

**МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ
ВНУТРИМАТОЧНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА**

БЕЛЯЕВА Л.Е.*, ШЕБЕКО В.И.*, БЕЛЯЕВ С.А.**

*УО «Витебский государственный медицинский университет»
УЗ «Витебская городская центральная поликлиника» ***

Резюме. В 1988 г. D.J. Barker предложил теорию внутриматочного программирования болезней человека. В соответствии с этой теорией, вредные факторы внешней среды, недостаточное питание и другие факторы, действующие на организм беременной женщины, могут вызывать у него «адаптивный ответ».

Важнейшими проявлениями «адаптивного ответа» плода являются нарушения морфогенеза органов плода и изменение экспрессии различных генов плода, сохраняющееся даже во взрослой жизни. В обзоре обсуждаются важнейшие механизмы и следствия внутриматочного программирования болезней человека, в частности, артериальной гипертензии.

Ключевые слова: внутриматочное программирование, критические периоды, адаптивный ответ.

Abstract. In 1988 D.J. Barker has proposed theory of intrauterine programming of diseases. According to this theory, exposure of detrimental environmental factors, under nutrition and other influences on the pregnant female may cause fetal “adaptive response”.

Major manifestations of fetal “adaptive response” are impairment of organ morphogenesis and stable changes in genes expression which may persist even in the adult life. In the review basic mechanisms and consequences of intrauterine programming of diseases in particular, arterial hypertension are discussed.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г.Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии, тел. 37- 00 - 30 - Беляева Л.Е.

В течение последних двух десятилетий было накоплено значительное количество экспериментальных и клинических данных, указывающих на существование взаимосвязи между характером развития эмбриона и плода в течение беременности и заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, некоторыми видами злокачественных новообразований, отдельными разновидностями психических расстройств, атопической бронхиальной астмой и другими формами патологии у взрослых [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Анализ полученных результатов привел D.J. Barker'а в 1998 году к формулировке теории внутриматочного программирования болезней [7].

В соответствии с этой теорией, воздействие неблагоприятных факторов во время беременности вызывает ответную реакцию как у беременной женщины, так и у плода («адаптивный ответ») [7]. Основными компонентами ответной реакции плода на действие различных неблагоприятных факторов являются: (1) изменение экспрессии генов и модификация действия факторов транскрипции; (2) изменение метаболических процессов в органах и тканях; (3) модификация синтеза и секреции гормонов, факторов роста и различных биологически активных веществ; (4) изменение характера чувствительности рецепторов, а также других клеточных «молекулярных мишеней» к этим веществам [3,7,8].

В процессе развития «адаптивного ответа» плода на действие неблагоприятных факторов в наибольшей степени сохраняется полноценность развития жизненно важных органов (сердца и мозга),

адекватное функционирование которых играет первоочередную роль в благоприятном протекании родов и эффективном приспособлении к условиям среды после рождения. Однако при «адаптивном ответе» плода изменяется развитие «менее важных» органов, что, в частности, характеризуется нарушением их количественного клеточного состава, соотношения в них паренхиматозных и стромальных элементов, нарушением ангиогенеза, а также нарушением характера пролиферации и дифференцировки клеток в этих органах (теория «экономного фенотипа») [8]. Поэтому отдаленные последствия такого своеобразного «адаптивного ответа» в будущем могут быть потенциально опасными из-за высокой вероятности повреждения, прежде всего, таких «менее важных» органов, как мышцы, печень, почки и эндокринные железы, при предъявлении к ним повышенных физиологических нагрузок и действии патогенов [3].

В то же время, «адаптивный ответ» на действие неблагоприятных факторов не защищает даже жизненно важные органы плода от последующей повышенной чувствительности их к действию патогенов в постнатальном периоде и в течение взрослой жизни такого индивидуума.

Проявления «адаптивного ответа» плода не всегда хорошо заметны при рождении, так как могут быть мало выраженными (снижение массы тела плода, недостаточное развитие мышечной ткани, диспропорции частей тела). При этом «адаптивный ответ» с высокой вероятностью может приводить к метаболическому синдрому, сахарному диабету, артериальной гипертензии и другим формам патологии, развивающимся либо в подростковом, либо во взрослом возрасте. В конечном итоге, «глобальной» ценой фетального «адаптивного ответа» может быть укорочение продолжительности жизни индивидуума [5].

Необходимо обратить внимание на тот факт, что следствия влияния на организм плода неблагоприятных условий могут «передаваться» через поколения. Этот вывод был сформулирован в ходе экспериментальных исследований. Так, при экспериментальном моделировании влияния

неблагоприятных факторов внешней среды (посредством использования гипокалорийной или малобелковой диеты, перевязки маточных артерий, назначения глюкокортикостероидов, введения стрептозоцина или путем влияния экзогенной нормобарической гипоксии) на беременных крыс (F_0), изменения углеводного и жирового обмена отмечались у их потомства (F_1).

