

УДК 616-036.12-053.1

ВНУТРИУТРОБНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЗРОСЛЫХ

© 2003 г. А. М. Гржибовский, Л. О. Бигрен, *Ю. Р. Теддер

Королевский Каролинский медико-хирургический институт,
г. Стокгольм, Швеция

*Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Эпидемиологические исследования выявили достоверную связь между субоптимальным внутриутробным развитием плода и последующим повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2 типа, остеопороза и некоторых других болезней. Для объяснения выявленных ассоциаций была предложена гипотеза фетального программирования, также известная как гипотеза Баркера, которая в течение последнего десятилетия является объектом интенсивных дебатов в ведущих международных печатных изданиях. К сожалению, информация по данной теме на русском языке практически отсутствует. В данном обзоре представлена краткая история возникновения гипотезы фетального программирования, приводятся примеры наиболее значимых исследований, демонстрирующих эпидемиологические ассоциации между антропометрическими показателями при рождении и частотой встречаемости хронических заболеваний впоследствии, а также рассматриваются патогенетические механизмы, предложенные для объяснения выявленных взаимосвязей.

Ключевые слова: внутриутробное развитие плода, фетальное программирование, факторы окружающей среды, пондеральный индекс, хронические заболевания.

За последнее десятилетие мировой наукой накоплено множество фактов, указывающих на наличие связи между субоптимальным внутриутробным развитием плода и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2 типа, артериальной гипертензии, остеопороза и других болезней в среднем и пожилом возрасте. Эпидемиологические, клинические и особенно экспериментальные исследования дали право на жизнь гипотезе, согласно которой повышенная предрасположенность к некоторым хроническим заболеваниям может развиваться уже в антенатальном периоде развития. Ее назвали гипотезой фетального программирования заболеваний взрослых или гипотезой Баркера. Предполагается, что факторы окружающей среды могут оказывать влияние на развивающийся плод, приводя к перманентным морфологическим и физиологическим изменениям в органах и тканях в критические периоды развития, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию вышеперечисленных заболеваний [68].

Первые эпидемиологические находки появились в конце 1970-х годов. Норвежский ученый А. Forsdahl обнаружил, что в тех регионах, где в начале века были высокие показатели младенческой смертности, впоследствии отмечались повышенные уровни смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [41]. Затем подобные результаты были получены D. Barker и С. Osmond [3] в Великобритании. Появилось предположение, что неадекватное развитие в раннем детском возрасте является фактором риска для развития сердечно-сосудистой патологии в зрелом возрасте. Еще через несколько лет D. Barker [2] на основании выявленной обратно пропорциональной зависимости между весом новорожденного и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний сдвигает акцент на антенатальный период, предполагая, что в этот период плод обладает некоторой фенотипической пластичностью, позволяющей ему адекватно приспосабливаться к недостатку питательных веществ путем «перепрограммирования» метаболических процессов и снижения темпов роста.

Идея фенотипической пластичности — феномена, при котором один генотип позволяет развиваться нескольким различным морфологическим и физиологическим приспособительным состояниям в ответ на различные воздействия среды [94] — не нова. Некоторые виды кузнечиков способны однократно менять в молодом возрасте свою окраску от бледно-зеленой до черной в зависимости от количества отраженного от земли света [86]. Пол многих рептилий определяется окружающей средой: каждый зародыш имеет потенциал для развития в особь как женского, так и мужского пола. Если яйца черепах инкубировать при температуре $\geq 30^\circ\text{C}$, развиваются только самки, при более низкой — только самцы [17]. Считается, что температура менее 30°C активирует

гены, ответственные за продукцию мужских половых гормонов и рецепторов к ним. В природе имеется еще длинный ряд примеров фенотипической пластичности [20, 35, 67, 96]. Во всех этих случаях каждый зародыш имеет потенциал для нескольких взаимоисключающих путей развития. После срабатывания триггерного механизма процесс развития уже не может быть перенаправлен: взрослые кузнечики не способны менять цвет, рептилии — пол, и т. д. Bateson [12] проводит аналогию с музыкальным автоматом, который запрограммирован на много мелодий, но проигрываться может только одна, определяемая извне. Возникает вопрос, может ли человек иметь изначальный генетический материал для альтернативных вариантов развития? В случае с полом, конечно, нет, так как пол человека детерминируется в момент зачатия и определяется парой половых хромосом, в то время как для обменных процессов эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что материнский прогноз об окружающей среде посредством индукции определенных генов у плода, возможно, является важным компонентом биологии человека.

Согласно расчетам, 62 % вариабельности веса новорожденного относится к воздействию окружающей среды (*in utero*), в то время как на долю материнских и отцовских генов приходится 20 и 18 % соответственно [78]. Основным определяющим фактором роста плода в фетальный период является адекватное питание плода и достаточный доступ кислорода. При их недостатке плод адаптируется посредством снижения темпов роста и перестройки метаболизма, причем пропорциональность развития зависит от того, в какой период внутриутробного развития плод испытывал наибольший дефицит нутриентов. Плод, недополучающий питательные вещества в первом триместре, развивается симметрично, при рождении имеет низкий вес и малую длину при нормальном ponderальном индексе (ПИ) и впоследствии несет повышенный риск развития артериальной гипертензии (АГ). Если задержка развития происходит позже, то такие новорожденные имеют нормальную длину при сниженном весе и сниженном ПИ и в дальнейшем более подвержены развитию диабета 2 типа и АГ [10]. На неадекватное питание матери может косвенно указывать анемия беременных. Недостаток гемоглобина ведет к увеличению массы плаценты, увеличению отношения массы плаценты к массе тела новорожденного и связан с более высоким артериальным давлением (АД) у детей [46, 47]. При более детальном изучении оказалось, что избыток углеводов в диете матери на ранних сроках беременности связан с увеличением плаценты и снижением массы плода, в то время как недостаток белка отрицательно сказывается на показателях роста на всем протяжении беременности [45]. Дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и имевшие большую плаценту, имеют в 3 раза более высокий риск развития АГ, чем ребенок с адекватным развитием и нормальными размерами плаценты [87].

