

© И. И. Евсюкова

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН**МЕХАНИЗМЫ ПРОГРАММИРОВАНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОТОМСТВА ПРИ АКУШЕРСКОЙ
ПАТОЛОГИИ**

УДК: 618.3-06:616-053.3/32-06

■ В обзоре представлены данные эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований, раскрывающие механизмы внутриутробного программирования заболеваний потомства при акушерской патологии.

■ **Ключевые слова:** плацента; плод; программирование; эпигенетические и гормональные механизмы; заболевания потомства.

В последнее десятилетие наблюдается значительный рост заболеваемости новорожденных детей, связанной с неблагоприятными условиями внутриутробного развития в результате осложненного течения беременности [7, 10, 14]. Особенно увеличилась частота рождения недоношенных с массой тела менее 1500 г, детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и диабетической фетопатией (ДФ) [6, 3, 24]. Это вызывает серьезную обеспокоенность во всем мире, поскольку истоки заболеваний в подростковом и в зрелом возрасте кроются именно в раннем онтогенезе человека [13, 30, 67]. Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что у родившихся с малой массой тела детей в последующей жизни высока частота метаболического синдрома [3, 20], сахарного диабета 2 типа [33, 68, 71], гипертонической болезни [35], мозгового инсульта [64], ишемической болезни сердца [60, 74], тяжелых форм остеопороза [51], неврологических и психических расстройств [58, 19], а также аутоиммунных и других заболеваний [28, 36, 43, 50, 62]. Наличие ДФ при рождении также определяет отсроченный риск респираторной патологии [46], метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, а также повышенный риск смертности от кардиоваскулярной патологии [3, 21, 66]. Дети, внутриутробное развитие которых протекало в условиях хронического стресса матери и хронической гипоксии, в последующие годы жизни отличаются высокой агрессивностью, нарушением полового поведения, социальной адаптации, чаще страдают нервно-психическими расстройствами [3, 17, 22]. На основании многочисленных эпидемиологических и экспериментальных исследований была выдвинута теория «внутриутробного программирования» [12, 29, 37].

Суть теории: неблагоприятные воздействия в периоды критического развития органов и функциональных систем плода нарушают свойственные раннему онтогенезу закономерности формирования регуляторных механизмов на клеточном, тканевом и системном уровнях, что изменяет характер адаптивных реакций после рождения в новых условиях окружающей среды и способствует развитию отсроченных патологических состояний.

Высокую вероятность «программирования болезней» потомства в настоящее время связывают с воздействием на организм беременной вредных экологических и профессиональных факторов [4, 59], лекарственной терапии [27, 53], стресса [47], курения [42], алкоголя [75], с обострением у беременной хронических заболеваний, а также с характером питания не только во время беременности, но и до ее наступления [38, 45, 55]. Все это ведет к развитию таких осложнений беременности, как угроза выкидыша, преждевременные роды, гестоз, хроническая плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, диабетическая фетопатия.

При всех осложнениях беременности ведущая роль в развитии патологии у плода принадлежит плаценте, которая в норме

определяет оптимальные иммунные взаимоотношения между матерью и плодом, обеспечивает доставку плоду кислорода, воды, микроэлементов, питательных веществ и удаление продуктов его метаболизма, является источником пептидов, сигнальных молекул и гормонов, влияющих на метаболические процессы в самой плаценте, а также участвующих в регуляции физиологических процессов у беременной женщины и ее плода [4]. Поэтому именно плацента играет ключевую роль в механизмах «программирования» [34, 41, 61, 64].

Реализации физиологического и модифицирующего действия окружающей среды и в то же время защита развивающегося эмбриона от повреждающего ее воздействия осуществляется диффузной нейроиммуноэндокринной системой (ДНИЭС) [9], которая определяет физиологический ответ клетки на меняющиеся внешние условия. Стимулируя образование рецепторов и удаляя лиганд-рецепторные комплексы с поверхности клеток она, тем самым, регулирует порог чувствительности акцепторной системы и продолжительность действия эффектора. Критические периоды развития плаценты и онтогенеза плода, характеризующиеся повышенной чувствительностью к действию внешних агентов и низкой репаративной способностью, тесно связаны с генетически запрограммированными этапами структурно-функционального развития ДНИЭС [1, 54].

