

О.П. Ковтун¹, П.Б. Цывьян^{1,2,3}

¹ Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Российская Федерация

² Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,
Екатеринбург, Российская Федерация

³ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Российская Федерация

Перинатальное программирование артериальной гипертензии у ребенка

В настоящее время получены многочисленные данные, связывающие нарушение питания внутриутробного плода, ряд других патологических факторов и влияний с высокой вероятностью развития артериальной гипертензии в последующей жизни. После важных эпидемиологических проектов, проведенных во многих странах мира, в настоящее время исследования сосредоточены на изучении механизмов дисфункции органов и понимания механизмов взаимодействия между общими элементами перинатальной патологии и процессом нормального внутриутробного развития. Настоящий обзор посвящен успехам в понимании нарушений внутриутробного питания плода и программируемой в ходе развития гипертензии. В результате исследования плодов с асимметричным синдромом задержки развития было продемонстрировано существенное уменьшение числа нефронов как у человека, так и на моделях экспериментальных животных. Обсуждается влияние нарушений питания и индуцированного дексаметазоном снижения активности ренин-ангиотензиновой системы на нефрогенез плода и новорожденного. Современные исследования показали важные механизмы изменения структуры и функции сосудистой системы, а также изменения симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы в моделях перинатальной гипертензии. Некоторые негативные влияния на нефрогенез и регуляцию артериального давления могут быть обратимы с помощью специальных диет и лечения в первые два года жизни ребенка. Доказано комплексное взаимодействие между ante- и постнатальными факторами, влияющими на регуляцию артериального давления. При этом значение ранней постнатальной жизни в модулировании программирования артериального давления открывает надежду на возможности предотвращения гипертензии в течение так называемого тысячедневного «окна возможностей».

Ключевые слова: внутриутробное питание, нефрогенез, программирование артериальной гипертензии.

34

Введение

При оценке состояния здоровья детей и подростков современной России была обнаружена тревожная тенденция к увеличению частоты встречаемости артериальной гипертензии (АГ) и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний [1–4]. Эта тенденция во многом совпадает с мировым трендом «омоложения» сердечно-сосудистой патологии, когда атеросклероз, инфаркты и инсульты развиваются во все более молодом возрасте [5–7]. В по-

пулярной литературе эти заболевания часто называют «болезнями цивилизации» и связывают, как правило, с увеличением потребления жиров и углеводов, гиподинамией и стрессами современного общества [7, 8]. Однако, несмотря на существование такой связи, подобные причины лежат на поверхности и не вполне способны объяснить проблему во всей ее многогранности и сложности.

Конец XX и начало XXI в. охарактеризовались стремительным увеличением числа научных работ, посвященных проблеме внутриутробного программирования заболева-

О.П. Kovtun¹, P.B. Tsyvian^{1,2,3}

¹ Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russian Federation

² Mother and Child Research Institute, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Institute of Immunology and Physiology Ural branch of RAS, Yekaterinburg, Russian Federation

Perinatal Programming of Arterial Hypertension in Child

There is a growing number of evidence linking fetal intrauterine malnutrition, other adverse events or exposures and arterial hypertension during the following life. After important epidemiological studies from many countries, research now focuses on mechanisms of organ dysfunction and on refining the understanding of the interaction between common elements of adverse perinatal conditions and normal development. This review focused on advances in comprehension of the influence of intrauterine malnutrition on developmental programming of hypertension. Significant decrease in nephrons number was demonstrated as a result of fetal asymmetrical growth restriction syndrome both in human and experimental animal model. The role of malnutrition and dexametasone induced rennin-angiotensin system inhibition in fetal and newborn nephrogenesis is discussed. Recent studies have revealed important mechanisms of altered vascular function and structure as well as sympathetic regulation of the cardiovascular system in perinatal hypertension models. Some of adverse effects on nephrogenesis and blood pressure regulation could be reversed by special diet and treatment during first two years of life. While the complexity of the interactions between antenatal and postnatal influences on blood pressure is increasingly recognized, the importance of early postnatal life in modulating developmental programming offers the hope of a critical 1000 days window of opportunity to reverse programming and prevent or reduce child hypertension.