Наиболее впечатляющими являются результаты Хердфордширского исследования (Великобритания), которое выявило в 18 (!) раз большую частоту встречаемости метаболического синдрома у мужчин, родившихся с массой тела менее 2 500 г, по сравнению с группой весивших при рождении более 4 300 г независимо от индекса массы тела (ИМТ) во время исследования [7]. Семикратная разница между вышеуказанными группами была зарегистрирована в превалентности нарушения толерантности глюкозы [51]. В Швеции частота диабета 2 типа у 60-летних мужчин увеличивалась с 3,5 до 11,9 % по мере снижения ПИ новорожденных с 29,4 кг/м³ до 24,2 [65]. Связь между антропометрическими параметрами при рождении и последующими нарушениями метаболизма глюкозы была выявлена также в Дании [23], США [65], Индии [98] и других странах, причем зависимость проявлялась через весь спектр распределения массы тела и ПИ без каких-либо пороговых значений.

Для объяснения выявленных ассоциаций С. Hales и D. Barker [50] предложили в 1992 году концепцию «thrifty phenotype» — на русский переводится и как «экономный фенотип», и как «процветающий фенотип». Такая двойственность наиболее четко отражает суть предложенной концепции: несмотря на недостаток питательных веществ в целом, ЦНС плода получает адекватное питание, «сэкономленное» благодаря перераспределению нутриентов в ее пользу за счет «принесения в жертву» тканей печени, почек, поджелудочной железы и прежде всего скелетных мышц. Кроме того, согласно выдвинутой концепции, происходит «перепрограммирование» регуляторных систем плода, приводящее к изменению метаболизма и направленное на процветание организма в неблагоприятных внешних условиях [30, 50]. Однако, если организм вопреки прогнозу получает достаточное или избыточное питание в постнатальном периоде, такие приспособительные механизмы оказываются вредными. Подобный подход частично объясняет малую превалентность диабета 2 типа в Африке, где недостаток питательных веществ испытывается и внутриутробно, и постнатально, в то время как в развитых странах дети, родившиеся со ЗВУР, часто получают избыточное питание [77]. Конфликт между пренатальным и постнатальными темпами роста и приводит к повышенному риску развития метаболических нарушений у взрослых. Так, в исследовании Phillips et al. [81] наибольшая их частота наблюдалась у тех, кто имел низкий ПИ при рождении, но избыточную массу тела впоследствии. В недавнем финском исследовании [49] было показано, что те, у кого впоследствии развивается диабет 2 типа, быстрее набирают массу тела уже с двух лет, имея при рождении массу менее 3 000 г.

Трагические естественные эксперименты XX столетия не противоречат выдвинутой гипотезе. Так, у голландцев, вторая половина внутриутробного развития которых проходила во время так называемого голландского голода конца 1944—начала 1945 года, в настоящее время заболеваемость диабетом 2 типа

выше средней [90]. После освобождения Нидерландов в мае 1945-го страна никогда больше не испытывала недостатка в продовольствии, чего нельзя сказать о Советском Союзе в ранние послевоенные годы. Последнее, согласно многим публикациям, и объясняет тот факт, что дети, родившиеся сразу после прорыва блокады Ленинграда, 50 лет спустя не несли достоверно повышенных рисков заболеваний по сравнению с советской контрольной группой [12, 88]. Используя ту же логику, можно предположить, что люди, начальное развитие которых происходило в благоприятных условиях, будут более чувствительны к действию экстремальных факторов окружающей среды, чем те, кто испытывал недостаток питания еще на ранних этапах развития. Согласно литературным данным, в фашистских концентрационных лагерях наблюдались казавшиеся тогда парадоксальными явления: самые сильные и крепкие умирали, в то время как более слабые выживали [91]. После блокирования советскими войсками 6-й гитлеровской армии под Сталинградом, по данным Beevog [14], первыми среди немецких солдат умирали самые высокие и хорошо сложенные, в то время как худые и низкорослые имели наибольшие шансы не умереть от голода. Какие же биологические механизмы могут объяснять вышесказанные наблюдения?

Внутриутробный и младенческий периоды являются критическими для развития панкреатических β -клеток: к концу 1-го года жизни у ребенка уже имеется 50 % от количества клеток взрослого [83]. Эффект недостатка нутриентов на уровне поджелудочной железы проявляется снижением общей массы и функциональной активности β -клеток, недостаточным кровоснабжением и, предположительно, неадекватной иннервацией островков Лангерганса [49]. Недостаточная секреция инсулина часто обнаруживается у детей, рожденных со ЗВУР [49], однако дефицит инсулина не является фактором риска развития метаболических нарушений для тех, кто имел нормальный ИМТ и сохранял чувствительность к инсулину. Триггерным механизмом является, по-видимому, положительный баланс калорий, ведущий к увеличению ИМТ и впоследствии — к развитию резистентности к инсулину, которая играет более важную роль в патогенезе метаболического синдрома у мужчин, тогда как у женщин эта роль отводится недостатку секреции [49].