При этом, если половозрелые самки генерации F_1 даже и не подвергались воздействию неблагоприятных факторов, метаболические расстройства, а также аномалии функционирования сердечно-сосудистой системы выявлялись и у их потомства (генерация F_2) [8, 9, 10]. Клинические исследования также выявляют эту закономерность. Например, риск развития у внуков атопической бронхиальной астмы существенно возрастает даже в том случае, если их мать никогда не курила, но во время своей беременности курила их бабушка [11].

Отметим еще две важные закономерности, выявленные в ходе изучения особенностей внутриматочного программирования болезней человека. Во-первых, раннее программирование болезней наиболее выражено у лиц мужского пола. Во-вторых, в некоторых случаях ранние изменения структуры и функции органов и тканей, сформировавшиеся в процессе развития «адаптивного ответа» плода на действие неблагоприятных факторов могут быть потенциально обратимыми и в меньшей степени участвовать в программировании болезней взрослого человека [8, 12]. Так, при увеличении потребления беременными крысами с пищей ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, частота развития метаболических расстройств у их потомства существенно снижается, несмотря на воздействие патогенных факторов на беременных крыс [8, 12].

Отдаленные последствия влияния на плод женского пола неадекватных количеств половых стероидов могут устраняться или существенным образом ограничиваться при назначении им во взрослой

жизни агонистов гонадотропинрилизинг-гормона. Адекватный уровень физической активности и сбалансированное питание способны прервать цепочку «передачи» через поколения предрасположенности к развитию синдрома поликистозных яичников [13].

Классификация факторов, вызывающих раннее программирование болезней человека

Эти факторы условно подразделяются на три взаимосвязанных группы:

1-я группа – факторы, определяемые состоянием здоровья матери: тип ее конституции; наличие дефицита массы тела или избыток массы тела; наличие хронической экстрагенитальной патологии; характер протекания беременности; морфо-функциональные особенности плаценты, а также возникновение острых заболеваний во время беременности.

2-я группа – факторы внешней среды: несбалансированное питание; вредные привычки; проживание в неблагоприятных экологических условиях; профессиональные вредности; поступление в организм веществ, нарушающих функционирование эндокринной системы (лекарственные препараты, а также, различные вещества, содержащиеся в пище, воде и вдыхаемом воздухе); поступление в организм солей тяжелых металлов; прием лекарственных препаратов до начала беременности и в течение беременности, а также действие многих физических патогенных факторов.

3-я группа: факторы, определяемые генотипом будущего ребенка: генетически обусловленные болезни обмена веществ, эндокринопатии и др.

«Критические периоды» раннего программирования болезней

Неблагоприятные факторы не во всех случаях способны программировать развитие патологии в постнатальном периоде, хотя могут воздействовать на плод даже на протяжении продолжительного

периода беременности. Степень восприимчивости плода к этим факторам и последствия их воздействия на развивающийся организм объясняются высокой «пластичностью внутриутробного развития» плода и зависят от «критического периода», в течение которого может произойти внутриутробное программирование какой-либо формы патологии. Как правило, эти периоды совпадают с интервалами максимальной пролиферативной активности клеток различных органов и тканей [3, 5]. Так как периоды максимальной пролиферативной активности клеток различных органов и тканей существенно различаются, то точно определить временные интервалы всех уязвимых периодов внутриутробного развития для отдельных органов и тканей не представляется возможным.

«Критическими периодами» онтогенеза традиционно считаются: периоды формирования бластоцисты и дифференцировки клеток зародышевых листков, органогенез и тонкая дифференцировка клеток функциональных систем организма [7]. Не менее важными периодами, определяющими здоровье будущего ребенка, несомненно, можно считать периоды гаметогенеза, овуляции, оплодотворения и образования зиготы. Обратим внимание и на то, что характер родоразрешения, особенности вскармливания ребенка, а также заболевания, перенесенные им в первые годы жизни, существенным образом программируют развитие болезней взрослого индивидуума [5]. В этом контексте термин «раннее программирование болезней человека» является более широким, чем термин «внутриматочное программирование болезней человека», так как он охватывает не только период антенатального развития плода, но и первые несколько лет жизни ребенка.

Роль нарушений питания в механизмах внутриматочного программирования патологии человека

Важнейшим фактором, вызывающим внутриматочное программирование болезней человека, является неадекватное питание

матери во время беременности. Установлено существование U-образной зависимости между калорийностью рациона беременных и частотой возникновения у родившихся детей метаболических расстройств, увеличивающих риск развития различных форм патологии во взрослой жизни [14]. Такой характер зависимости означает, что вероятность появления метаболических и других расстройств у плода и, в последующем, у взрослого человека, возрастает в равной степени как при недостаточном, так и при избыточном питании матери во время беременности.