Key words: intrauterine nutrition, nephrogenesis, arterial hypertension programming.

ний детей и взрослых [7, 9, 10]. За последнее десятилетие в мировой литературе опубликовано более 100 работ, демонстрирующих отрицательную корреляцию между весом при рождении и вероятностью развития АГ в последующей жизни [7, 10–12]. В ряде исследований была установлена связь между питанием матери и систолическим давлением у детей [13]. Эта зависимость была прослежена от младенчества вплоть до 11-летнего возраста. Одновременно было показано, что с чем меньшим весом рождается человек, тем большим будет индекс его массы тела к 50 годам [9, 13, 14]. Наличие зависимости между весом при рождении, набором его в последующей жизни и АГ было доказано не только на основании клинических и эпидемиологических исследований, но и большим числом экспериментальных работ, выполненных на различных животных — от крыс до овец [15].

Известно, что низкий вес при рождении служит суррогатным показателем недостаточного внутриутробного питания плода [16]. Однако значительно более специфичным показателем страдания принято считать наличие асимметричного синдрома задержки развития плода. Этот тип задержки развития является стереотипной реакцией плода на значительный дефицит снабжения кислородом и питательными веществами (как правило, аминокислотами) [16]. При этом происходит т.н. централизация кровообращения, предполагающая перераспределение кровотока от скелетных мышц и большинства внутренних органов (почки, печень, селезенка) в пользу наиболее жизненно важных органов (мозг, сердце, надпочечники) [16]. Асимметричный тип задержки развития возникает только при таком нарушении питания, когда вес при рождении оказывается ниже 10-го перцентиля для данного гестационного возраста [15, 16].

Вероятность развития АГ увеличивается с возрастом. Так, было проведено когортное исследование американских женщин в возрасте 30–55 лет. Оказалось, что низкий вес при рождении в этой группе стал причиной преобладания АГ в 3% случаях [17]. Повторное исследование этих же женщин через 15 лет в возрасте 46–71 года выявило уже 8,5% преваляирование АГ по причине низкого веса при рождении [17].

Как уже было отмечено выше, синдром задержки развития плода связан с централизацией кровообращения плода, когда к внутренним органам (к которым относятся и почки) поступает меньшее количество крови, содержащей более низкую, чем в норме, концентрацию кислорода и питательных веществ.

Впервые достаточно аргументированное предположение о том, что связь между внутриутробным «страданием» плода и числом нефронов в его почках существует, было сделано в работе В.М. Веггел и соавт. [18]. Известно, что у человека первые предшественники нефронов — метанефроны — появляются на 8-й нед гестации, а около 75% всех нефронов развивается в течение III триместра беременности [19]. При этом новые нефроны после 36 нед не образуются, а идет процесс созревания и увеличения в объеме уже имеющихся. Снижение интенсивности поступления питательных веществ к плоду во II и III триместре замедляет процесс пролиферации нефронов, в результате чего к 36-й нед в почках формируется меньшее их число. Материалы патоморфологических исследований почек плодов человека с синдромом задержки развития демонстрируют, что в зависимости от степени ограничения питания во внутриутробном периоде число нефронов может снизиться на 25–30% [20, 21]. Однако такое значительное уменьшение числа нефронов отмечено в основном при асимметричном типе задержки развития,

когда вес при рождении ниже 10-го перцентиля. Отсюда возникает вопрос, возможно ли уменьшение числа нефронов при менее выраженной степени задержки развития, и может ли такое снижение быть единственной причиной развития АГ при нетяжелой форме синдрома задержки развития плода.