Мышечная ткань — основная периферическая точка приложения действия инсулина. Считается, что если с 30-й недели плод испытывает дефицит питательных веществ, то в ответ его мышцы становятся резистентными к инсулину и, возможно, частичная резистентность сохраняется на всю жизнь. Именно по такому механизму рост мышц предположительно «приносится в жертву» ЦНС. Те, кто родился с недостатком массы тела, имеют сниженные показатели гликолиза в мышцах по данным магнитно-резонансной спектроскопии [92]. В эксперименте утилизация глюкозы мышцами была снижена у крыс, родившихся со ЗВУР [54]. Однако в молодом возрасте и при нормальном

ИМТ признаков инсулинрезистентности не наблюдается ни у крыс, ни у людей [52]. Как уже отмечалось, критический период для нарастания мышечной массы — с 30-й недели и первый год постнатального развития [95]. Если ребенок быстро набирает массу тела, то это происходит больше за счет прибавки жировой ткани, чем за счет нарастания мышечной массы, что может также способствовать развитию резистентности к инсулину. Это было неоднократно продемонстрировано как среди детей, так и среди взрослых, родившихся с низкой массой тела, но имевших избыточный ИМТ на момент исследований [7, 13, 65].

Резистентность к инсулину у родившихся с низкой массой тела может быть обусловлена внутриутробным перепрограммированием оси гипофиз — гипоталамус — надпочечники (ГГН) с ее последующей избыточной активностью, что клинически проявляется повышенной секрецией глюкокортикоидов (ГК). То, что избыток ГК связан с нарушением толерантности глюкозы, риском развития диабета 2 типа, АГ и их осложнений, не вызывает сомнений, однако, несмотря на всю привлекательность подобного объяснения, на положительные результаты экспериментов на животных, до 1998 года было неизвестно, как ЗВУР влияет на последующую активность ГГН у человека. Phillips et al. [78] в 1998 году выявили выраженную обратную зависимость тощаковой утренней концентрации кортизола плазмы и крови от массы тела при рождении у 370 мужчин. Подобная параллель была выявлена и для свободного кортизола [78]. Кроме того, концентрация кортизола плазмы была прямо пропорционально связана с систолическим АД, содержанием глюкозы и триглицеридов в плазме, что явилось первым убедительным клиническим доказательством возможности перепрограммирования оси ГГН у человека [79]. У лабораторных животных, имевших низкую массу тела при рождении, было отмечено снижение количества рецепторов к ГК в гиппокампе, что может свидетельствовать о неадекватном механизме обратной связи [1]. Кроме повышенного базального уровня кортизола перепрограммирование оси ГГН ведет к избыточной секреции ГК в ответ на стрессовые воздействия по сравнению с контрольной группой [1]. В отношении людей, помимо данных Phillips et al. [79], достоверно известно, что дети, родившиеся со ЗВУР, имеют избыток кортикотропин-релизинг-гормона, ГК, повышенную чувствительность к ним, а также повышенную экскрецию метаболитов ГК впоследствии [79].

Какие факторы окружающей среды участвуют в перепрограммировании оси ГГН? В настоящее время имеются убедительные данные о том, что недостаток белков в диете матери как в ранние, так и в поздние сроки беременности, а также синтетических ГК (дексаметазон) может вызывать подобные эффекты. Схожесть эффектов при столь различных внешних воздействиях объясняется тем, что недостаток белков в диете матери ведет к снижению активности 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -ГСД), фермента плаценты, препятствующего трансплацентарному про-

никновению материнских ГК, которым и отводится основная роль в задержке роста плода и перепрограммировании эндокринных механизмов [31]. В экспериментах на крысах уменьшение доли белка при сохранении общей калорийности диеты приводило к снижению активности фермента на 33 % [61]. Дексаметазон, синтетический ГК, не является субстратом для 11 β -ГСД и поэтому свободно проникает через фетоплацентарный барьер. Выяснено, что активность 11 β -ГСД обратно пропорциональна размеру плаценты [53], что соответствует ранним эпидемиологическим находкам D. Barker [2], показавшего, что наивысшим риском сердечно-сосудистых заболеваний обладают те новорожденные со ЗВУР, у которых были большие плаценты. В опытах с инактивацией 11 β -ГСД карбеноксолоном потомство крыс было меньше по размерам и имело меньшую толерантность глюкозы, чем контрольные животные [82]. Кроме того, у потомства животных, получавших малобелковую диету, отмечалось изменение структуры и функции печени. Снижалось общее количество печеночных долек при одновременном их укрупнении. При этом наблюдались повышенная способность к глюконеогенезу [18], повышенное высвобождение жирных кислот из адипоцитов, повышенные концентрации ЛПНП и фибриногена в плазме [5, 6], которые могут быть на пользу при дефиците питательных веществ в постнатальном периоде, но способствуют развитию метаболических нарушений в более благоприятных условиях [49]. Пренатальное введение синтетических ГК приводит к ЗВУР и у людей, и у животных [84], причем у пробандов отмечается повышенный синтез кортикотропин-релизинг-фактора, АКТГ и кортизола [48].

Уже к 1993 году было проведено 21 исследование, доказывающее взаимосвязь между низкой массой тела при рождении и АГ [63]. Согласно расчетам, 1 кг разницы в массе тела при рождении соответствует 1—2 мм рт. ст. разницы в показателях систолического артериального давления при прочих равных условиях [56]. Этот эффект невелик, однако среди финнов 1934—1944 годов рождения кумулятивная инцидентность АГ, требующей медикаментозного лечения, у рожденных с массой тела менее 3 кг была 20 %, в то время как у рожденных с массой тела более 4 кг она составила 12 % [11]. Помимо перепрограммирования системы ГН важная роль в генезе АГ отводится почечному механизму. Накоплено большое количество экспериментальных данных, доказывающих, что почки развивающегося плода чувствительны к внешним воздействиям. Общее количество нефронов, характерное для взрослого человека, определяется задолго до рождения, и в постнатальном периоде новые нефроны уже не образуются [74]. Известно [59, 93], что снижение общего числа нефронов ведет к развитию АГ. Дети с задержкой внутриутробного развития имеют достоверно сниженное число нефронов [16, 73]. Предполагается также, что помимо уменьшения числа нефронов в генезе АГ имеют место неизвестные пока приспособительные механизмы, которые формируют-