Нарушение структурного развития и/или изменение функционального состояния клеток ДНИЭС плаценты при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды (гипоксия, гормональные нарушения и др.) может лежать в основе формирования эмбриопатий и фетопатий. Эпигенетические воздействия, вызванные факторами окружающей среды, могут вести к фенотипическим изменениям у плода и, в крайней форме, к болезням.

Изучение механизмов регуляции функций генома, не связанных с первичной структурой ДНК, а именно, — эпигенетической регуляции позволило установить влияние факторов внешней среды на активность генов плаценты и плода путем изменения метилирования цитозиновых нуклеотидов ДНК [49]. Ковалентные модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование), активности малых регуляторных и интерферирующих РНК — этот спектр изменений также затрагивает экспрессию генов. Частота возникновения эпимутаций в результате этих процессов может превышать частоту генных мутаций и вызывать изменчивость фенотипических признаков плода. Первичные эпимутации, не нарушая последовательности ДНК, изменяют конфигурацию хроматина, который может находиться в транскрипционно активном или неактивном состоянии.

В норме на разных этапах онтогенеза существует совокупность закономерных и последовательных изменений характера метилирования генома — эпигенетическое репрограммирование, нарушение которого (отсутствие метилирования каких-нибудь локусов или, напротив, метилирование участков генома, которые в норме не должны подвергаться метилированию) может оказывать существенное влияние на экспрессию генов [5, 56]. При этом могут возникать как транзиторные, так и стабильные изменения генной экспрессии, влияющие на структуру и функции тканей, то есть на процессы развития. Таким образом, через эпигенетические изменения экспрессии генов неблагоприятные факторы повреждают на молекулярном уровне будущие физиологические процессы [58, 23, 40].

Многие гены, экспрессия которых зависит от их материнского или отцовского происхождения, оказываются выключенными (импринтированными) в тканях плода, но в плаценте их активность сохраняется, что позволяет контролировать перемещение питательных веществ от матери к плоду, регулировать метаболизм в таких тканях плода, как мышцы, жировая ткань, гипоталамус, поджелудочная железа и др. [16, 31, 44]. Эпигенетические влияния на импринтированные гены могут, изменяя их функциональное состояние, индуцировать патологические изменения в плаценте (например, нарушать ангиогенез, васкулогенез) и у плода. При этом патология развития может быть следствием как выключения (импринтинга) генов, которые должны быть в норме функционально активны, так и наоборот — результатом активации вследствие гипометилирования генов, которые при нормальном развитии должны оставаться импринтированными [39]. Обнаружено изменение экспрессии генов в плаценте и у плода при хронической плацентарной недостаточности. Так, в плаценте наблюдается увеличение метилирования промоторных участков гена *TUSC3* и, напротив, гипометилирование гена *p53*, включенного в апоптоз [23, 72]. При этом гиперметилирование ДНК ассоциируется с молчащим геном, а гипометилирование — с активностью гена. Гипоксия повышает метилирование динуклеотидов на проксимально промоторной области гена протеинкиназы С эпсилон (PKCε), что ведет к подавлению его экспрессии. Это эпигенетическое изменение активности гена сохраняется у взрослого потомства, увеличивая чувствительность сердца к ишемии — реперфузии [15, 32]. Механизмы и последствия эпигенетических изменений представлены в таблице 1 (Цит. по Fowden A. L., 2005 [30]). Видно, что нарушения экспрессии генов сопровождаются изменением активности ферментов, дизрегуляцией процессов дифференцировки

Таблица 1

Механизмы неблагоприятных воздействий в период внутриутробного развития и их последствия

