

**М.В. ЭРМАН, Т.М. ПЕРВУНИНА**

УДК 618.2-07:616.61

Санкт-Петербургский государственный университет
Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

Фетальное программирование почечных функций

Эрман Михаил Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета
197198, г. Санкт-Петербург, ул. Блохина, д. 22, кв. 14, тел. 8-921-975-00-98, e-mail: erman_mv@hotmail.com

Концепция происхождения взрослых болезней в периоде детства привлекает все большее внимание исследователей. В обзоре анализируются внутриутробные повреждающие факторы по времени и механизму воздействия на формирующиеся почки. Приводятся модели экспериментальных исследований по влиянию на формирующиеся почки животных и последующие осложнения. Обсуждаются течение беременности и факторы, приводящие к нарушению нефрогенеза, механизмы фетального программирования.

Ключевые слова: почки, фетальное программирование, экспериментальные модели, нефрогенез, олиgoneфрония, гломерулomeгалия, низкая масса при рождении, хроническая болезнь почек.

M.V. ERMAN, T.M. PERVUNINA

St. Petersburg State University
Federal Center of heart, blood and endocrinology named after V.A. Almazov

Fetal programming of renal function

A concept of adult diseases originated in childhood gets growing attention of researchers. The review analyzes intrauterine pathogenic factors and experimental models as regards to time and mechanism of action on developing kidneys, as well as subsequent complications. The course of pregnancy and factors, causing the disorder of nephrogenesis are reviewed along with the fetal programming mechanisms.

Keywords: kidney, fetal programming, experimental models, nephrogenesis, oligonephronia, glomerulomegaly, low birth weight, chronic kidney disease

К концу двадцатого столетия накопилось достаточно много эпидемиологических, клинических и экспериментальных данных в пользу гипотезы Баркера – не только генетические, но и факторы окружающей среды могут влиять на развивающийся плод внутриутробно, вызывая морфологические и физиологические изменения в тканях и органах, что в последующем способствует развитию заболеваний не только в периоде детства, но и у взрослых [1]. В последнее десятилетие в ведущих международных изданиях по проблеме фетального программирования стремительно растет число публикаций (2001 – 44, 2006 – 177, 2011 – 402) и цитирований (2001 – 187, 2006 – 1234, 2011 – 4182) [2].

Установлено большое количество факторов влияния на формирующиеся почки плода, которые могут реализоваться в периоде детства, в подростковом периоде и у взрослых в виде гломерулярной болезни, гипертензии, почечной

недостаточности и проявляться как феномен фетального программирования [3].

Раньше ведущую роль в этиологии почечных поражений отводили генетическим факторам и «стилю жизни» (курение, сахарный диабет у матери, злоупотребление солью и др.) [4]. В то же время наряду с активной кампанией против курения вообще и во время беременности в США и Европейских странах продолжают исследования потенциальных механизмов влияния никотина на фетальное программирование и рождение ребенка с малой массой тела. Можно выделить ведущие факторы воздействия никотина, приводящие к рождению маловесного ребенка:

– Эффект никотина на материнский аппетит и потребление энергии. При снижении аппетита уменьшаются энергетические поступления, что отражается в нарушении нутрициологического статуса беременной и нарушении развития плода [5].



– Эффект никотина на структуру и функцию плаценты. Изменение трофобластов плаценты у курящей беременной приводит к уменьшению площади диффузии между материнской кровью и кровью плода. Никотин приводит к утолщению ворсинчатых мембран и затруднению диффузии кислорода и нутриентов; активирует в плаценте ацетилхолиновые рецепторы, что вызывает вазоконстрикцию артериолы и уменьшение поступления кислорода и нутриентов от матери к плоду [6, 7].

– Эффект никотина и других компонентов табака на метаболизм плода. Никотин проходит через плаценту и оказывает прямой эффект на ткани плода. Уровень лептина, гормона роста и инсулинового фактора роста в тканях плода курящей женщины снижаются [8].