Недостаточное поступление питательных веществ к эмбриону и плоду с последующим рождением ребенка с низкой массой тела (менее 2500 г) часто наблюдается при многоплодной беременности или беременности, развивающейся у девочки-подростка, при слишком коротком промежутке между беременностями, при выраженном раннем токсикозе беременности, а также при неадекватном пищевом рационе беременной женщины. Гипокалорийная диета и/или белковое голодание беременной, особенно в течение первого триместра беременности, ассоциируется с увеличением риска развития нарушений углеводного обмена (нарушением толерантности к глюкозе, возникновением гиперинсулинемии и инсулинорезистентности).

Кроме того, в этих условиях также программируются развитие ожирения, метаболического синдрома, артериальной гипертензии и высокая скорость атерогенеза [5]. Низкая масса тела плода ассоциируется с увеличением риска перинатальной смертности и способствует нарушениям функционирования дыхательной и сердечно-сосудистой систем ребенка в неонатальном периоде. Кроме того, увеличивается вероятность развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности, появляются различные нарушения пищевого поведения в детском возрасте, а также увеличивается вероятность развития шизофрении. У плодов женского пола, родившихся с низкой массой тела, существенно

возрастает риск развития синдрома поликистозных яичников в период взрослой жизни.

В рамках вышеизложенного, представляют интерес результаты, полученные сравнительно недавно при обследовании лиц, родившихся в Нидерландах в конце второй мировой войны. В связи с эмбарго на поставку продовольствия в эту страну, наложенным фашистской Германией в период времени с декабря 1944 по апрель 1945 года, калорийность пищевого рациона населения существенно упала и у беременных женщин составляла в среднем от 400 до 800 ккал/сут. Установлено, что неполное пищевое голодание беременных женщин в Нидерландах в этот период времени, особенно в течение первых двух триместров беременности, ассоциировалось с нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью у их взрослых детей в возрасте 50-58 лет [6]. Интересно, что неполное пищевое голодание беременных женщин в течение третьего триместра также приводило к рождению маловесных детей, но у них с меньшей частотой нарушалась толерантность к глюкозе и развивалась инсулинорезистентность.

Следует отметить, что неполное или частичное голодание беременных ассоциируются с программированием нарушений аппетита у детей в постнатальном периоде. Поэтому дети, родившиеся с более низкой массой тела у женщин с низкокалорийным питанием, и, особенно, у тех женщин, в диете которых имелся дефицит белка, после рождения склонны к гиперфагии и быстрой прибавке массы тела.

Доказано, что если новорожденный ребенок в течение 1-й недели жизни прибавляет в массе 100 г и более, то такая быстрая значительная прибавка массы тела ассоциируется с высоким риском развития у него ожирения с преимущественно центральным распределением жировой ткани и гиперлептинемией, а в некоторых случаях – с появлением лептинорезистентности в детском возрасте и с сохранением ее во взрослой жизни [15]. В этих условиях существенно возрастает риск заболевания

сахарным диабетом 2-го типа [16]. Помимо этого, быстрая прибавка массы тела в раннем постнатальном периоде ассоциируется с высоким риском развития у ребенка атопической бронхиальной астмы [17].

Добавим, что сходные результаты, указывающие на возможность программирования метаболических расстройств и заболеваний сердечно-сосудистой системы получены и при экспериментальном моделировании недостаточного питания у лабораторных животных. Причем, недостаточное питание беременных самок приводит к более выраженным расстройствам у потомков-самцов, по сравнению с потомками-самками, в течение их взрослой жизни.

Программирование развития метаболического синдрома у родившегося ребенка связано не только с гипокалорийной диетой и недостатком белка в рационе беременной женщины, но также с недостаточным содержанием в ее рационе витамина В₁₂, фолатов и метионина. С другой стороны, недавно установлено, что избыточное поступление в организм беременной женщины метионина и, что особенно важно с клинической точки зрения, фолатов ассоциируется с увеличением риска развития у ребенка атопической бронхиальной астмы. Это может быть обусловлено избыточным метилированием ДНК [18].

Не менее отрицательное влияние на здоровье ребенка и в последующем – взрослого человека оказывает и избыточное поступление нутриентов в организм беременной женщины. При этом у беременной женщины может развиваться достаточно устойчивая гипергликемия, у плода может существенно возрастать продукция инсулина, и ребенок может рождаться с большей массой тела вследствие избыточного накопления у него жировой ткани. С течением времени у таких детей увеличивается вероятность возникновения метаболического синдрома, а у взрослых женщин, матери которых страдали ожирением и/или потребляли избыточное количество высококалорийной пищи во время беременности, возрастает риск развития рака молочной железы [5, 16].