	Эндокринная система, поджелудочная железа	Печень	Скелетные мышцы	Почки	Сердце	Сосуды
Гены	↓ ген инсулина ↑ глюкагон ↓ гены метаболизма РНК/ДНК ↓ инсулиноподобный фактор роста мРНК ↑ рибосомальная S4 мРНК	↑ <i>GLUT1</i> мРНК ↑ <i>PGC 1</i> мРНК ↑ ↓ ферменты жирных кислот	<i>PGC-1</i>	↓ c-ret ↑ ↓ <i>AT 1</i> и 2 мРНК ↑ <i>GR</i> мРНК ↓ <i>11βHSD2</i> ↓ <i>p53</i>	↑ β1-адренорецепторы ↑ <i>HIF-1α</i> ↑ каспаза3 ↑ <i>Fas</i> мРНК ↑ антиапопто- тический про- теин 14-3-3 ↑ гены <i>CPO</i> ↓ гены клеточной сигнализации, пролиферации	↑ образование O ₂ - ↓ антиокси- дантные фер- менты ↓ <i>eNOS</i> ↓ экспрессия sDC
Клетки	↓ глюкокиназа	↓ глюкокиназа ↑ рецепторы к инсулину ↑ <i>PERCK</i> активности ↓ скорость пролиферации ↑ глутатион- редуктаза ↓ рецепция к глюкагону	↑ <i>GLUT4</i> протеин ↓ <i>PKC</i> протеин ↑ ↓ рецепторы к инсулину	↑ <i>GR</i> ↑ <i>BSC1</i> , <i>TSC</i> - транспортеры натрия ↑ апоптоз ↑ укорочение теломеров	↑ β1 и β2 адренорецепторы ↓ <i>eNOS</i> ↑ цитохромC ↑ уровни <i>Fas</i> протеинов ↓ <i>Bcl-2</i> протеины ↑ <i>HIF-1</i> - Протеин ↓ <i>HSP 70</i> ↑ апоптоз	↓ Ca-чувст- вительные каналы ↓ ангиогенез ↓ <i>NOS</i> актив- ность ↓ тетрагидро- биоптерино- вые пути ↓ уровень cDMP
Ткани	↓ числа β-клеток ↓ массы β-клеток ↓ пролиферации островков	↓ перивенозное число клеток ↓ перипор- тальное число клеток ↑ ↓ <i>GFBR</i> ↑ ↓ содержание глюкагона	↓ содержание гликогена ↓ число миофибрилл	↓ ренин Гипертрофия и склероз гломерул	↑ гипертрофия миоцитов, желудочков, двуядерные миоциты	↓ плотность капилляров в мышцах
Орган	↓ содержание инсулина ↓ васкуляризация ↓ выделение инсулина	↓ продукция АТФ ↑ образование глюкозы	↓ мышечная масса ↓ чувстви- тельность к инсулину	↓ число нефронов ↓ <i>GFR</i> , <i>RBF</i> ↑ <i>PGE2</i> и экскреция альбумина	↓ фракции вы- броса, сокра- тимости, аритмии	Изменение сосудистого тонуса, реак- ции на NO, тромбоксан
Системы	Нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, резистентность к инсулину			Гипертензия		
Примечание: <i>GLUT1</i> — транспортёр глюкозы, <i>PGC 1</i> — пероксисомный рецептор, <i>AT</i> — рецептор к ангиотензину, <i>GR</i> — глюкокортикоидный рецептор, <i>HIF</i> — гипоксией индуцибельный фактор, <i>HSP</i> — белок теплового шока, <i>sGC</i> — гуанилатциклаза, <i>Igf</i> — инсулиноподобный фактор роста, <i>IGFBP</i> , <i>IGF</i> — связывающие протеины						

и развития клеток, что в конечном итоге приводит к уменьшению их числа, нарушению баланса между различными клеточными популяциями, изменениям структуры органов и к необратимым морфо-функциональным расстройствам [63, 65, 69]. Степень тяжести последствий для таких функциональных систем, как нервная, иммунная в значительной мере зависит от продолжительности неблагоприятных воздействий. Так, дефицит и дисбаланс нутриентов на протяжении всей беременности ведет «к тотальному нарушению развития

тимуса и повышенной подверженности инфекциям [3]. Страдает и развитие нервной системы, формирование межцентральных связей, что проявляется в количественных и качественных нарушениях структуры сна, поведенческих реакций, развития речи, интеллекта, социальной адаптации и в появлении психических заболеваний [48].

Наряду с эпигенетическими, существенную роль играют гормональные механизмы, которые сами могут запускать эпигенетическое программирование [8, 2, 25, 57].