Безусловно, что комбинированное действие всех факторов только усиливает их неблагоприятное воздействие на плод и реализуется в задержке внутриутробного развития.

В настоящее время установлена убедительная связь между неадекватным пренатальным развитием плода и последующим здоровьем [9]. Гипотеза фетального программирования привела к значительному количеству исследований по ряду направлений: эпидемиологические, клинические, экспериментальные. Наибольшее число исследований освещают нутрициологический статус беременной и кормящей матери (количество белка, хлорида натрия), низкая масса тела при рождении (масса тела при рождении < 2500 г, [10]), размеры клубочков и число нефронов, возможные патофизиологические механизмы.

Одной из отправных точек исследования было изучение влияния низкой массы тела при рождении на состояние здоровья в последующей жизни. О том, что эта проблема играет существенную роль и сегодня, свидетельствуют данные UNICEF: ежегодно только в развивающихся странах рождается более 20 миллионов детей с низкой массой тела при рождении [11].

По времени и механизму воздействия на формирующиеся почки факторы подразделяются на следующие периоды.

– Периконцепционный период (недостаточное/неправильное питание – низкобелковая диета, гиповитаминозы); клеточный дефицит blastocytov.

– Плацентарный период (плацентарная недостаточность); задержка внутриутробного развития. При задержке внутриутробного развития нарастает резистентность сосудов плаценты и увеличивается нагрузка на сердце плода, что делает возможным прямую связь между плацентарными структурами и фетальным программированием сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение активности плацентарной 11β-HSD-2 (изоформа 11 β-гидростероид дегидрогеназа тип 2) может повысить чувствительность плода к материнскому кортизолу, что программирует в последующем гипертензию и метаболические нарушения [12]. Полученная информация о чрезвычайно важной роли плаценты в регуляции нутрициологического статуса плода ставит вопрос о возможности применения материнского IGF-1 в случаях задержки внутриутробного развития плода. В эксперименте установлено увеличение трансфера нутриентов через плаценту при его назначении [13].

При дефиците железа и снижении гемоглобина происходит увеличение массы плаценты, увеличение отношения массы плаценты к массе тела новорожденного [14]. При избытке углеводов в рационе на ранних сроках беременности отмечается увеличение плаценты и снижение массы плода [15]. Плацентарная недостаточность и низкая масса тела при рождении коррелируют с риском в будущем ренальных

и сердечно-сосудистых заболеваний. Stanner S.A. et al. [16] сообщают, что дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития, имеют риск развития артериальной гипертензии в 3 раза выше, чем дети, имевшие нормальное внутриутробное развитие и нормальные размеры плаценты.

Ряд факторов во внутриутробном периоде (нарушение питания по белку и калорийности, гипергликемия, глюкокортикоиды, изменения в ренин-ангиотензивной системе, свободные жирные кислоты) могут привести к аномалиям почек и сердца, нарушению нефрогенеза и уменьшению числа нефронов, изменению структуры сосудов, гипертензии.

– Перинатальный период (недостаточное или избыточное питание, токсические субстанции, гипоксия, оксидативный стресс, дефицит микроэлементов); наблюдаются эпигенетические изменения. В будущем ожидается регистрация ренальных и сердечно-сосудистых болезней.

В исследованиях на животных продемонстрировано, как воздействие внешних факторов во время внутриутробного развития может повлиять на структуру и физиологические особенности почек, включая болезни в последующей жизни [17].

В лабораторных исследованиях используют модели манипулирования материнскими условиями у беременных животных:

– Модели манипуляции с диетой. Использовались диеты с ограничением белка и калорийности, избыточности белка, уменьшением и увеличением хлорида натрия. Результаты исследований показали влияние диеты во время беременности на нефрогенез (уменьшение числа нефронов), изменения сосудистых функций, нарастание кровяного давления [18, 19].