ся при скомпрометированном нефрогенезе. Данное предположение было высказано на основании того, что односторонняя нефрэктомия в зрелом возрасте необязательно приводит к АГ [75]. Ограничение белков в диете беременных крыс ведет к снижению общего числа нефронов у потомства на 30 % и проградентному развитию АГ [93]. Аналогичные результаты были получены в опытах с синтетическими ГК [21]. Наиболее ярко демонстрирует программирование ГН оси ГК опыт с блокированием синтеза ГК. Метирапон ингибирует синтез ГК и предотвращает развитие АГ у потомства крыс, находившихся на низкобелковой диете. Заместительная терапия ГК восстанавливает АГ у особей только женского пола, что указывает на возможное влияние половых гормонов на механизм программирования [62]. Дети с задержкой внутриутробного развития имеют достоверно сниженное число нефронов [16, 73]. Малое число нефронов ведет к гиперперфузии каждого из них и последующему гломерулосклерозу и гибели нефрона [9]. В течение длительного времени АД может поддерживаться в пределах нормы, однако порочный круг «олигонепропатия — гиперперфузия нефрона — гломерулосклероз — гибель нефрона — олигонепропатия», запущенный в раннем возрасте, принимает все более выраженное клиническое течение по мере старения организма, которое сопровождается естественным снижением числа нефронов. Существование такого порочного круга и может, по мнению В. Brenner [16], объяснять малую разницу в абсолютных показателях АД и значительную — в превалентности АГ [11].

Эксперименты на овцах дали сходные результаты [34], причем по мере взросления животных различия в показателях АД нарастали [32]. M. Dodic [33] отмечает более высокую концентрацию ренина и ангиотензина-2 в крови пуповины ягнят со ЗВУР и считает, что АД у них поддерживается на нормальном уровне за счет увеличения активности системы ренин—ангиотензин (РАС). Введение каптоприла снижало АД у ягнят, родившихся с низкой массой тела, в то время как такого снижения не происходило у адекватно развитых в пренатальный период ягнят [33]. У потомства крыс, получавших во время беременности недостаточное количество белка, применение каптоприла в период от 2 до 4 недель после рождения также предотвращало развитие АГ [36]. В экспериментах M. Dodic [33] краткое пренатальное введение ГК приводило к увеличению АД у потомства даже без изменения массы тела при рождении, причем увеличение АД происходило за счет увеличения ударного объема даже при отсутствии повышенных концентраций кортизола, что привело к предположению о перенастройке барорефлекса в генезе АГ. Кроме того, у потомства животных, получавших ГК при беременности, имело место значительное повышение экспрессии генов, кодирующих ангиотензиноген, рецепторов к ангиотензину-2 на уровне м-РНК в почках [97], а также повышение активности компонентов РАС в гипоталамусе и продолговатом мозге [97]. Белковый дефицит во время бере-

менности приводит к изменению экспрессии ряда генов, в том числе кодирующих транспортеры натрия и рецепторы к ГК [15, 72]. При скомпрометированном нефрогенезе нефроны обладают повышенной способностью задерживать натрий и воду, что вносит свой вклад в патогенез АГ [31]. Нефрогенез у человека полностью завершается к 32—34-й неделе антенатального развития, и дефицит нефронов сохраняется на всю жизнь, что дало право McKenzie et al. [70] предположить, что олигонефропатия является одной из основных причин эссенциальной АГ. Кроме снижения числа нефронов отмечается повышенная активность ангиотензинпревращающего фермента [60]. У новорожденных детей была выявлена обратно пропорциональная связь между активностью ренина плазмы и массой тела [58]. Если пересчитать экспериментальные данные M. Dodic [97] на сроки беременности человека, то наиболее критическим для развития АГ является срок около 8-й недели беременности.

Активность симпатической нервной системы (СНС), предположительно, также программируется в антенатальном периоде. D. Phillips и D. Barker [80] на основании исследования сердечного ритма предположили наличие обратной зависимости между степенью активности СНС и массой тела при рождении, что, возможно, дает еще один патогенетический механизм, связывающий пренатальные воздействия и повышенный риск развития АГ и диабета 2 типа.

Согласно эпидемиологическим данным, больные коронарной болезнью сердца (КБС) отличаются от здоровых по показателям как внутриутробного роста, так и постнатального развития, причем наибольший риск несут те, что родились со ЗВУР, но впоследствии ускоренно набирали массу тела в детстве и во взрослом периоде [9]. Так, в одном из недавних исследований было показано, что имевшие при рождении массу тела менее 2 500 г имели впоследствии в 3,6 раза более высокий риск заболеваемости КБС, чем родившиеся с массой тела 4 000 г и более [38]. Обратно пропорциональная зависимость между КБС и ПИ при рождении прослеживалась еще четче, хотя и с несколько меньшей разницей рисков [38]. Дети, которые имели низкий ПИ при рождении, но чей ИМТ значительно увеличивался в детском возрасте (к 11 годам в данном исследовании), обладали наивысшим риском последующего развития КБС [38]. Все данные были скорректированы по продолжительности беременности, следовательно, отражают больше влияние ЗВУР на последующее здоровье, нежели эффект преждевременного рождения как такового. Сходные зависимости были выявлены исследованиями, проводимыми в Европе, Америке и Индии [8, 42, 64, 85, 89]. Кроме того, важную роль в последующем развитии КБС играет развитие ребенка в первый год жизни, причем градиент распределения риска прослеживался через весь спектр распределения как ИМТ, так и массы тела и роста детей в 1 год независимо от прочих изучаемых показателей. Впервые это было выявлено в Хердфордширском исследовании [8] и недавно на-

шло подтверждение в исследовании, предпринятом в Хельсинки [38].