Показана роль гормонов в регуляции роста плода, в развитии отдельных его тканей и функциональных систем [52, 59, 73]. Гормоны у плода секретируются его железами и клетками ДНИЭС, проникают в циркуляцию из маточно-плацентарных тканей и путем плацентарной диффузии. Концентрация гормонов в фетальной циркуляции и соотношение между ними изменяется по мере развития плода и в ответ на различные воздействия со стороны окружающей среды в зависимости от их силы, продолжительности и природы [18]. При этом глюкокортикоиды определяются в низкой концентрации, а переход их к плоду от матери контролируется концентрационным градиентом и специфическим ферментом плаценты — 11β гидроксистероид дегидрогеназой тип 2 (11β HSD2), который превращает активные глюкокортикоиды (кортизол и кортикостерон) в их неактивные метаболиты [70] и, следовательно, ограничивает их воздействие на плод. Повышение уровня глюкокортикоидов в циркуляции плода может возникнуть при снижении активности фермента, индуцированного гипоксией, катехоламинами, провоспалительными цитокинами, или значительном увеличении концентрации гормонов в крови матери, особенно при экзогенном их поступлении во время лечения. При этом происходят тканеспецифические и зависящие от гестационного возраста морфологические и функциональные изменения в легких, печени, почках, мышцах, кишечнике [30]. Поэтому преждевременное и неадекватное определенному этапу развития изменение уровня глюкокортикоидов может на молекулярном уровне нарушать транскрипцию, стабильность мРНК, трансляцию и/или посттрансляционный процессинг ферментов. Как известно, глюкокортикоиды участвуют в регуляции экспрессии ряда генов (ангиотензиногена, инсулиноподобного фактора роста, тропозластина и др.) Будучи «сенсорами» питания плода и созревания они играют ключевую роль в программировании неблагоприятных последствий, индуцируя стойкие изменения физиологических систем путем изменения биодоступности гормонов, клеточной экспрессии рецепторов, ферментов, ионных каналов, транспортеров и различных участвующих в построении клетки протеинов. Глюкокортикоиды оказывают на гены как непосредственное влияние, так и опосредованное через другие гормоны и ростовые факторы и тем самым определяют последствия внутриутробного программирования.

Пренатальное увеличение глюкокортикоидов изменяет экспрессию гена глюкокортикоидных рецепторов в периферических органах (печень, почки) и в структурах мозга плода (гипоталамус, гиппокамп, лимбическая система), что изменяет моноаминергические и другие трансмиссивные

системы мозга, нарушает реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс и формирует патологический фенотип реагирования во взрослой жизни, способствующий развитию нервно-психических расстройств [26].

Таким образом, количество и тяжесть полученных плодом отрицательных воздействий при акушерской патологии определяют особенности постнатальной адаптации к новым условиям окружающей среды и могут изменить уровень биологического здоровья ребенка, темпы его развития, увеличить риск последующих заболеваний, изменить качество жизни.

Возможность отсроченных кардиоваскулярных, иммунных, нервно-психических и эндокринных заболеваний потомства при акушерской патологии указывает на необходимость реализации первичных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение задержки внутриутробного развития плода и преждевременных родов.

Литература

1. Евсюкова И. И. Формирование диффузной нейроэндокринной системы в онтогенезе человека // Журн. эволюц. биохим. и физиол. — 2006. — Т. 42, № 1. — С. 3–10.
2. Изменение нейроэндокринной регуляции приспособительного поведения крыс после стресса в позднем пренатальном онтогенезе / Шаляпина В. Г. [и др.] // Российский физиол. журн. Им. И. М. Сеченова. — 2001. — Т. 87, № 9. — С. 1193–1201.
3. Кельмансон И. А. Низковесный новорожденный и отсроченный риск кардиореспираторной патологии. — СПб.: СпецЛит, 1999. — 156 с.
4. Кошелева Н. Г. Барьерная и транспортная функции плаценты // Журнал акушерства женских болезней. — 2010. — Т. LIX, Вып. 5. — С. 95–102.
5. Лебедев И. Н., Саженова Е. А. Эпимутации импринтированных генов в геноме человека: классификация, причины возникновения, связь с наследственной патологией // Генетика. — 2008. — Т. 44, № 10. — С. 1356–1373.
6. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни / Демьянова Т. Г. [и др.]. — М.: Медпрактика-М, 2006. — 148 с.
7. Нагаева Е. В., Ширяева Т. Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 6. — С. 32–40.
8. Ордян Н. Э. Гормональные механизмы фенотипической модификации стрессорной активности в онтогенезе крыс: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2003. — 35 с.
9. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. — М.: Медицина, 2008. — 512 с.
10. Яцык Г. В. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей. — М.: Педагогика-Пресс, 2002. — 96 с.
11. Barker D. J. P. Fetal origins of coronary heart disease // British Med. J. — 1995 — Vol. 311. — P. 171–174.