– Модели уменьшения маточно-плацентарной перфузии. Создавались условия подобные тем, которые у человека вызывали асимметричную задержку роста плода. Плацентарная недостаточность в этой модели являлась результатом дефицита нутриентов и снабжения кислородом плода. При наличии плацентарной недостаточности фиксировалось уменьшение числа нефронов, изменяющаяся реакция сосудов, сердечно-сосудистое ремоделирование, нарастание кровяного давления [20, 21].

– Модели гипоксии. Острая и хроническая гипоксия используются для имитации условий замедления роста плода. При этом наблюдается сердечно-сосудистое ремоделирование, подавление генов, ответственных за рост и индукция генов, усиливающих воспалительные процессы при задержке внутриутробного развития [22, 23].

– Модели фармакологической манипуляции. Энзим, инактивирующий кортизол 11 β-HSD2, используется при беременности, осложненной задержкой внутриутробного развития для подавления влияния материнских глюкокортикоидов. Применение глюкокортикоидов, 11 β-HSD2 и его ингибитора карбеноколлона позволили получить ценную информацию об уменьшении массы при рождении, уменьшении числа нефронов, гипертензии [24, 25]. A.J. Drake et al. [26] удалось установить, что эти эффекты проявлялись в последующих поколениях крыс, подтверждая вовлечение эпигенетических механизмов.

Эксперименты с различными животными позволили сделать более понятными механизмы уменьшения количества нефронов.

– Диета беременного животного с ограничением белка. Предполагаемые механизмы: усиление апоптоза в метанефрозе и постнатальной почке; альтерация экспрессии

гена в развивающейся почке; альтерация экспрессии гена метилирования; снижение плацентарной экспрессии 11 бета-HSD2 [27, 28, 29].

– Ограничение витамина А в диете беременного животного. Предполагаемые механизмы: нарушение развития зародыша почки; нарушение пространственной ориентации развития сосудов [30].

– Ограничение железа в диете беременного животного. Предполагаемые механизмы: нарушение доставки кислорода к развивающимся тканям; снижение ответа на глюкокортикоиды; изменение усвояемости микронутриентов [31].

– Влияние глюкокортикоидов во время беременности. Предполагаемые механизмы: повышение влияния глюкокортикоидов на плод; ускорение созревания тканей; повышенная экспрессия глюкокортикоидных рецепторов; повышение экспрессии 1альфа и бета-АТФаз; снижение экспрессии в почках и надпочечниках 11 бета-HSD2 [32, 33, 34].

– Лигирование или эмболизация маточной артерии беременного животного. Предполагаемые механизмы: повышение экспрессии проапоптотических генов; снижение экспрессии антиапоптотических генов; альтерация гена метилирования; альтерация экспрессии гена ренин-ангиотензин [35, 36].

Кроме того, активно используется моделирование на плодах животных:

– Модель унинефрэктомии в течение периода нефрогенеза. Метод позволяет установить повышение давления крови и больший риск поражения почек в последующей жизни [37, 38].

– Модель фармакологической блокады. Ренин-ангиотензивная система имеет высокую экспрессию в почках плода и играет определяющую роль в процессах, свойственных нефрогенезу. Блокада ретикуло-ангиотензивной системы в течение нефрогенеза у животных приводит к изменению структуры и функции почек и ассоциируется с повышением давления крови [39].

– Модель генетического манипулирования. Метод делеции генов у мышей используется для создания у плодов чувствительности к внешним воздействиям и задержке внутриутробного развития. На генетически модифицированных мышцах изучаются механизмы задержки роста и перестройка метаболизма, связанного с нарушением синтеза окиси азота (NO) [40].

Особо остановимся на снижении числа нефронов, так как это отражается не только на развитии гипертензии, но и является стартовой площадкой многих заболеваний мочевой системы. Нефрогенез стартует с 30 дня гестации. Влияют на процесс нефрогенеза адекватное поступление нутриентов, ренин-ангиотензиновая система, различные факторы роста. На 36 неделе гестации процесс нефрогенеза завершается, и новые нефроны уже не образуются [41]. В то же время у рожденных с экстремально низкой массой тела активный гломерулогенез с базофильными S-тельцами продолжается и после рождения, правда в срок не позднее 40-дневной выживаемости [42].