**Роль хронической гипоксии плода в механизмах
внутриматочного программирования патологии человека**

Одним из важнейших факторов, программирующим развитие патологии человека, является хроническая гипоксия плода. Причинами ее развития могут быть заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы матери; аномалии строения плаценты и нарушения маточно-плацентарного кровотока; выраженная анемия беременной; тяжелые гестозы и инфекционные заболевания; активное или пассивное курение беременной и тяжелые врожденные аномалии плода, а также проживание матери в условиях высокогорья.

Хроническая гипоксия плода приводит к задержке внутриутробного развития и рождению маловесных детей. Помимо вышеперечисленных расстройств, ассоциирующихся с низкой массой тела при рождении, хроническая гипоксия плода может влиять на развитие его сердечно-сосудистой системы и программировать возникновение ее патологии в последующей взрослой жизни. Установлено, что у плодов животных с экспериментально вызванной гипоксией (например, посредством перевязывания маточных артерий) нарушается функционирование сердечно-сосудистой системы, изменяется характер экспрессии генов «раннего ответа» в миокарде и развивается его ремоделирование [19]. Эти изменения существенным образом могут ограничивать компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы плода при повышенных нагрузках, в частности, в ходе родов, а также могут способствовать «срыву» адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы при предъявлении к ней повышенных требований в постнатальном периоде. При хронической гипоксии плода возрастает масса его сердца; в среднем на 50% увеличиваются ударный объем крови и сердечный выброс; существенно возрастает коронарный кровоток и повышается коронарный расширительный резерв, однако при этом программируется развитие дисфункции эндотелия коронарных сосудов, которая сохраняется в

течение продолжительного периода постнатальной жизни [20].

Таким образом, хроническая гипоксия плода ассоциируется с повышением вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в последующем и у взрослых индивидуумов.

Роль гормонов в механизмах внутриматочного программирования патологии человека

Неадекватные концентрации гормонов также вызывают внутриматочное программирование болезней человека. Наиболее неблагоприятным для плода является избыточное воздействие гормонов стероидной природы. Чрезмерное воздействие глюкокортикостероидов на плод наблюдается при недостаточном питании матери, частом действии мощных стрессоров, а также при влиянии на организм матери и плода других неблагоприятных факторов, нарушающих протекание беременности. В этом случае у плода развивается стресс-реакция с и увеличением секреции глюкокортикостероидов в надпочечниках плода и в плаценте.

При синдроме Кушинга у матери, приеме беременной женщиной глюкокортикостероидов, как в больших дозах при лечении гормонально-зависимых форм патологии (бронхиальной астмы, системных заболеваний соединительной ткани и др.), так и в невысоких дозах (например, при коррекции гиперандрогенемии, обусловленной врожденной гиперплазией надпочечников) также отмечается избыточное влияние этих гормонов на все клетки плода. Выраженность влияния избыточных концентраций глюкокортикостероидов на плод существенным образом зависит от характера активности плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа [21], конвертирующей глюкокортикостероиды в неактивные 11-кето-производные. Этот фермент предотвращает избыточное действие глюкокортикостероидов на плод. При уменьшении содержания белка в пище, при гипокалорийном питании и фетоплацентарной недостаточности активность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа может

снижаться [22].

Одним из важнейших следствий воздействия избытка глюкокортикостероидов на плод является снижение пролиферативной активности клеток его внутренних органов и более ранняя дифференцировка клеток. Однако имеются другие важные следствия чрезмерного воздействия глюкокортикостероидов на плод: снижение массы тела ребенка при рождении; уменьшение окружности головы; гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, развивающиеся в пубертатном периоде и часто сохраняющиеся во взрослой жизни; программирование дисфункции эндотелия кровеносных сосудов и отчасти обусловленное этим повышение риска развития артериальной гипертензии у взрослых; нарушения поведения в раннем детском возрасте, характеризующиеся повышенной эмоциональной возбудимостью с увеличением склонности к антисоциальному поведению в подростковом периоде и во взрослой жизни; нарушения зрительной и вербальной памяти, сохраняющиеся вплоть до раннего школьного возраста, а также различные нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не только в детском возрасте, но и у взрослых [22, 23].

Обратим внимание на то, что «критическое окно» неблагоприятного воздействия избытка глюкокортикостероидов на ребенка не ограничивается периодом его внутриутробного развития, но и сохраняется в течение первых нескольких месяцев постнатальной жизни. Это означает, что стрессовые ситуации, переживаемые кормящей матерью, также могут приводить к избыточному воздействию глюкокортикостероидов на плод с последующим ранним программированием предрасположенности к развитию многочисленных форм патологии.