12. *Barker D. J. P.* The Development Origins of Adult Disease // *J. Amer. College Nutrition.* — 2004. — Vol. 23. — P. 588–595.
13. *Barker D. J. P.* The malnourished baby and infant // *British Medical Bulletin.* — 2001. — Vol. 60. — P. 69–88.
14. *Bonamy A. K., Stjernqvist K., Serenius F.* Extremely premature infants could be a new risk group in adult care // *Lakartidningen.* — 2010. — Vol. 107, N 42. — P. 2548–2552.
15. Chronic Prenatal Hypoxia Induces Epigenetic Programming of PKC ϵ Gene Repression in Rat Hearts / *Patterson A. J.* [et al.] // *Circ. Res.* — 2010. — Vol. 107. — P. 365–373.
16. *Constancia M., Kelsey G., Reik W.* Resourceful imprinting // *Nature.* — 2004. — Vol. 432. — P. 53–57.
17. *Cottrel E. C., Seckl J. R.* Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease // *Behav. Neurosci.* — 2009. — Vol. 3, N 19. — P. 1–9.
18. *Craft T. K. S., De Vries C.* Vulnerability to stroke : implications of perinatal programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Behav. Neurosci.* — 2009. — Vol. 3, N 54. — P. 1–12.
19. Critical periods and the developmental origins of disease : an epigenetic perspective of schizophrenia / *Perrin M.* [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2010. — Vol. 1204, suppl. — P. E8–13.
20. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? / *Armitage J. A.* [et al.] // *J. Physiol.* — 2004. — Vol. 561, N 2. — P. 355–377.
21. *Dorner G., Plagemann A.* Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life // *Horm. Metab. Res.* — 1994. — Vol. 26, N 5. — P. 213–221.
22. Early life programming and neurodevelopmental disorders / *Bale T. L.* [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 68, N 4. — P. 314–319.
23. Endocrine disruptors, environmental oxygen, epigenetics and pregnancy / *Robins J. C.* [et al.] // *Front Biosci.* — 2011. — Vol. 3. — P. 690–700.
24. Epidemiology and causes of preterm birth / *Goldenberg R. T.* [et al.] // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371. — P. 75–84.
25. Excessive glucocorticoid exposure during late intrauterine development modulates the expression of cardiac uncoupling proteins in adult hypertensive male offspring / *Langdown M. L.* [et al.] // *Pflugers Arch.* — 2001. — Vol. 442, N 2. — P. 248–255.
26. *Fenoglio K. A., Brunson K. L., Baram T. Z.* Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: Functional and molecular aspects // *Front. Neuroendocrinol.* — 2006. — Vol. 27, N 2. — P. 180–192.
27. Fetal Effects of Psychoactive Drugs / *Salisbury A. L.* [et al.] // *Clin. Perinatol.* — 2009. — Vol. 36, N 3. — P. 595–619.
28. Fetal growth and autoimmune thyroid disease / *Phillips D. I. W.* [et al.] // *Q. J. Med.* — 1993. — Vol. 86. — P. 247–253.
29. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis / *Barker D. J. P.* [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 31, N 6. — P. 1235–1239.
30. *Fowden A. L., Glussani D. A., Forhead A. J.* Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences // *Physiology.* — 2006. — Vol. 21. — P. 29–37.
31. *Fowden A. L., Glussani D. A., Forhead A. J.* Endocrine and metabolic programming of during intrauterine development // *Early Hum. Dev.* — 2005. — Vol. 81. — P. 723–734.