М. Schreuder et al. [41] подчеркивают, что количество нефронов у индивидуумов в человеческой популяции чрезвычайно вариабельно: 600 000 – 800 000 в каждой почке с интервалом до 250 000 – 2 000 000. F. John et al. [43] при исследовании почек 15 детей, умерших в возрасте до трех месяцев, определили, что число нефронов колеблется от 250 000 до 1 100 000. M. Hughson et al. [44] сообщают о наличии прямой связи между массой тела при рождении и

количеством гломерул. На каждый килограмм массы ниже нормальной в каждой почке меньше на 250 000 гломерул. Подчеркиваются гендерные различия в количестве клубочков – у женщин их на 12% меньше, чем у мужчин [45].

У человека после 18 лет число гломерул в почках уменьшается на 3 676 ежегодно [46]. Z. Zhang et al. [47] установили по секционным данным детей до трехмесячного возраста, что при уменьшении массы почки на 1 грамм число гломерул в каждой почке снижается на 23 459.

R. Manalich et al. [48] провели секционное исследование почек 35 новорожденных, умерших в сроки до 2 недель после рождения, из них 18 имели массу тела при рождении менее 2 500 г, а 17 имели нормальную массу тела. У детей с низкой массой тела при рождении достоверно уменьшено число гломерул в единице площади коркового слоя (92, при нормальной массе тела – 105), увеличен объем гломерул ($529 \mu^3 \times 10^{-3}$, при нормальной массе тела – $158 \mu^3 \times 10^{-3}$). Гломерулы занимали 8% исследуемой площади у детей с низкой массой тела и 14% с нормальной массой тела.

У человека можно считать установленными следующие причины уменьшения количества нефронов:

– *Генетический полиморфизм*: Важную роль в нефрогенезе играют GDNF/RET, FGF, PAX2, HH [49]. Уменьшение экспрессии PAX2 mRNA установлено у 10% пациентов с уменьшенным почечным объемом [50]. Необходимый для ветвистого развития нефронов RET и его полиморфный вариант RET^{1476A} определены почти у 10% детей с уменьшенным объемом почки при рождении [51]. Мутации ряда других генов, таких как Imx-1, Eya-1, Six1, Sall1 и tcf2, приводят к уменьшению числа нефронов, уменьшению размеров почки и дезорганизации почечной ткани [52].

– Течение беременности: диета беременных с низким содержанием белка, преэклампсия, гипертензия, дефицит витамина А, дефицит железа, дефицит цинка, алкоголь, курение (активное и пассивное), обеднение маточно-плацентарного кровотока, материнская гипергликемия, медикаменты (гентамицин, бета-лактамы, дексаметазон).

У человека выделены клинические признаки, по которым можно предположить уменьшение количества нефронов и склонность к гипертензии и болезням мочевой системы во взрослом периоде жизни:

– низкая масса тела при рождении, задержка внутриутробного развития [48];

– преждевременные роды, особенно с экстремально низкой массой тела [42];

– низкорослость [45, 53];

– уменьшение массы почек [51];

– уменьшение объема почек [55];

– гломеруломегалии [54];

– полиморфизм генов PAX2, RET [56, 57];

– гипергликемия матери во время беременности, высокий вес ребенка при рождении [58].

Ренальные проявления уменьшения количества нефронов:

– *Протеинурия*. В различных популяциях показано нарастание экскреции белка у лиц, рожденных с низкой массой тела, но не всегда этот признак является постоянным, что не позволяет отнести его к факторам риска [59]. В то же время среди Австралийских аборигенов альбуминурия имеет выраженную корреляцию с низкой массой тела при рождении, причем высокая протеинурия является предиктором снижения СКФ, почечной недостаточности и летального исхода [60]. Описана аномалия подоцитов у животных, рожденных с малой массой тела, которая, возможно, играет роль в развитии протеинурии [61]. Многие аспекты протеинурии еще нуждаются в изучении.