Не менее серьезные последствия отмечаются и при избыточном влиянии на организм плода андрогенных стероидов. Такая ситуация может иметь место при повышенном образовании андрогенов в организме

беременной женщины при наследственной гиперплазии надпочечников; при разноплодной беременности, когда на организм одного из сиблингов, особенно женского пола, воздействуют андрогены, продуцирующиеся в организме плода мужского пола, а также при поступлении в организм беременной женщины веществ с андрогенными свойствами, нарушающих функционирование эндокринной системы. В настоящее время последнее обстоятельство, по-видимому, встречается наиболее часто, вследствие бурного развития химической промышленности и широкого распространения ксенобиотиков в повседневной жизни человека. К наиболее значимым следствиям избыточного пренатального влияния андрогенов на плод относятся: нарушение развития нейронов гипофиза и гипоталамуса, нарушения формирования сексуального поведения, программирование нарушений репродуктивной системы во взрослой жизни и увеличение риска развития у таких взрослых людей метаболического синдрома [24]. У взрослых женщин, которые в период внутриутробного развития испытывали влияния повышенных концентраций андрогенов, существенно возрастает вероятность развития синдрома поликистозных яичников [1]. Кстати, сходные эффекты вызывает и пренатальное воздействие высоких доз прогестинов.

Недостаточное влияние андрогенов на плод, по-видимому, не оказывает такого выраженного неблагоприятного влияния на функционирование репродуктивной системы, как их избыток. Обнаружено, что экспериментальное введение антагониста андрогеновых рецепторов флутамида во время беременности приводит к рождению потомства, у которого при достижении половой зрелости отмечается гипогонадизм различной степени выраженности, а у выросших самок после оплодотворения нарушается развитие эмбриона.

При избыточном пренатальном воздействии на организм эстрогенов у плодов экспериментальных животных женского пола отмечается уменьшение размеров яичников, а при наступлении половой зрелости у

них значительно чаще встречается ановуляция. При недостаточном образовании эстрогенов в организме беременных самок экспериментальных животных различных видов у их плодов женского пола обнаруживаются кистозные изменения в яичниках и олигоовуляция [1].

Роль плаценты в механизмах внутриматочного программирования патологии человека

Важнейшая роль в механизмах внутриматочного программирования болезней человека принадлежит плаценте. Плацента не только обеспечивает доставку нутриентов к плоду и удаление продуктов его метаболизма и регулирует иммунные взаимодействия между организмом матери и плода, но также является важным органом, в котором происходит синтез и метаболизм гормонов, факторов роста и многочисленных биологически активных веществ, необходимых для развития плода. Размеры плаценты и особенности ее структуры, интенсивность плацентарного кровотока, скорость потребления нутриентов и диффузионная способность плаценты, а также характер образования в ней ферментов и белков-переносчиков существенно влияют на функции плаценты.

Нарушения функции плаценты могут быть генетически-обусловленными (например, дефекты ключевых ферментов стероидогенеза плаценты) или приобретенными, вызванными нарушениями питания, инфекционными заболеваниями, болезнями обмена веществ и поздними гестозами беременности, а также другими формами патологии, при которых важнейшими патогенетическими механизмами являются воспаление, гипоксия и окислительный/нитрозилирующий стресс.

Как правило, в этих случаях снижается масса плаценты. Характерно, что при уменьшении массы плаценты наблюдается и уменьшение массы тела плода при рождении. Поэтому нарушения

морфофункциональных свойств плаценты могут способствовать программированию всех расстройств, упоминавшихся выше при обсуждении взаимосвязи между недостаточным питанием матери и предрасположенностью к развитию различных форм патологии у их потомства во взрослой жизни [8,25].

Общие механизмы внутриматочного программирования болезней

Изучение действия различных неблагоприятных факторов на плод позволило выявить некоторые общие механизмы внутриматочного программирования болезней взрослого человека. Вероятно, наиболее важным универсальным механизмом такого программирования является устойчивое изменение экспрессии генов.

Имеются основания считать, что изменение экспрессии генов обусловлено их эпигенетической модификацией. Эпигенетическая регуляция активности генов подразумевает изменение характера их экспрессии без модификации последовательности ДНК и без изменения структуры самих генов [26].

Такая регуляция активности генов обеспечивается посредством метилирования ДНК в области цитозин-фосфат-гуанозиновых остатков, путем модификации химической структуры белков-гистонов, с последующим изменением степени конденсации хроматина (эухроматин или гетерохроматин), а также посредством влияния на характер активности генов «некодирующими» РНК [3, 26].

Наиболее хорошо в процессах внутриматочного программирования болезней изучен первый механизм эпигенетической регуляции активности генов. Характер метилирования ДНК существенно изменяется при действии на плод самых разнообразных неблагоприятных факторов.