Недавние исследования, выполненные на приматах, позволили установить линейную зависимость между числом нефронов и весом при рождении в диапазоне веса от 59-й перцентильной границы и ниже [22]. В экспериментах на бабуинах было показано, что вес почек линейно связан с числом нефронов в них [23]. Подобные результаты были получены и для плода человека [22]. При этом линейные размеры почек могут быть приблизительным показателем числа нефронов. Следует отметить, что такая зависимость выполняется только для почек плода. При изучении постнатального периода развития оказалось, что размеры почек коррелируют уже не с числом нефронов, а с поверхностью тела. Таким образом, если у плода на ростовые стимулы почки отвечают гиперплазией нефронов, то у ребенка подобные стимулы усиливают реакцию гипертрофии.

Ограничение внутриутробного питания сопровождается не только уменьшением числа нефронов, но и программированием ожирения. Описан феномен «догонного роста», заключающийся в том, что дети, рожденные с малым весом, к 5 годам нередко обгоняют сверстников по массе тела [24], при этом ее увеличение происходит в основном за счет жировой ткани [24]. У таких детей имеется дисбаланс между экскреторными потребностями увеличенной массы тела и ограниченными возможностями почек, что, очевидно, дополнительно увеличивает риск развития АГ. В соответствии с этой концепцией ожирение не является обязательным для развития АГ, но дополнительно увеличивает вероятность ее возникновения.

Универсальные механизмы, ведущие к перинатальному программированию гипертензии

Гормональные влияния

В экспериментах на животных показано, что введение плоду глюкокортикоидов сопровождается ускоренным созреванием тканей и является частью экстренной подготовки плода к рождению при попадании матери в условия стресса и ограниченного питания (голода) [25]. Материнский стресс всегда сопровождается увеличением продукции стрессовых гормонов. Однако если мать получает достаточное питание (особенно белковое), то фермент плаценты 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназа расщепляет глюкокортикоиды матери до неактивных метаболитов и не позволяет им индуцировать такие изменения в организме плода [25, 26]. В отличие от естественных искусственно синтезируемые гормоны (дексаметазон) не подвергаются инактивации ферментами плаценты [27]. Так, введение дексаметазона беременным крысам, получавшим нормальный пищевой рацион, приводило к развитию АГ у крысят в последующей жизни [28].

Влияния на транспорт почками натрия

При исследовании на взрослых крысах, чьи матери в период беременности питались кормом с низким содержанием белка, было продемонстрировано увеличение активности Na^+ , K^+ -АТФазы почек [29]. Схожие результаты были получены в экспериментах на крысах, матери которых получали дексаметазон [30]. Увеличение

интенсивности реабсорбции ионов натрия в канальцах петли Генле сопровождается усилением обратного всасывания воды, что ведет к задержке воды в организме и увеличению артериального давления [30]. Добавление мочегонных препаратов (фуросемида) в питьевую воду не вызвало заметного изменения артериального давления у животных контрольной группы, но заметно снижало его у крыс с повышенной активностью натриевого транспорта в почках [30].

Роль ренин–ангиотензиновой системы

У плода присутствуют все компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая играет важную роль в развитии многих органов, включая почки [31, 32]. Именно поэтому использование блокаторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для лечения АГ беременных запрещено. Показано, что использование этих препаратов в I триместре беременности значительно увеличивает риск возникновения у детей пороков развития центральной нервной и сердечно-сосудистой системы [33]. Назначение блокаторов АПФ во II триместре ведет к значительному повреждению почек, способному вызвать анурию и олигогидроамнион [34]. В экспериментах на крысах, получавших АПФ-блокаторы, было зарегистрировано значительное повреждение нефрогенеза и уменьшение концентрационной способности почек [31]. У крыс, получавших блокатор рецепторов ангиотензина II Лозартан в перинатальном периоде, обнаружено меньшее число нефронов в почках, а сами почки имели сниженную концентрационную и фильтрационную функцию, что впоследствии результировало в АГ [28].