32. Global DNA methylation patterns in placenta and its association with maternal hypertension in pre-eclampsia / *Kulkarni A.* [et al.] // *DNA Cell Biol.* — 2011. — Vol. 30, N 2. — P. 79–84.
33. *Godfrey K. M., Barker D. J. P.* Fetal nutrition and adult disease // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 71. — P. 1344–1352.
34. *Godfrey K. M.* The role of the placenta in fetal programming // *Placenta.* — 2002. — Vol. 23, suppl. A. — P. S20–S27.
35. *Grigore D., Ojeda N. B., Alexander B. T.* Sex Differences in the Fetal Programming of Hypertension // *Gender Med.* — 2008. — Vol. 5, suppl. A. — P. 121–132.
36. Growth-restricted preterm newborns are predisposed to functional adrenal hyperandrogenism in adult life / *Meuwese C. L.* [et al.] // *EuroP. L. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 163, N 4. — P. 681–689.
37. *Hales C. N., Barker D. J. P.* The thrifty phenotype hypothesis // *British. Med. Bull.* — 2001. — Vol. 60. — P. 5–20.
38. *Harding J. E., Johnson B.* Nutrition and fetal growth // *Reprod. Fertil. Dev.* — 1995. — Vol. 7. — P. 538–547.
39. Imprinted genes and the epigenetic regulation of placental phenotype / *Fowden A. L.* [et al.] // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* — 2010. — Vol. 30. — P. 1–8.
40. In utero life and epigenetic predisposition for disease / *Thornburg K. L.* [et al.] // *Adv. Genet.* — 2010. — Vol. 71. — P. 57–78.
41. *Jansson T., Powell T.* Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches // *Clin. Sci.* — 2007. — Vol. 113. — P. 1–13.
42. *Kalinka J., Hanke W., Sobala W.* Impact of prenatal tobacco smoke exposure, as measured by midgestation serum cotinine levels, on fetal biometry and umbilical flow velocity waveforms // *Am. J. Perinatol.* — 2005. — Vol. 22, N 1. — P. 41–47.
43. *Kanaka-Gantenbein C., Mastorakos G., Chrousos G. P.* Endocrine-Related Causes and Consequences of Intrauterine Growth Retardation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2003. — Vol. 997. — P. 150–157.
44. *Keverne E. B.* Epigenetically regulated imprinted genes and foetal programming // *Neurotox. Res.* — 2010. — Vol. 18, N 3–4. — P. 386–392.
45. *Kind K. L., Moore V. M., Davies M. J.* Diet around conception and during pregnancy — effects on fetal and neonatal outcomes // *Reprod. Biomed. Online* — 2006. — Vol. 12, N 5. — P. 532–541.
46. *Kumar R.* Prenatal factors and the development of asthma // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2008. — Vol. 20, N 6. — P. 682–687.
47. Linkages among reproductive health, maternal health, and perinatal outcomes / *Bhutta Z. A.* [et al.] // *Semin. Perinatol.* — 2000. — Vol. 34, N 6. — P. 434–445.
48. *Liu J., Casaccia P.* Epigenetic regulation of oligodendrocyte identity // *Trends Neurosci.* — 2010. — Vol. 33, N 4. — P. 193–201.
49. *Maltepe E., Bakardjiev A. I., Fisher S. J.* The placenta : transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120, N 4. — P. 1016–1025.
50. *Martino D., Prescott S.* Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease // *Chest.* — 2011. — Vol. 139, N 3. — P. 64–647.