Фетальное программирование оси «гормон роста — система инсулиноподобных факторов роста» (ГР—ИПФР) также рассматривается как один из патогенетических механизмов, объясняющих связь между ЗВУР и соматическими заболеваниями впоследствии. Во-первых, есть данные о наличии дисбаланса в системе ГР—ИПФР у новорожденных со ЗВУР. Во-вторых, дисбаланс в системе ГР—ИПФР имеется при тех заболеваниях, которые связаны со ЗВУР согласно эпидемиологическим данным. И в-третьих, имеются экспериментальные данные о «программировании» оси ГР—ИПФР на ранних стадиях развития.

Система ИПФР является наиважнейшим эндокринным фактором, стимулирующим рост плода [44]. Концентрация ИПФР-1 в пуповине тесно коррелирует с массой тела новорожденного [43]. Голодание матери снижает уровень ИПФР-1 в крови плода, который, однако, легко восстанавливается инфузией инсулина или глюкозы в амниотическую полость [76]. Родившиеся с признаками ЗВУР имеют более низкие показатели ИПФР-1 в детском возрасте [28], причем независимо от интенсивности постнатального роста [22], что, однако, подтверждается не всеми исследователями [39].

Снижение уровня ИПФР-1 также связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: концентрация свободного ИПФР-1 у лиц без признаков сердечно-сосудистой патологии была достоверно выше, чем у больных [57]. Обратно пропорциональная зависимость была также выявлена между уровнем ИПФР-1 и количеством атеросклеротических бляшек [57]. У пациентов с полиморфизмом промоторного региона гена, кодирующего ИПФР-1, что клинически проявляется снижением концентрации ИПФР-1, наблюдался двухкратно повышенный риск инфаркта миокарда [55].

Избыток ГР, равно как и его дефицит, связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [24, 37, 71], однако связь вариабельности ГР в нормальных пределах с этими заболеваниями пока неясна. Гормон роста также принимает участие в метаболизме глюкозы как антагонист инсулина. В то же время ИПФР-1 имеет инсулиноподобное действие в отношении глюкозы, причем ему отводится роль «тонкой настройки» в регуляции чувствительности к инсулину [55].

Первые эпидемиологические данные о том, что остеопороз может быть «запрограммирован» на ранних этапах развития, были опубликованы в 1995 году [25]. Дальнейшие исследования показали, что подобные ассоциации выявляются независимо от известных генетических факторов, употребления кальция, курения, употребления алкоголя и уровня физической активности [27]. Уникальное по качеству данных финское когортное исследование (около 7 000 человек, рожденных в 1924—1933 гг. с детальными данными от рождения до настоящего времени или смерти) показа-

ло, что наивысший риск переломов отмечался у тех, кто имел меньшие антропометрические показатели при рождении, но был среднего роста в возрасте 7 лет [26]. Предполагается, что у таких детей усиленный рост костей сочетается с неадекватной их минерализацией. Влияние ГР на метаболизм костной ткани хорошо известно. ЗВУР связывают с резистентностью к ГР, которая лабораторно проявляется избытком ГР в плазме крови и снижением уровня ИПФР-1 [43]. Уровень ИПФР-1 тесно коррелирует с МПК [66]. У родившихся со ЗВУР повышены базальные уровни кортизола и ГР, что при наличии резистентности к последнему, возможно, ведет к сниженной минерализации костей в период роста и к повышенной потере костной ткани в пожилом возрасте [29, 40]. Установленная зависимость между ЗВУР и постнатальной повышенной резистентностью к ГР [19] может потенциально являться связующим звеном в эпидемиологической связи скомпрометированного внутриутробного роста с повышенным риском развития остеопороза впоследствии. Кроме того, у больных остеопорозом наблюдается снижение ИПФР-1 даже при неизменных уровнях ГР (у мужчин) и адекватном ответе на ГР—релизинг-гормон [66], что свидетельствует об их резистентности к ГР.

Итак, связь между неадекватным пренатальным развитием плода и последующим здоровьем в настоящее время считается общепризнанной. Однако механизмы, которые могли бы объяснить выявленную зависимость, пока в большей степени остаются невыясненными, и относительный вклад генетических факторов и факторов окружающей среды является в последнее время объектом интенсивных дебатов в научных изданиях. Гипотеза Баркера является наиболее популярной, хотя механизмы программирования изучены еще недостаточно и пока не позволяют объединить накопленные знания в стройную теорию.

Некоторые исследователи указывают на то, что дети с более низкой массой тела (ПИ) рождаются в семьях, находящихся на более низких ступенях социальной лестницы и часто сохраняют этот статус всю жизнь. Наличие социального градиента в показателях заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и АГ не вызывает сомнений, что, по мнению противников гипотезы Баркера, аннулирует эффект неадекватного пренатального развития на последующее здоровье. Однако при исследовании около 3 500 человек в Финляндии [4] было обнаружено, что те, кто принадлежал к более бедным слоям населения и имел ПИ при рождении более 26 кг/м³, не имел повышенного риска развития КБС, в то время как среди родившихся с более низким ПИ прослеживался четкий градиент в заболеваемости КБС через все пять социально-экономических категорий. По выводу авторов, это говорит о том, что оптимальное антенатальное развитие является фактором, защищающим организм от последующих негативных воздействий обстоятельств, связанных с принадлежностью к более низкому социальному слою общества. Недостаточное питание плода может иметь

различные причины: неадекватное питание матери (в развивающихся странах), нарушение функции фетоплацентарной системы (в развитых странах) или комбинация вышеуказанных причин, что, по нашему мнению, наиболее типично для России и других стран бывшего СССР. Таким образом, обеспечение внутриутробного развития плода в соответствии с его генетическим потенциалом является одним из видов первичной профилактики ряда хронических заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, занимающих в настоящее время первое место среди причин смертности во многих странах мира. Обращая внимание читателя на раннее развитие человека в связи с его влиянием на последующее здоровье, мы ни в коем случае не отрицаем влияния всех общепризнанных на сегодняшний день генетических, социальных и поведенческих факторов риска развития всех вышеупомянутых заболеваний. Учитывая субоптимальное питание, высокую превалентность анемии беременных, снижение общего здоровья женщин детородного возраста в связи с ухудшением социально-экономических условий, усилия, направленные на оптимизацию пренатального развития, являются в настоящее время особо актуальными на постсоветском пространстве.