Наблюдалось уменьшение активности РАС крысят, матери которых имели пищевой рацион со сниженным до 8,5% содержанием белка [27]. У крысят, родившихся в состоянии задержки развития, вызванной экспериментально моделируемой плацентарной недостаточностью, показано уменьшение активности почечного ренина и снижение содержания матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ангиотензиногена [27]. Введение дексаметазона крысам влияет на уровень экспрессии генов, программирующих синтез основных компонентов РАС и морфогенез почек [28]. Таким образом, пренатальное «страдание», вероятно, воздействует на морфогенез почек как напрямую, так и опосредованно, через ингибирование активности РАС, которая также участвует в морфогенезе почек и сосудистой системы [27].

В отношении влияния РАС на уровень артериального давления и гомеостаз натрия в постнатальном периоде данные литературы достаточно противоречивы. У крыс, чьи матери получали низкобелковую диету, в возрасте 4–8 нед было зафиксировано снижение активности плазменного ренина, а далее — ее повышение в возрасте 4, 6 и 11 мес [35, 36].

Роль симпатической нервной системы

В многочисленных экспериментах на крысах, перенесших пренатальное ограничение питания, было показано увеличение систолического артериального давления в артерии хвоста. Измерение давления проводили в специальном станке, требующем фиксации животного и его хвоста, что само по себе является достаточно стрессовой ситуацией для крысы [25, 30, 37]. При проведении подобных исследований с использованием телеметрической системы, не ограничивающей подвижности животного и практически не вызывающей стресса при длительном использовании, подъем артериального давления обнаружен не был [38, 39]. Таким образом, показано, что

вторичная по отношению к пренатальному голоданию АГ усиливается или провоцируется в условиях стресса. В дальнейшем это предположение было подтверждено с использованием других видов стресса, например при внезапном вдыхании крысой паров нашатырного спирта [40]. В исследованиях на людях показано, что дети и подростки, рожденные с малым весом, в большей степени склонны к гипертензии «белого халата», чем их сверстники, обладавшие нормальным весом при рождении [41]. Изучение структуры сердечного ритма в покое и при стандартных функциональных пробах (задержка дыхания и холодовой стресс-тест) позволили установить у детей с малым весом при рождении изменения, характерные для увеличения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [42, 43].

В связи с вышесказанным можно заключить, что пренатальное «страдание» выражается дополнительно в увеличении эффекта симпатических влияний на АД и сердечный ритм.

Иннервация почек при внутриутробном ограничении питания

В ряде работ исследована роль симпатической иннервации почек в формировании АГ [27, 30, 44]. Эффекты такой иннервации были впервые изучены на крысах, у матерей которых в период беременности была создана плацентарная недостаточность путем перевязки одной из маточных артерий [44, 45]. У животных, родившихся в результате такой беременности, развилась АГ. Однако денервация почек у них привела к нормализации давления [30]. У контрольных животных с нормальным периодом внутриутробного развития симпатическая денервация почек не повлияла на уровень артериального давления [30]. Детальное изучение эффекта симпатической денервации продемонстрировало ее воздействие на процессы реабсорбции натрия [30]. Стимулирующий эффект симпатических нервных влияний на процессы реабсорбции натрия был возможен только в присутствии циркулирующего в крови ангиотензина II и подавлялся в присутствии блокаторов АПФ [46].

Роль хронических заболеваний почек

В экспериментах на животных установили, что пренатальное ограничение питания — существенный фактор риска последующего развития хронических заболеваний почек. На крысах, матери которых имели ограничение до 6% белка в диете во время беременности, показали увеличение в моче соотношения белок/креатинин, что было расценено как индикатор гломерулярного повреждения [47]. В возрасте 3–18 мес крысы, матери которых имели 50% ограничение питания, демонстрировали двукратное снижение гломерулярной фильтрации [48]. У этих крыс было показано прогрессирующее с возрастом повреждение структуры почек, выражающееся в гломерулярном склерозе, интерстициальных повреждениях и фиброзе [48, 49]. Гистологическая картина этих повреждений очень напоминала аналогичные изменения у людей с хроническими болезнями почек [50]. Ряд эпидемиологических наблюдений свидетельствует о том, что дети, рожденные с малым весом, входят в группу риска по формированию таких заболеваний [51, 52]. В большом эпидемиологическом исследовании, проведенном в Норвегии, продемонстрировали снижение гломерулярной фильтрации (на нижнем пороге нормы) у молодых людей, рожденных с низкой массой тела, при этом данный негативный эффект был более выражен у лиц мужского пола [53].

