to feeding and fasting in man : Influence of circadian cycle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 728–733
32. Roberts TJ, Caston-Balderrama A, Nijland MJ, Ross MG. Central neuropeptide Y stimulates ingestive behavior and increases urine output in the ovine fetus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E494–500
33. El Haddad MA, Ismail Y, Guerra C et al. Effect of oral sucrose on ingestive behavior in the near-term ovine fetus. *J Obstet Gynecol* 2002; 187: 898–901
34. Ross MG, El Haddad M, Desai M et al. Unopposed orexigenic pathways in the developing fetus. *Physiol Behav* 2003; 79: 79–88
35. Davidowa H, Li Y, Plogemann A. Altered neuronal responses to feeding-relevant peptides as sign of developmental plasticity in the hypothalamic regulatory system of body weight. *Zh Vyssh Nerv Deiat im I.P.Pavlova* 2003; 53: 663–670
36. Mc Millen JC, Muhlihausler BS, Duffield JA, Yuen BS. Prenatal programming of postnatal obesity: Fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 405–412

37. Eckert JE, Gatford KL, Luxford BG et al. Leptin expression in offspring is programmed by nutrition in pregnancy. *J Endocrinol* 2000; 165: R1–6
38. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH et al. neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; 146: 4211–4216
39. Leslie Myatt Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol* 2006; 572 (1): 25–30
40. Wallace JM, Aitken RP, Milne IS, & hay WW Jr Nutritionally mediated placental growth restriction in the growing adolescent: consequences for the fetus. *Biol Reprod* 2004; 71: 1055–1062
41. Reik W, Constanca M, Fowden A et al. regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. *J Physiol* 2003; 547: 35–44
42. Mizuno Y, Sotomaru Y, Katsuzawa Y et al. Asb4, Ata3, and Dcn are novel imprinted genes identified by high-throughput screening using RIKEN cDNA microarray. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1499–1505
43. Dao D, Frank D, Qian N et al. IMPT1, an imprinted gene similar to polyspecific transporter and multi-drug resistance genes. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 597–608
44. Welberg LA, Seckl JR & Holms MC. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, the foeti-placental barrier to maternal glucocorticoids, permanently programs amygdala GR mRNA expression and anxiety-like behaviour in the offspring. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 1047–1054
45. Pepe GJ, Burch MG & Albrecht ED. Localization and developmental regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 and -2 in the baboon syncytiotrophoblast. *Endocrinology* 2001; 142: 68–80
46. Charnock-Jones DS, Kaufmann P & Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis, 1. Molecular regulation. *Placenta* 2004; 25: 103–113
47. Kaufmann P, Mayhew TM & Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Changes during normal pregnancy. *Placenta* 2004; 25: 114–126
48. Woods LL, Weeks DA. Naturally occurring intrauterine growth retardation and adult blood pressure in rats. *Pediatric Res* 2004; 56: 763–767
49. Ross MG, Desai M, Guerra C, Wang S. programmed syndrome of hypernatremic hypertension in ovine twin lambs. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1196–1204
50. Lewis RM, Forhead AJ, Petry CJ et al. long-term programming of blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Br J Nutr* 2002; 88: 283–290
51. Jackson AA, Dunn RL, Marchand MC, Langley-Evans SC Increased systolic blood pressure in rats induced by maternal low-protein diet is reversed by dietary supplementation with glycine. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 633–639
52. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systemic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18: 815–831
53. Christensen K, Vaupel JW, Holm NV, Yashin AI. Mortality among twins after age 6: foetal origins hypothesis versus twin method. *Br Med J* 1995; 310: 432–436
54. Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J et al. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in the Netherlands. *Pediatrics* 2005; 116: 725–731
55. Schluchter MD. Publication bias and heterogeneity in the relationship between systolic blood pressure, birth weight and catch-up growth – a meta-analysis. *J Hypertens* 2003; 21: 273–279
56. Valerie A. Luyckx & Barry M. Brenner Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney International* 2005; 68 [Suppl 97]: S68–S77
57. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R et al. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001; 103: 1264–1268
58. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 346–359
59. Johnston LB, Dahlgren J, Leger J et al. Association between insulin-like growth factor 1 (IGF-1) polymorphisms, circulating IGF-1, and pre- and postnatal growth in two European small for gestation age populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4805–4810
60. Jensen RB, Chellakooty M, Vielwerth S et al. Intrauterine growth retardation and consequence for endocrine and cardiovascular disease in adult life: does insulin-like growth factor play a role? *Horm Res* 2003; 60[Suppl 3]: 136–148
61. Ricardo Sesso & maria C.P Franco. Abnormalities in Metalloproteinase pathways and IGF-1 Axis: a Link between Birth Weight, Hypertension, and Vascular Damage in Childhood. *American journal of hypertension* 2010; 23 (1): 6–11
62. Day IN, Chen XH, Gaunt TR et al. Late life metabolic syndrome, early growth and common polymorphism in the growth hormone and placental lactogen gene cluster. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5569–5576
63. Klebanoff MA, Graubard BI, Kessel SS, Berendes HW. Lowbirth weight across generations. *JAMA* 1984; 252: 2423–2427.
64. Stein AD, Lumey LH. The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol* 2000; 72: 641–654
65. Ibanez L, Potau N, Enriquez G, de Zegher F. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000; 47: 575–577
66. Reik W, Santos F, Dean W. Mammalian epigenomics: reprogramming the genome for development and therapy. *Theorogenology* 2003; 59: 21–32
67. Harding JE, Bloomfield FH. Prenatal treatment of intrauterine growth restriction: lessons from the sheep model. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2: 182–192
68. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Foetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol* 2000; 279: E83–E87
69. Vickers MH, Breier BH, McCarthy D, Gluckman PD. Sedentary behavior during postnatal life is determined by the prenatal environment and exacerbated by postnatal hypercaloric nutrition. *Am J Physiol* 2003; 285: R271–R273
70. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; 146: 4211–4216

Поступила в редакцию 15.03.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.