Список литературы

1. *Barbazanges A., Piazza P. V., Le Moal M. et al.* Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress // *J. Neurosci.* — 1996. — N 16. — P. 3943—3949.
2. *Barker D. J. P. et al.* Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life and mortality from cardiovascular disease // *Br. Med. J.* — 1989. — N 298. — P. 564—567.
3. *Barker D. J. P., Osmond C.* Infant mortality, childhood nutrition and ischemic heart disease in England and Wales // *Lancet* 1. — 1986. — P. 1077—1081.
4. *Barker D. J. P. et al.* Size at birth and resilience to the effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study // *Br. Med. J.* — 2001. — N 323. — P. 1273—1276.
5. *Barker D. J. P. et al.* Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life // *Br. Med. J.* — 1993. — N 307. — P. 1524—1527.
6. *Barker D. J. P. et al.* Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life // *Br. Med. J.* — 1992. — N 304. — P. 148—152.
7. *Barker D. J. P. et al.* Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome x): relation to reduced fetal growth // *Diabetologia.* — 1993. — N 36. — P. 62—67.
8. *Barker D. J. P. et al.* Weight in infancy and death from ischemic heart disease // *Lancet* 2. — 1989. — P. 577—580.
9. *Barker D. J. P.* Fetal programming of coronary heart disease // *Trends Endocrinol. Metabol.* — 2002. — N 9. — P. 364—368.
10. *Barker D. J. P.* Mothers, babies and disease in later life. — London: BMJ Publishing group, 1994.
11. *Barker D. J. P., Forsen T., Eriksson J. G. et al.* Growth and living conditions in childhood and hypertension an adult life: longitudinal study // *J. Hypertens.* — 2002. — N 10. — P. 1951—1956.

12. Bateson P. Fetal experience and good adult design // *Int. J. Epidemiol.* — 2001. — N 30. — P. 928—934.
13. Bavdekar A. *et al.* Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children. Small at birth, big at 8 years, or both? // *Diabetes.* — 1999. — N 48. — P. 2422—2429.
14. Beevor A. Stalingrad. — London: Viking, 1998.
15. Bertram C. *et al.* The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension *in utero* // *Endocrinology.* — 2001. — N 142. — P. 2841—2853.
16. Brenner B. M., Chertow G. M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury // *Am. J. Kidney Dis.* — 1994. — N 23. — P. 171—175.
17. Bull J. J. Sex determination in reptiles // *Q. Rev. Biol.* — 1980. — N 55. — P. 3—21.
18. Burns S. P. *et al.* Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation // *J. Clin. Invest.* — 1997. — N 100. — P. 1768—1774.
19. Cacciari E. *et al.* Birth weight affects final height in patients treated for growth hormone deficiency // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — N 51. — P. 733—739.
20. Caro T. M., Bateson P. Organisation and ontogeny of alternative tactics // *Animal Behav.* — 1986. — N 34. — P. 1483—1499.
21. Celsi G. *et al.* Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring // *Pediatr. Res.* — 1998. — N 44. — P. 317—322.
22. Cianfarani S. *et al.* Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? // *Pediatr. Res.* — 2002. — N 51. — P. 94—99.
23. Clausen J. O., Borch-Johnsen K., Pedersen O. Relation between birth weight and the insulin sensitivity index in a population sample of 331 young, healthy Caucasians // *Am. J. Epidemiol.* — 1997. — N 146. — P. 23—31.
24. Colao A. *et al.* Growth hormone and the heart // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — N 54. — P. 137—154.
25. Cooper C., Cawley M. I. D., Bhalla A. *et al.* Childhood growth, physical activity and peak bone mass in women // *J. Bone Miner. Res.* — 1995. — N 10. — P. 940—947.
26. Cooper C., Eriksson J. F., Foresen T. *et al.* Childhood growth trajectory as a strong determinant of later risk of hip fracture: a prospective study // *Calcif. Tiss. Int.* — 1999. — N 64, Suppl. 1. — P. 38.
27. Cooper C., Walker-Bone K., Arden N. *et al.* Novel insights into the pathogenesis of osteoporosis: the role of intrauterine programming // *Rheumatology.* — 2000. — N 39. — P. 1312—1315.
28. Cutfield W. S. *et al.* IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — N 87. — P. 235—239.
29. Dennison E., Hindmarsh P., Fall C. *et al.* Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — N 84. — P. 3058—3063.
30. Desai M., Crowther, N. J., Lucas A. *et al.* Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers // *Br. J. Nutr.* — 1996. — N 76. — P. 591—603.
31. Dodic M., Moritz K., Koukoulas I. *et al.* Programmed hypertension: kidney, brain or both? // *Trends Endocrinol. Metabol.* — 2002. — N 9. — P. 403—408.
32. Dodic M., Peers A., Coghlan J. P. Altered cardiovascular haemodynamics and baroreceptor-heart rate reflex in adult sheep after prenatal exposure to dexamethasone // *Clin. Sci.* — 1999. — N 1. — P. 103—109.
33. Dodic M., Peers A., Coghlan J. P. *et al.* Can Excess Glucocorticoid, Predispose to Cardiovascular and Metabolic Disease in Middle Age? // *Trends Endocrinol. Metab.* — 1999. — N 3. — P. 86—91.
34. Douglas-Denton R. *et al.* Compensatory renal growth after unilateral nephrectomy in the ovine fetus // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — N 13. — P. 406—410.
35. Dunbar R. I. M. Reproductive decisions: An economic analysis of Gelada baboon social strategies. — Princeton: Princeton University Press, 1985.
36. Edwards, L. J., Simonetta, G., Owens J. A. *et al.* Placental restriction alters the fetal arterial blood pressure response to angiotensin II and angiotensin converting enzyme inhibitor // Second Annual Perinatal Society of Australia and New Zealand Congress, 1998. — P. 118.
37. Erfurth E. M. *et al.* Premature mortality and hypopituitarism // *Lancet* 357. — 2001. — P. 1972—1973.
38. Eriksson J. G. *et al.* Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study // *Br. Med. J.* — 2001. — N 322. — P. 949—953.
39. Fall C. H. *et al.* Size at birth and plasma insulin-like growth factor-I concentrations // *Arch. Dis. Child.* — 1995. — N 73. — P. 287—293.
40. Fall C., Hindmarsh P., Dennison E. *et al.* Programming of growth hormone secretion and bone mineral density in elderly men: a hypothesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — N 83. — P. 135—139.
41. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? // *Br. J. Prev. Soc. Med.* — 1977. — N 31. — P. 91—95.
42. Frankel S. *et al.* Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease // *Lancet* 348. — 1996. — P. 1478—1480.
43. Gluckman P. D. Endocrine and nutritional regulation of prenatal growth // *Acta Paediatr.* — 1997. — N 423. — P. 153—157.
44. Gluckman P. D., Harding J. E. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation // *Horm. Res.* — 1997. — N 48, Suppl. 1. — P. 11—16.
45. Godfrey K. M., Barker D. J. Maternal nutrition in relation to fetal and placental growth // *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* — 1995. — N 1. — P. 15—22.
46. Godfrey K. M., Forrester T., Barker D. J. *et al.* Maternal nutritional status in pregnancy and blood pressure in childhood // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1994. — N 5. — P. 398—403.
47. Godfrey K. M., Redman C. W., Barker D. J. *et al.* The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1991. — N 9. — P. 886—891.
48. Goland R. S., Jozak S., Warren W. B. *et al.* Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — N 5. — P. 1174—1179.
49. Hales C. N., Barker D. J. P. The thrifty phenotype hypothesis // *Brit. Med. Bull.* — 2001. — N 60. — P. 5—20.