Это может модифицировать не только базальную активность генов, но и характер их ответа на действие как физиологических стимулов, так и патогенов в течение постнатального периода у ребенка и даже у взрослого

человека. Изменения степени метилирования ДНК, возникшие внутриутробно, относительно перманентные и передаются через поколение.

Существуют и другие универсальные механизмы внутриматочного программирования болезней человека: дисрегуляция пролиферации и апоптоза с уменьшением количества паренхиматозных клеток в органах и тканях с последующим изменением соотношения между клеточными и внеклеточными компонентами; клональная селекция специфических клеточных популяций в органах и тканях; изменение количества рецепторов для гормонов, факторов роста и биологически активных веществ с последующим нарушением механизмов действия обратной связи и изменением «установочных точек» функционирования ряда физиологических систем организма; изменение ангиогенеза с нарушением кровоснабжения органов и тканей [5] (рис.).

Механизмы внутриматочного программирования артериальной гипертензии

Сложность и взаимозависимость механизмов внутриматочного программирования болезней человека можно рассмотреть на примере программирования артериальной гипертензии, заболевания, имеющего исключительную социальную значимость в жизни современного общества. Впервые предположение о возможности внутриматочного программирования артериальной гипертензии было сформулировано после обнаружения связи между низкой массой тела родившегося ребенка и высоким уровнем артериального давления в течение его взрослой жизни [27]. Далее было установлено, что у детей с низкой массой тела при рождении уменьшено количество нефронов в почках.

Вероятными причинами уменьшения количества нефронов в почках плода является снижение активности внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы и избыточное действие глюкокортикостероидов на плод, обусловленные низкокалорийным питанием беременной

женщины, недостаточным содержанием белка в пище и недостаточностью фетоплацентарного барьера. Кроме того, эти неблагоприятные факторы уменьшают активность плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа в условиях избыточного содержания глюкокортикостероидов [28]. Избыточное действие глюкокортикостероидов и изменение активности внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы приводят к уменьшению количества нефронов, по-видимому, через подавление клеточной пролиферации и усиления апоптоза в почках [23].

Поддержание натриевого и водного баланса на адекватном уровне в условиях сниженного количества нефронов в почках обеспечивается посредством гиперфльтрации в них.

Постепенно часть нефронов, функционирующих с повышенной физиологической нагрузкой, повреждается и погибает с развитием фокального гломерулосклероза [29]. Это запускает действие «порочного круга»: гиперфльтрация в оставшихся нефронах $\rightarrow$ постепенная гибель части из них. Сохранение натриевого и водного баланса в этих условиях возможно только при устойчивом повышении артериального давления с развитием артериальной гипертензии.

Еще одним важным механизмом внутриматочного программирования артериальной гипертензии при уменьшении массы тела родившегося ребенка вследствие действия неблагоприятных факторов на беременную женщину, является увеличение количества Na⁺/K⁺-АТФаз и других натриевых каналов в эпителиальных клетках почечных канальцев [30]. Это отчасти может быть обусловлено избыточным действием глюкокортикостероидов на плод.

Влияние неблагоприятных факторов на плод может также программировать развитие устойчивой дисфункции эндотелия кровеносных сосудов. Это, вероятно, способствует не только развитию артериальной гипертензии в будущем, но и ускоренному развитию атеросклероза [31].