Влияние постнатального развития на число нефронов и вероятность развития артериальной гипертензии

Развитие почек у крыс не завершается с рождением. Доказано, что по крайней мере до завершения периода грудного вскармливания увеличивается гломерулярная фильтрация и улучшается функция почек [27]. В противоположность грызунам у человека нефрогенез завершается на 34–36-й нед гестации [27]. Очевидно, что дети, родившиеся до 34-й нед, имеют сниженное число нефронов в почках. При этом показано, что постнатальное развитие либо усугубляет повреждение почечной функции, либо способствует ее улучшению [54]. Дальнейшее ограничение питания у крыс в постнатальном периоде может углубить повреждение функции почек и привести к дополнительному уменьшению числа нефронов (до 25%) по сравнению с нормально питающимися крысятами. Этот процесс обратим. Увеличение объема молока, приходящегося на одного крысенка, путем уменьшения числа крысят в помете с 10 до 3 привело к увеличению числа нефронов в постнатальном периоде по сравнению с животными, находившимися в условиях обычного питания [55]. Следует отметить, что у крысят мужского пола не наблюдалось столь полного восстановления функции почек и числа нефронов по сравнению с животными женского пола. У животных мужского пола, прошедших через подобное исследование, в 2-месячном возрасте было отмечено повышение артериального давления, в 12 мес — обнаружена протеинурия, а в 24 мес — признаки гломерулосклероза [55]. Таким образом, перинатальное программирование АГ может быть модифицировано качеством и количеством питания в постнатальном периоде. Подобные наблюдения были сделаны как в ходе экспериментов на животных с индуцированным метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью, так и в клинических наблюдениях за динамикой постнатального периода развития у недоношенных детей [56]. Все эти наблюдения позволили сформулировать представление о т.н. тысячедневном окне возможностей восстановления функций, поврежденных в пренатальном периоде [54].

Клинические перспективы

Данные эпидемиологических исследования показывают, что нарушение питания в ходе пренатального периода существенно увеличивают предрасположенность и вероятность развития у детей и взрослых почечной патологии и АГ [10, 24]. Эксперименты на животных неопровержимо подтверждают существование такой связи

и позволяют получить важную информацию о патогенезе внутриутробно программируемой нефрологической патологии. Очевидно, что питание в постнатальном периоде критично влияет на вероятность развития и усугубления нарушения функции почек [40]. Не вполне понятно, насколько эти наблюдения могут быть применимы к доношенным новорожденным детям с синдромом задержки внутриутробного развития. Однако эта информация, несомненно, важна для детей, рожденных до 34-й нед, нефрогенез у которых на момент рождения еще не завершён. Очевидно, что эти дети длительное время находятся в условиях отделения интенсивной терапии (нередко на искусственном вскармливании) и подвергаются воздействию гипоксии или гипероксии, ацидоза и инфекций, что увеличивает вероятность дополнительного повреждения почек.

Недавние исследования на новорожденных крысах показали, что включение в рацион питания дополнительного количества ω_3 жирных кислот способно предотвратить развитие у них АГ в случае, когда матери этих животных в ходе беременности получали дексаметазон [29]. Следует отметить, что только гиперкалорическая диета в данном случае не приводила к положительному эффекту и снижению вероятности развития АГ. Об этом же говорят эпидемиологические исследования, показавшие, что у детей с низкой массой тела при рождении, но обогнавших сверстников по набору веса ко второму году жизни, риск развития АГ, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа был выше, чем у маловесных детей, не опережавших сверстников по набору веса в данный возрастной период [56–58].