51. Maternal dietary chromium restriction programs muscle development and function in the rat offspring / Padmavathi I. J. N. [et al.] // *Exp. Biol. Med.* — 2010. — Vol. 235, N 3. — P. 349–355.
52. Maternal Endocrine Adaptation throughout Pregnancy to Nutritional Manipulation: Consequences for Maternal Plasma Leptin and Cortisol and the Programming of Fetal Adipose Tissue Development / Bispham J. [et al.] // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 144, N 8. — P. 3575–3585.
53. Maternal glucocorticoid treatment modulates placental leptin and leptin receptor expression and materno-fetal leptin physiology during late pregnancy, and elicits hypertension associated with hyperleptinemia in the early-growth-retarded adult offspring / Surden M. S. [et al.] // *EuroP. J. Endocrin.* — 2001. — Vol. 145. — P. 529–539.
54. Maternal insulin-like growth factor-II promotes placental functional development via the type 2 IGF receptor in the guinea pig / Sferruzzi-Perri A. N. [et al.] // *Placenta*. — 2008. — Vol. 28. — P. 347–355.
55. Maternal nutrient restriction during placenta growth, programming of fetal adiposity and juvenile blood pressure control / Symonds M. E. [et al.] // *Arch. Physiol. Biochem.* — 2003. — Vol. 111, N 1. — P. 45–52.
56. Maternal protein deficiency causes hypermethylation of DNA in the lives of rat fetuses / Rees W. D. [et al.] // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130, N 7. — P. 1821–1826.
57. Maternal Protein Restriction in the Rat Inhibits Placental Insulin, mTOR, and STAT3 Signaling and Dawn-Regulates Placental Amino Acid Transporters / Rosario F. J. [et al.] // *Endocrinology*. — 2011. — Vol. 152, N 3. — P. 1119–1129.
58. McGowan P. O., Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes // *Neurobiol. Dis.* — 2010. — Vol. 39, N 1. — P. 66–72.
59. Meeting Report: Atmospheric Pollution and Human Reproduction / Slama R. [et al.] // *Environmental Health Persp.* — 2008. — Vol. 116, N 61. — P. 791–798.
60. Meyer K., Zhang L. Fetal programming of cardiac function and disease // *Reprod. Sci.* — 2007. — Vol. 14, N 3. — P. 209–216.
61. Myatt I. Placental adaptive responses and fetal programming // *J. Physiol.* — 2006. — Vol. 572. — P. 25–30.
62. Pathai S., Cumberland P. M., Rahi J. S. Prevalence of and Early-Life Influences on Childhood Strabismus // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2010. — Vol. 164, N 3. — P. 250–257.
63. Pinney S. E., Simmons R. A. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes // *Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 21, N 4. — P. 223–229.
64. Placental weight relative to birth weight and long-term cardiovascular mortality: finding from a cohort of 31307 men and women / Risnes K. R. [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 170, N 5. — P. 622–631.
65. Prenatal programming-effects on blood pressure and renal function / Ritz E. [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2011. — Vol. 7, N 3. — P. 137–144.
66. Programming nutritional and metabolic disorders: the diabetic environment during gestation / Motte E. [et al.] // *Arch. Pediatr.* — 2010. — Vol. 17, N 1. — P. 60–70.
67. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease / Barker D. J. P. [et al.] // *BMJ*. — 1991. — Vol. 303. — P. 671–675.
68. Review: Placental programming of postnatal diabetes and insulin action after IUGR / Gatford K. L. [et al.] // *Placenta*. — 2010. — Vol. 24, suppl. A. — P. S60–S65.
69. Schreuder M. F., Nauta J. Prenatal programming of nephron number and blood pressure // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72, N 3. — P. 265–268.
70. Seckl J. R. Glucocorticoid programming of the fetus: adult phenotypes and molecular mechanisms // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 185. — P. 61–71.
71. Stocker C. J., Arch J. R. S., Cawthorne M. A. Fetal origins of insulin resistance and obesity // *Proceed. Nutr. Soc.* — 2005. — Vol. 64. — P. 143–151.
72. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full term IUGR rat kidney / Pham T. D. [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. R962–R970.
73. Whitelaw A., Thoresen A. Antenatal steroids and the developing brain // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal*. — 2000. — Vol. 83. — P. 154–157.
74. Zhang L. Prenatal hypoxia and cardiac programming // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2005. — Vol. 12, N 1. — P. 2–13.
75. Zhang X., Sliwowska J. H., Weinberg J. Prenatal alcohol exposure and fetal programming: effects on neuroendocrine and immune function // *Exp. Biol. Med.* — 2005. — Vol. 230, N 6. — P. 376–388.

MECHANISMS OF PROGRAMMING DISEASES OF OFFSPRING AFTER MOTHER'S OBSTETRIC PATHOLOGY

Evsyukova I. I.

■ **Summary:** The review presents results of epidemiological, clinical and experimental investigations, revealed the mechanisms of programming the diseases of offspring after mother's obstetric pathology.

■ **Key words:** placenta; fetus; premature birth; programming; epigenetic and hormonal mechanisms; diseases of offspring.

■ Адреса авторов для переписки

Евсюкова Инна Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель отделения физиологии и патологии новорожденных детей.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: eevs@yandex.ru.

Evsyukova Inna Ivanovna — D. Sci., professor head of the Department of Physiology and Pathology of newborns.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.

199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3.

E-mail: eevs@yandex.ru.