50. Hales C. N., Barker D. J. P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis // *Diabetologia*. — 1992. — N 35. — P. 595—601.
51. Hales C. N., Barker D. J. P., Clark P. M. S. et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 // *Br. Med. J.* — 1991. — N 303. — P. 1019—1022.
52. Hales C. N., Desai M., Ozanne S. E. et al. Fishing in the stream of diabetes: from measuring insulin to the control of fetal organogenesis // *Biochem. Soc. Trans.* — 1996. — N 24. — P. 341—350.
53. Holness M. J., Langdown M. L., Sugden M. C. Early-life programming of susceptibility to dysregulation of glucose metabolism and the development of Type 2 diabetes mellitus // *Biochem. J.* — 2000. — N 349. — P. 657—665.
54. Holness M. J. Impact of early growth retardation on glucoregulatory control and insulin action in mature rats // *Am. J. Physiol.* — 1996. — N 270. — P. 946—954.
55. Holt R. I. G. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis // *Trends Endocrinol. Metabol.* — 2002. — N 9. — P. 392—397.
56. Huxley R. R. et al. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature // *J. Hypertens.* — 2000. — N 18. — P. 815—831.
57. Janssen J. A. et al. Serum free IGF-I, total IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 levels in an elderly population: relation to age and sex steroid levels // *Clin. Endocrinol.* — 1998. — N 48. — P. 471—478.
58. Konje J. C., Bell S. C., Morton J. J. et al. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active rennin concentration at birth // *Clin. Sci.* — 1996. — N 91. — P. 169.
59. Langley-Evans S. C. Fetal programming of cardiovascular function through exposure to maternal undernutrition // *Proc. Nutr. Soc.* — 2001. — N 60. — P. 505—513.
60. Langley-Evans S. C., Jackson A. A. Captopril normalises systolic blood pressure in rats with hypertension induced by fetal exposure to maternal low protein diets // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1995. — N 110. — P. 223.
61. Langley-Evans S. C., Phillips G. J., Benediktsson R. et al. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat // *Placenta*. — 1996. — N 2—3. — P. 169—172.
62. Langley-Evans S. C., Phillips G. J., Gardner D. S., et al. Role of glucocorticoids in programming of maternal diet-induced hypertension in the rat // *J. Nutr. Biochem.* — 1996. — N 7. — P. 173—178.
63. Law C. M., de Swiet M., Osmond C. et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life // *Br. Med. J.* — 1993. — N 306. — P. 24—27.
64. Leon D. et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915—29 // *Br. Med. J.* — 1998. — N 317. — P. 241—245.
65. Lithell H. O., McKeigue P. M., Berglund L. et al. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentration in men aged 50—60 years // *Br. Med. J.* — 1996. — N 312. — P. 406—410.
66. Ljunghall S. et al. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis // *J. Intern. Med.* — 1992. — N 232. — P. 59—64.
67. Lott D. F. Intraspecific variation in the social systems of wild vertebrates. — Cambridge: Cambridge University Press, 1991.
68. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Bock GR, Whelan J. (eds) *The childhood environment and adult disease*. — Chichester: Wiley, 1991. — P. 38—55.
69. Mackenzie H. S., Lawler E. V., Brenner B. M. Congenital oligonephropathy: the fetal flaw in essential hypertension? // *Kidney Intern. Suppl.* — 1996. — N 55. — P. 30—34.
70. Maison P. et al. Growth hormone as a risk for premature mortality in healthy subjects: data from the Paris prospective study // *Br. Med. J.* — 1998. — N 316. — P. 1132—1133.
71. Manning J. et al. Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2002. — N 283. — P. 202—206.
72. Merlet-Bünichou C. et al. Retard de croissance intra-utérin et déficit en néphrons. (Intrauterine growth retardation and inborn nephron deficit) // *Médecine/Sciences*. — 1993. — N 9. — P. 777—780.
73. Moritz K. M., Wintour E. M. Functional development of the meso- and metanephros // *Pediatr. Nephrol.* — 1999. — N 13. — P. 171—178.
74. Narkun-Burgess D. M. et al. Forty-five year follow-up after uninephrectomy // *Kidney Int.* — 1993. — N 43. — P. 1110—1115.
75. Oliver M. H. et al. Glucose but not a mixed amino acid infusion regulates plasma insulin-like growth factor-I concentrations in fetal sheep // *Pediatr. Res.* — 1993. — N 34. — P. 62—65.
76. Ozanne S. E., Hales C. N. Early programming of glucose-insulin metabolism // *Trends Endocrinol. Metabol.* — 2002. — N 9. — P. 368—373.
77. Penrose L. S. Data on genetics of birth weight // *Ann. Eugen.* — 1952. — N 16. — P. 378—381.
78. Phillips D. I. W., Barker D. J. P., Fall C. H. D. et al. Elevated plasma cortisol concentrations: A link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — N 83. — P. 757—760.
79. Phillips D. I., Barker D. J. Association between low birthweight and high resting pulse in adult life: is the sympathetic nervous system involved in programming the insulin resistance syndrome? // *Diabetic. Med.* — 1997. — N 8. — P. 673—677.
80. Phillips D. I., Barker D. J., Hales C. N. Thinness at birth and insulin resistance in adult life // *Diabetologia*. — 1994. — N 37. — P. 150—154.
81. Phillips D. I., McLeish R., Osmond C. et al. Fetal growth and insulin resistance in adult life: role of plasma triglyceride and non-esterified fatty acids // *Diabetic Med.* — 1995. — N 12. — P. 796—801.
82. Rahier J. et al. Cell population of the endocrine pancreas of human neonates and infants // *Diabetologia*. — 1981. — N 20. — P. 540—546.
83. Reinisch J. M., Simon N. G., Karow W. G. et al. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth // *Science*. — 1978. — N 202. — P. 436—438.
84. Rich-Edwards J. W. et al. Birthweight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976 // *Br. Med. J.* — 1997. — N 315. — P. 396—400.
85. Rowell C. H. F. The variable coloration of the Acridoid grasshoppers // *Advances in Insect Physiology*. — 1971. — N 8. — P. 145—198.