Заключение

Таким образом, первые 2 года постнатального развития являются, по-видимому, тем периодом, в течение которого профилактические мероприятия потенциально могут предотвратить развитие внутриутробно программируемой патологии.

В настоящее время сформулированы некоторые направления этой профилактики, которые включают специальные подходы к рациону питания, физической активности и даже профилактической медикаментозной терапии [57, 58]. Однако каждое из этих направлений нуждается в дополнительных исследованиях, разработке и детализации конкретных практических рекомендаций, в особенности для детей, рожденных с экстремально низкой массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Цыбульская И.С., Альбицкий В.Ю. и др. Здоровье детей России. Состояние и проблемы. Под ред. А.А. Баранова М. 1999. 76 с.
2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 437 с.
3. Леонтьева И.В. *Росс. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2006; 5: 7–18.
4. Школьникова М.А., Осокина Г.Г., Абдулатипова И.В. *Кардиология*. 2003; 8: 4–8.
5. Ощепкова Е. В. *Кардиология*. 2002; 6: 58–59.
6. Розанов В.Б. *Росс. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2006; 5: 27–41.
7. Huxley R.R., Shiell A.W., Law C.M. *J. Hypertens*. 2000; 18: 815–31.
8. Эльгарова Л.В., Эльгаров А.А., Кардангушева А.М. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2006; 5 (1): 14–20.
9. Jarvelin M.R., Sovio U., King V. *Hypertension*. 2004; 44: 838–846.
10. Barker D.J.P., Osmond C., Winter P.D., Margetts B., Simmonds S.J. *Lancet*. 1989; 2: 577–580.
11. Цывьян П.Б., Ковтун О.П. *Успехи физиол. наук*. 2008; 1: 68–75.
12. Tsyvian P.B., Markova T.V., Mikhailova S.V., Hop W.C.J., Wladimiroff J.W. *Eur. J. Obst. Gyn. Reprod. Biol*. 2008; 140: 33–37.
13. Godfrey K.M., Forrester T., Barker D.J. *Brit. J. Obst. Gyn*. 1994; 101: 398–403.
14. Leon D.A., Koupilova I., Lithell H.O. *Brit. Med. J*. 1996; 312: 401–406.
15. Armitage J.A., Khan I.Y., Taylor P.D. *J. Physiol*. 2004; 561: 355–377.
16. Wollmann H.A. *Horm. Res*. 1998; 49: 1–6.