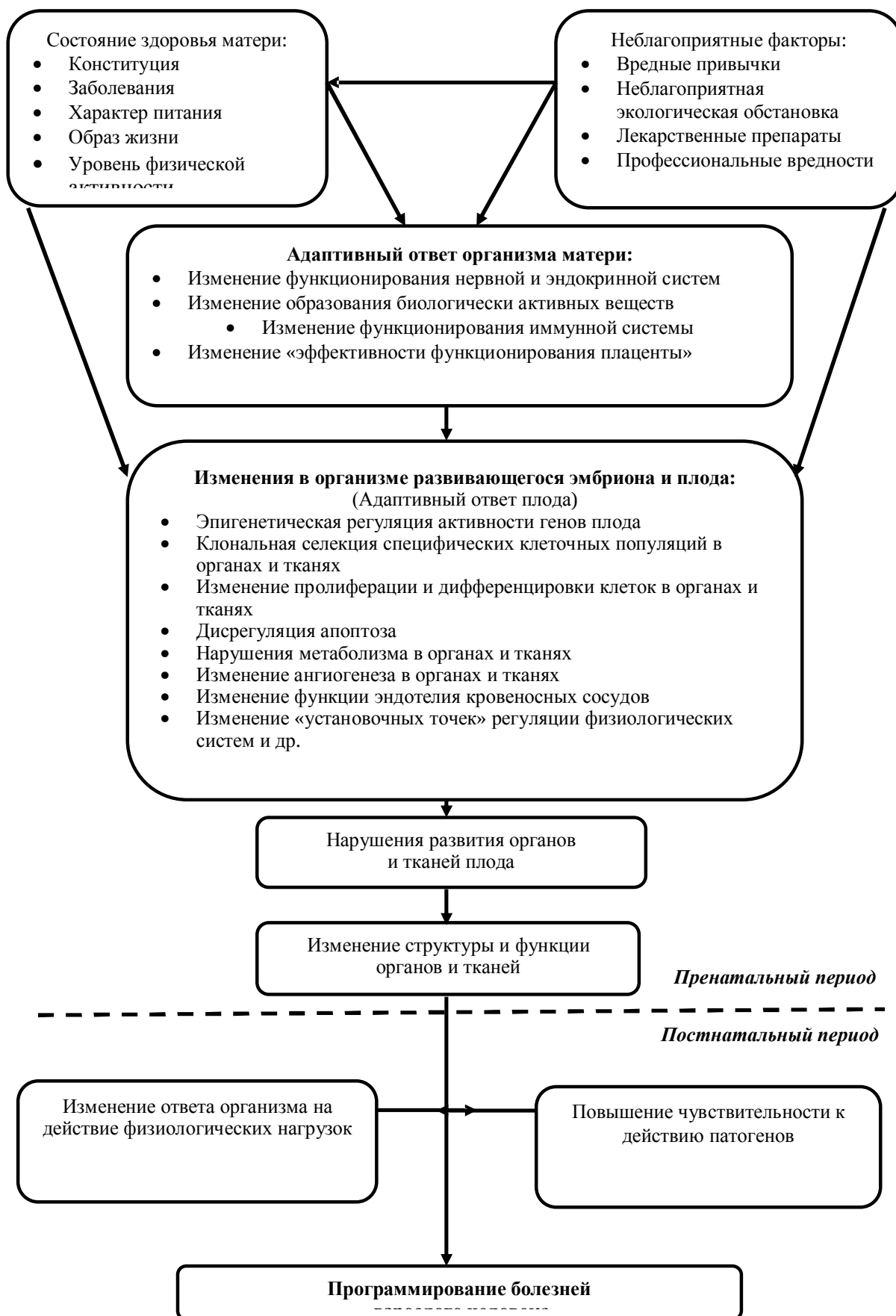


Рис. Механизмы внутриматочного программирования болезней человека.

Механизмы развития дисфункции эндотелия в этих условиях могут быть следующими: (1) уменьшение образования NO-синтазы и снижение ее активности; (2) снижение биодоступности оксида азота вследствие повышенного образования супероксид-анионов; (3) относительный дефицит L-аргинина и тетрагидробиоптерина, являющихся, соответственно, субстратом и кофактором для NO-синтазы [5]. Уменьшение биодоступности оксида азота в кровеносных сосудах плода может также усугубляться дефицитом естественных антиоксидантов в составе пищи беременной, а также активным или пассивным курением.

Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, являющееся одним из проявлений стресс-реакции в ответ на действие неблагоприятных факторов на плод, также может играть роль в программировании развития артериальной гипертензии [32]. Механизмы участия симпатической нервной системы в программировании артериальной гипертензии изучены крайне недостаточно. Имеются основания предполагать, что программирование артериальной гипертензии обеспечивается через изменение образования компонентов локальных ренин-ангиотензиновых систем в почках и мозге с последующим изменением их активности, а также через прямое влияние симпатической нервной системы на действие механизма «давление-натрийурез».

Социальные аспекты внутриматочного программирования болезней человека

Загрязнение окружающей среды, изменение стереотипа питания и возможный недостаток некоторых нутриентов, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов в пище, неконтролируемый прием лекарственных препаратов, широкая распространенность вредных привычек, и главным образом, курения, а также ухудшение состояния здоровья женщин репродуктивного возраста способны самым серьезным

образом угрожать демографической безопасности любой нации посредством раннего программирования социально значимых заболеваний, требующих значительных экономических затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Несмотря на то, что к сегодняшнему моменту механизмы раннего программирования болезней изучены недостаточно, совершенно очевидно, что общество через осознание и воплощение принципов здорового образа жизни способно самым существенным образом повлиять на здоровье детей, родившихся не только в XXI веке, но и на здоровье последующих поколений.