– *Гипертензия.* Возможными механизмами развития программирования артериальной гипертензии у людей и по результатам экспериментов на животных являются следующие [62; с изменениями]:

– *Уменьшение числа нефронов.* Уменьшается фильтрационная поверхность, наблюдаются ренальные дисфункции [63, 64].

– *Усиление реагирования почечных сосудов.* В эксперименте на крысах с задержкой роста получено усиление ответа почечных артерий на бета-адренергическую стимуляцию и возрастание чувствительности к аденилциклазе [65].

– *Изменение сосудистой реактивности.* Уменьшена способность к снятию спазмов сосудов у детей, рожденных с низкой массой тела. Эти же данные были получены и в ходе эксперимента. Кроме того, повышено содержание мочевой кислоты. Наблюдается эндотелиальная дисфункция, повреждение сосудистых структур, уплотнение стенок капилляров [66, 67, 68].

– *Изменения ренин-ангиотензивной системы (РАС).* Назначение ингибиторов РАС ликвидирует развитие в последующем гипертензии. Назначение в эксперименте ангиотензина II приводит к ответной реакции – нарастанию гипертензии. Доказательством экспрессии AT1R и AT2R (рецепторы ангиотензина I и II) являются различия в стадиях и моделях программирования. Но подавление интратенальной РАС в течение нефрогенеза и постнатального урегулирования AT1R является более выраженным [69, 70, 71, 72].

– *Изменение обмена натрия.* В эксперименте на животных выделены несколько компонентов нарушений обмена натрия: уменьшение экскретируемой фракции натрия; повышение экспрессии BSC1 и TSC (буметанид-сенситивный и тиазид-сенситивный ко-транспортёры); повышение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов; повышение чувствительности к глюкокортикоидам альфа-1 и бета-2 фрагментов Na/K-ATPase; повышение экспрессии NHE3 (sodium hydrogen exchanger); повышение экспрессии бета и гамма фрагментов ENaC (эпителиальный натриевый канал) [73, 74, 75, 76].

– *Нарастание активности симпатической нервной системы.* Dagan A. et al. [77] отметили у экспериментальных животных ренальную денервацию, вызванную повышенным систолическим артериальным давлением и подавлением транспорта натрия.

– *Гиперфильтрация,* уменьшение функционального почечного резерва и снижение скорости клубочковой фильтрации; в последующем – развитие гломерулосклероза.

Задержка внутриутробного развития приводит к достоверному снижению числа нефронов [78]. María M. Rodríguez et al. [42] использует термин «олигонепропатия» в дословном переводе «слишком мало нефронов». Олигонепрофия или олигонепропатия (уменьшение числа нефронов) способствует гиперфузии каждого из них с последующим гломерулосклерозом и гибелью нефрона [79].

Уже в раннем детстве запускается порочный круг «олигонепрофия» – мезангиальная пролиферация – гиперперфузия нефрона – гломерулосклероз – гибель нефрона – олигонепропатия», который по мере взросления сопровождается уменьшением числа действующих нефронов и нарастанием клинических признаков поражения почек и сердечно-сосудистой системы [62].

J.B. Hodgins et al. [80] при оценке почечных биопсий у 6 взрослых, рожденных недоношенными с низкой массой тела, описали фокальный и сегментарный гломерулосклероз, ассоциированный с гломеруломегалией, и отметили,

что выявленные изменения объясняются врожденным уменьшением числа нефронов. Ранее нефрологи отмечали такие варианты течения фокально-сегментарного гломерулонефрита как первично хроническое течение гломерулонефрита, естественно, не оценивая этот факт с позиций фетального программирования [81].

В результате экспериментальных исследований и клинических наблюдений можно выделить следующие механизмы фетального программирования.

Фетальное программирование количества нефронов. Нарушение нефрогенеза приводит к уменьшению образования числа нефронов. Эти результаты получены в многочисленных экспериментальных исследованиях с различными животными и подтверждены у людей, у которых эти изменения ассоциировались с задержкой внутриутробного развития [4].