17. Curhan G.C., Chertow G.M., Willett W.C. *Circulation*. 1996; 94: 1310–1315.
18. Brenner B.M., Chertow G.M. *Am. J. Kidney Dis*. 1994; 23: 171–175.
19. Sampogna R.V., Nigam S.K. *Physiology*. 2004; 19: 339–347.
20. Zeman F.J. *J. Nutr*. 1968; 94: 111–116.
21. Merlet-Benichou C., Gilbert T., Muffat-Joly M. *Pediatr. Nephrol*. 1994; 8: 175–180.
22. Hughson M., Farris A.B. *Kidney Int*. 2003; 63: 2113–2122.
23. Gubhaju L., Black M.J. *Pediatr. Res*. 2005; 58: 505–509.
24. Barker D.J., Godfrey K.M., Osmond C., Bull A. *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 1992; 6: 35–44.
25. Benediktsson R., Lindsay R.S., Noble J. *Lancet*. 1993; 341: 339–341.
26. Bertram C., Trowern A.R., Copin N. *Endocrinology*. 2001; 142: 2841–2853.
27. Baum M. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2010; 298: 235–247.
28. Woods L.L., Weeks D.A. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2005; 9: 955–962.
29. Wyrwoll C.S., Mark P.J., Waddell B.J. *Hypertension*. 2007; 50: 579–584.
30. Dagan A., Gattineni J., Cook V., Baum M. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2007; 2: 1230–1235.
31. Guron G., Friberg P. *J. Hypertens*. 2000; 18: 123–137.
32. Tufro-McReddie A., Romano L.M. *Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol*. 1995; 269: 110–115.
33. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G., Dudley J.A., Dyer S., Gideon P.S., Hall K., Ray W.A. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354: 2443–2451.
34. Tabacova S., Little R., Tsong Y., Vega A., Kimmel C.A. *Pharmaco-epidemiol. Drug Saf*. 2003; 12: 633–646.
35. Woods L.L., Ingelfinger J.R., Nyengaard J.R., Rasch R. *Pediatr. Res*. 2001; 49: 460–467.
36. Langley-Evans S.C., Welham S.J., Jackson A.A. *Life Sci*. 1999; 64: 965–974.
37. Grigore D., Ojeda N.B., Robertson E.B. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2007; 93: 804–811.
38. Singh R.R., Moritz K.M., Bertram J.F. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2007; 293: 548–554.
39. O'Regan D., Kenyon C.J., Seckl J.R., Holmes M.C. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2004; 287: 863–870.
40. Schreuder M.F., van Wijk J.A.E., Delemarre-van de Waal H.A. *J. Hypertens*. 2006; 24: 1337–1343.
41. Phillips D.I.W., Barker D.J.P. *Diabet. Med*. 1997; 14: 673–677.
42. Boguszewski M.C., Johannsson G., Fortes L.C., Sverrisdottir Y.B. *J. Hypertens*. 2004; 22: 1157–1163.
43. Ijzerman R.G., Stehouwer C.D., de Geus E.J. *Circulation*. 2003; 108: 566–571.
44. Alexander B.T., Hendon A.E., Ferril G., Dwyer T.M. *Hypertension*. 2005; 45: 754–758.
45. Ojeda N.B., Johnson W.R., Dwyer T.M., Alexander B.T. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2007; 34: 1212–1216.
46. Johns E.J. *J. Auton. Pharmacol*. 1987; 7: 205–214.
47. Nwagwu M.O., Cook A., Langley-Evans S.C. *Brit. J. Nutr*. 2000; 83: 79–85.
48. Lucas S.R.R., Miraglia S.M., Gil F.Z., Coimbra T.M. *Am. J. Kidney Dis*. 2001; 37: 467–476.
49. Regina S., Lucas R., Miraglia S.M. *Am. J. Kidney Dis*. 2001; 37: 467–476.
50. Ortiz L.A., Quan A., Weinberg A., Baum M. *Kidney Int*. 2001; 59: 1663–1669.
51. Barker D.J., Hales C.N., Fall C.H., Osmond C., Phipps K., Clark P.M. *Diabetologia*. 1993; 36: 62–67.
52. Moore V.M., Miller A.G., Boulton T.J. *Arch. Dis. Child*. 1996; 74: 538–541.
53. Hallan S., Euser A.M., Irgens L.M. *Am. J. Kidney Dis*. 2008; 51: 10–20.
54. Ma N., Hardy D.B. *J. Pregnancy*. 2012; 3: 1–11.
55. Boubred F., Buffat C., Feuerstein J.M. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2007; 293: 1944–1949.
56. Vickers M.H., Breier B.H., Cutfield W.S. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2000; 279: 83–87.
57. Bhargava S.K., Sachdev H.S., Fall C.H.D. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350: 865–875.
58. Victoria C.G., Adair L., Fall C., Hallal P. *Lancet*. 2008; 371: 340–357.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ковтун Ольга Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФУВ, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; тел.: (343) 214-86-79; e-mail: usma@usma.ru

Цывьян Павел Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, старший научный сотрудник Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; тел.: (343) 214-85-56; e-mail: tsyvian@hotmail.ru