Литература

1. Contributions of androgen and estrogen to fetal programming of ovarian dysfunction / D. H. Abbot [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1-17.
2. Prediction from low birth weight to female adolescent depression / E. J. Costello [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64. – P. 338-344.
3. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease / P. D. Gluckman [et. al.] // *N Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 61-73.
4. Metabolic syndrome: identifying the risk factors / S. A. Lottenberg, A. Glezer, L. A. Turatti // *J. Pediatrics.* – 2007. – Vol. 83. – Suppl. S. – P. 204-208.
5. Developmental origins of metabolic syndrome: prediction, plasticity and programming / I. C. McMillen, J. S. Robinson // *Physiol. Rev.* – 2005. – Vol. 85. - P. 571-633.
6. The effects of prenatal exposure to undernutrition on glucose and insulin metabolism in later life / S. R. Rooij, R.C. Painter, T.J. Roseboom // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabets.* – 2006. – Vol. 13. – P. 530-535.
7. Barker, D.J.P. In utero programming of chronic disease / D.J.P. Barker // *Clin. Sci.* – 1998. – Vol. 95. – P. 115-128.
8. Nathanielz, P.W. Animal models that elucidate basic principles of

the development origins of adult diseases / P.W. Nathanielz // ILAR J. – 2006. – Vol. 47. – P. 73-82.

9. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promotes in the adult male offspring in the F1 and F2 generations / G.C. Burdge [et al.] // Br. J. Nutr. – 2007. – Vol. 97. – P. 435-439.

10. Vuguin, P.M. Animal models for small gestational age and fetal programming of adult disease / P.M. Vuguin // Horm. Res. – 2007. – Vol. 68. – P. 113-123.

11. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma / Y-F. Li [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 1232-1241.

12. Prevention of programmed hyperleptinemia and hypertension by postnatal dietary ω -3 fatty acids / C.S. Wyrwoll [et al.] // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147. – P. 599-606.

13. Escobar-Morreale, H.F. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome / H.F. Escobar-Morreale, M. Luque-Ramirez, J.M. San Millan // Endocrinol. Rev. – 2005. – Vol. 26. – P. 251-282.

14. When in gestation do nutritional alterations exert their effects? A focus on the early origins of adult disease / S.M. MacLaughlin [et al.] // Curr. Opin. Endocrinol. Diabets. – 2006. – Vol. 13. – P. 516-522.

15. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula / N. Stettler [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1897-1893.

16. Hattersley, A.T. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease / A.T. Hattersley, J.E. Tooke // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1789-1792.

17. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in

predicting risk of coronary heart disease and stroke in women / J.W. Rich-Edwards [et al.] // BMJ. – 2005. – Vol. 330. – P. 115.

18. Miller, R.L. Prenatal maternal diet affects asthma risk in offspring / R.L. Miller // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 3265-3268.

19. Zhang, L. Prenatal hypoxia and cardiac programming / L. Zhang // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2005. – Vol. 12. – P. 2-13.

20. Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring / S.J. Williams [et al.] // J. Physiol. – 2005. – Vol. 565. – P. 125-135.

21. Seckl, J.R. Glucocorticoid programming of the fetus: adult phenotypes and molecular mechanisms / J.R. Seckl // Mol. Cel. Endocrinol. - 2001. – Vol. 185. – P. 61-71.

22. Fetal programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids / A. Kapoor [et al.] // J. Physiol. – 2006. – Vol. 572. – P. 31-44.

23. Mechanisms underlying the role of glucocorticoids in the early life programming of adult disease / A.J. Drake, J.I. Tang, M.J. Nyierenda // Clin. Sci. – 2007. – Vol. 113. – P. 219-232.

24. Robinson, J. Prenatal programming of the female reproductive neuroendocrine sysyem by androgens / J. Robinson // Reproduction. – 2006. – Vol. 132. – P. 539-547.

25. Jansson, T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches / T. Jansson, T.L. Powell // Clin. Sci. – 2007. – Vol. 113. – P. 1-13.

26. Goldberg, A.D. Epigenetics: a landscape takes shape / A.D. Goldberg, C.D. Allis, E. Bernstein // Cell. – 2007. – Vol. 128. – P. 635-638.

27. Brenner, B.M. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? / B.M. Brenner, G.M. Chertow // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1993. – Vol. 2. – P. 691-695.

28. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and

reduced expression in intrauterine growth restriction / M. Shams [et al.] // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13. – P. 799-804.

29. Yeung, M.Y. Oligonephropathy, developmental programming and nutritional management of low-gestation newborns / M.Y. Yeung // Acta Paediatr. – 2006. – Vol. 95. – P. 263-267.

30. Jensen, B.L. Reduced nephron number, renal development and “programming” of adult hypertension / B.L. Jensen // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 2065-2066.

31. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life / C.P. Leeson [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. - P. 1264-1268.

32. Role of brain and peripheral angiotensin II in hypertension and altered arterial baroreflex programmed during fetal life in rat / P. Pladys [et al.] // Pediatr. Res. – 2004. – Vol. 55. – P. 1042-1049.