86. *Seckl J. R.* Glucocorticoids, feto-placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and the early life origins of adult disease // *Steroids*. — 1997. — N 62. — P. 89—94.

87. *Stanner S. A., Bulmer K., Andres C. et al.* Does malnutrition *in utero* determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross-sectional study // *Br. Med. J.* — 1997. — N 315. — P. 1342—1349.

88. *Stein C. E. et al.* Fetal growth and coronary heart disease in South India // *Lancet* 348. — 1996. — P. 1269—1273.

89. *Stein Z., Susser M., Saenger G. et al.* Famine and human development. — New York: Oxford University Press, 1975.

90. *Steinberg P.* Speak you also: A survivor's reckoning. — London: Allen Lane, 2001.

91. *Taylor D. J., Thompson C. H., Kemp G. J. et al.* A relationship between impaired fetal growth and reduced muscle glycolysis revealed by (sup 31) P-magnetic resonance spectroscopy // *Diabetologia*. — 1995. — N 10. — P. 1205—1212.

92. *Vehaskari V. M.* Prenatal programming of adult hypertension in the rat // *Kidney Intern.* — 2001. — N 59. — P. 238—245.

93. *West-Eberhard M. J.* Phenotypic plasticity and the origins of diversity // *Ann. Rev. Ecol.* — 1989. — N 20. — P. 249—278.

94. *Widdowson E. M. et al.* Cellular development of some human organs before birth // *Arch. Dis. Child.* — 1972. — N 47. — P. 652—655.

95. *Wilson E. O.* The insect societies. — Cambridge, MA: Harvard University Press, 1971.

96. *Wintour E. M., Johnson K., Koukoulas I. et al.* Programming the cardiovascular system, kidney and the brain — a review // *Placenta*. — 2003. — N 17, Suppl. A. — P. 65—71.

97. *Yajnik C. S., Fall C. H. D., Vaidya U. et al.* Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children // *Diabet. Med.* — 1995. — N 12. — P. 330—336.

INTRAUTERINE PROGRAMMING OF ADULT DISEASES

A. M. Grjibovski, L. O. Bygren, *Yu. R. Tedder

Department of Biosciences, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

**Northern State Medical University, Arkhangelsk*

There is a growing body of evidence that compromised fetal growth, which is clinically expressed as reduced birthweight and/or ponderal index, confers increased risks for a number of adult illnesses such as coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes mellitus, osteoporosis, etc. The «fetal origins of adult diseases» (FOAD) hypothesis was proposed to explain the epidemiological findings first published by Forsdahl and later by Barker et al. Two biological bases for these associations were proposed. These are developmental plasticity in antenatal and early postnatal periods and compensatory growth later in life. The fetal origins hypothesis has been widely discussed during the last decade in many international journals. However, the information on the topic is scarce in Russian scientific literature. The authors attempted to make a Russian reader familiar with the FOAD hypothesis and by reviewing the evidence from the most up-to-date epidemiological, clinical, and experimental studies on the potential mechanisms, which may explain the associations between the indices of early human development and later health.

Key words: intrauterine fetus development, fetal programming, environmental factors, ponderal index, chronic diseases.