Нарастание в почках апоптоза и экспрессия генов апоптоза приводят к уменьшению числа действующих нефронов и вносят значимый вклад в фетальное программирование последующих нарушений, в том числе и контроля артериального давления.

Фетальное программирование ренин-ангиотензивной системы. Супрессия интратенальной ренин-ангиотензивной системы (RAS) у лабораторных животных приводила в последующем к активации RAS, включающей нарастание экспрессии почечных рецепторов AT₁ и ACE, что подтвердило концепцию о значимости функции RAS в фетальный период в происхождении гипертензии [82, 83, 84].

Фетальное программирование симпатической нервной системы.

При внутриутробной гипоксии у животных в эксперименте для сохранения критических органов мозга и сердца уменьшается приток крови к другим органам, включая почки. В результате гипоксия становится «гипоксия индуцирующим фактором» (HIF), стимулируя симпатическую нервную систему посредством стимуляции тирозин-гидроксилазы [85]. Нарастание активности симпатических нервов почек приводит к гипертензии. У человека аналогичные изменения отмечены у рожденных с низкой массой тела [86].

Очевидно, эпигенетические модификации могут объяснить сохранение произошедших изменений в перинатальном программировании. При эпигенетической модификации в нуклеиновых кислотах не меняется последовательность базовых соединений, а происходят химические реакции, заключающиеся в 5'-метилировании цитокинов в CpG динуклеотидов, фосфорилировании гистонов и других ковалентных модификаций [87, 88, 89].

При мета-анализе 32 исследований в 16 имеется информация о связи между низкой массой тела при рождении и риском хронической болезни почек в последующем [90]. Подчеркивается наличие зависимости течения гломерулярных болезней с массой тела при рождении. Гломерулонефрит с минимальными изменениями в значительном количестве случаев имеет хороший ответ на стероидную терапию с ликвидацией протеинурии. Плохое течение нефротического синдрома связано с наличием стероидной резистентности и стероидной зависимости. Ретроспективное клиническое исследование подтвердило, что пациенты с идиопатическим нефротическим синдромом, рожденные с низкой массой тела, имели более высокую частоту рецидивирования и стероидной резистентности [91, 92, 93, 94]. N. Zidar et al. [94], изучив течение IgA нефропатии у 62 детей, сообщили, что в группе пациентов, имеющих склерозированные гломерулы, было в 3 раза больше рожденных с низкой массой, чем с нормальной массой тела. Но в последних публикациях уже не отмечается, что низкая масса тела при рождении может оказывать влияние



на манифестацию пурпуры Шенлейн–Геноха [95].

Когда можно ожидать появления клинических признаков фетального программирования? У детей, рожденных с низкой массой тела, гипертензия появляется не в неонатальном периоде или ясельном возрасте, а в возрасте 4 лет и нарастает с возрастом [96]. В экспериментальных моделях с нарушением программирования гипертензия у животных регистрировалась значительно раньше, чем в контрольных группах [97].

ЛИТЕРАТУРА

- Lucas A. Programming by early nutrition in man // Bock G.R., Whelan J. (eds) *The childhood environment and adult disease*. — Chichester: Wiley, 1991. — P. 38-55.
- James Holland Jones Wiley–Liss Plenary Symposium *Fetal programming: Adaptive Life – history*. — 2012.
- Dötsch J., Plank C., Amam K. Fetal programming and renal function // *Pediatr. Nephrol.* — 2012. — Vol. 27, № 4. — P. 513-20.
- Ojeda N.B., Grigore D., Alexander B.T. Intrauterine Growth Restriction: Fetal programming of hypertension and kidney disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 15, № 2. — P. 101-106.
- Bergen H. Exposure to Smoke During Development: Fetal Programming of Adult Disease // *Tobacco Induced Disease*. — 2006. — Vol. 2. — P. 5-16.
- Larsen L.G., Clausen H.V., Jonsson L. Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* — 2002. — Vol. 186. — P. 531-537.
- Burton G.L., Palmer M.E., Dalton K.G. Morphometric differences between the placental vasculature of non-smokers, smokers and ex-smokers // *Br. J. Gynecol. Obstet.* — 1989. — Vol. 96. — P. 907-15.
- Coutant R., Boux de Casson, Douay O., Mathieu E. et al. Relationships between Placental GH Concentration and Maternal Smoking, Newborn Gender and Maternal Leptin: Possible Implications for Birth Weight // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 4. — P. 4854-4859.
- Гржибовский А.М., Бигрен Л.О., Теддер Ю.Р. Внутриутробное программирование хронических заболеваний взрослых // *Экология человека*. — 2003. — № 5. — С. 14-22.
- WHO Technical Consultation Towards the Development of a Strategy for Promoting Optimal Fetal Development: Report of technical consultation. — Geneva, Switzerland, 2003. — WHO, 2006.
- Low birthweight country, regional and global estimates // UNICEF, New York, 2004.
- Jansson T., Powell T.L. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches // *Clinical Science*. — 2007. — Vol. 113. — P. 1-13.
- Sferruzzi–Perri A.N., Owens J.A., Standen P. et al. Early treatment of the pregnant guinea pig with IGF and nutrition partitioning near term // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 292. — P. 668-676.
- Godfrey K.M., Redman C.W., Barker D.J. et al. The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1991. — Vol. 9. — P. 886-891.
- Godfrey K.M., Barker D.J. Maternal nutrition in relation to fetal and placental growth // *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* — 1995. — Vol. 1. — P. 15-22.
- Stanner S.A., Bulmer K., Andres C. et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross-sectional study // *Br. Med. J.* — 1997. — Vol. 315. — P. 1342-1349.
- Nathanielsz P.W. Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases // *Ilar. J.* — 2006. — Vol. 47. — P. 73-82.
- Woods L.L., Weeks D.A., Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1339-1348.
- Langley-Evans S.C., Welham S.J., Jackson A.A. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat // *Life Sci.* — 1999. — Vol. 64. — P. 965-974.
- Alexander B.T. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted Offspring // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41. — P. 457-462.
- Bernstein I., Reed K.L. Intrauterine growth restriction. *Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies* // Gabbe, JNSG.; Simpson, J.L., editors. Churchill Livingstone; Philadelphia, PA. — 2002. — P. 869-891.
- Longo L.D., Pearce W.J. et al. Fetal cerebrovascular acclimatization responses to high-altitude, long-term hypoxia: a model for prenatal programming of adult disease? // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. 16-24.
- Tapanainen P.J., Bang P., Wilson K. et al. Maternal hypoxia as a model for intrauterine growth retardation: effects on insulin-like growth factors and their binding proteins // *Pediatr. Res.* — 1994. — Vol. 36. — P. 152-158.
- Lindsay R.S., Lindsay R.M., Edwards C.R. et al. Inhibition of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring // *Hypertension*. — 1996. — Vol. 27. — P. 1200-1204.
- Dickinson H., Walker D.W., Wintour E.M. et al. Maternal dexamethasone treatment at midgestation reduces nephron number and alters renal gene expression in the fetal spiny mouse // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2006. — Vol. 292. — P. 453-461.
- 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. — Vol. 288. — P. 34-38.
- 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. — Vol. 101. — P. 1020-1030.
- Langley-Evans S.C. Nutritional programming of disease: Unravelling the mechanism // *J. Anat.* — 2009. — Vol. 215. — P. 36-51.
- Welham S.J., Riley P.R., Wade A., Hubank M. et al. Maternal diet programs embryonic kidney gene expression // *Physiol. Genomics*. — 2005. — Vol. 22. — P. 48-56.
- Merlet–Benichou C., Vilar J., Lelievre–Pegorier M., Gilbert T. Role of retinoids in renal development: Pathophysiological implication // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1999. — Vol. 8. — P. 39-43.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru