

Ковтун О.П., Цывьян П.Б.

ВНУТРИУТРОБНОЕ ПИТАНИЕ И ПРОГРАММИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У РЕБЕНКА

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России

Аннотация

В настоящее время получены многочисленные данные, связывающие нарушение питания внутриутробного плода и высокую вероятность развития артериальной гипертензии в последующей жизни. В обзоре рассматривается влияние внутриутробного питания на число нефронов в почках, изменение симпатической регуляции почек и сердечно-сосудистой системы. Показано, что преждевременное рождение и задержка внутриутробного развития по-разному влияют на процессы нефрогенеза и программирования высокого артериального давления. Помимо влияния глюкокортикоидов несбалансированного питания обсуждается роль оксидативного стресса в развитии гипертензии. Обсуждаются меры профилактики внутриутробного программирования гипертензии, в частности, окно возможностей постнатальной профилактики артериальной гипертензии у детей.

Ключевые слова: внутриутробное питание, нефрогенез, артериальная гипертензия.

При оценке состояния здоровья детей и подростков современной России выявилась тревожная тенденция увеличения частоты артериальной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний [1–4]. Тенденция эта совпадает во многом с мировым трендом «омоложения» сердечно-сосудистой патологии, когда атеросклероз, инфаркты и инсульты возникают у взрослых людей во все более молодом возрасте [5–7]. В популярной литературе эти заболевания часто называют «болезнями цивилизации» и связывают, как правило, с увеличением потребления жиров и углеводов, гиподинамией и стрессами современного общества [7, 8]. Однако, несмотря на существование такой связи, подобные причины лежат на поверхности и не вполне способны объяснить проблему во всей её сложности.

Конец XX и начало XXI веков охарактеризовались стремительным увеличением числа научных работ, посвященных проблеме внутриутробного программирования заболеваний детей и взрослых [7, 9, 10]. За последнее десятилетие

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

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

Вероятность развития гипертензии увеличивается с возрастом. Так, было проведено когортное исследование американских женщин в возрасте 30–55 лет. Оказалось, что низкий вес при рождении связан в этой группе с 3%-м преобладанием гипертензии [17]. Повторное

исследование этих же женщин через 15 лет в возрасте 46–71 год выявило уже 8,5% превалирования гипертензии по причине низкого веса при рождении [17].

Каковы могут быть причины подобной связи? Как уже было отмечено выше, СЗРП связано с централизацией кровообращения плода, когда к внутренним органам (среди которых находятся и почки) поступает меньшее количество крови, содержащей более низкую, чем в норме концентрацию кислорода и питательных веществ.

Впервые достаточно аргументированное предположение о том, что имеется связь между внутриутробным страданием плода и количеством нефронов в его почках, было сделано в работе [18]. Известно, что у человека первые предшественники нефронов – метанефроны появляются в 8 недель, а около 75% всех нефронов развиваются в течение третьего триместра [19]. При этом новые нефроны после 36 недель не образуются, а идет процесс созревания и увеличения в объеме уже имеющихся. Уменьшение поступления питательных веществ к плоду во втором и третьем триместрах замедляет процесс пролиферации нефронов, в результате чего к 36 неделе в почках формируется меньшее их количество. Материалы патоморфологических исследований почек плодов человека с СЗРП показывают, что в зависимости от степени ограничения питания во внутриутробном периоде количество нефронов может снизиться на 25–30% [20, 21]. Однако такое значительное уменьшение числа нефронов отмечено в основном при асимметричном типе СЗРП, когда вес при рождении оказывается меньше 10-го перцентиля. Возможно ли снижение числа нефронов при менее выраженной степени задержки развития? И может ли такое снижение быть единственной причиной развития артериальной гипертензии при нетяжелой форме СЗРП?

Недавние исследования, проведенные на приматах, установили линейную зависимость между количеством нефронов и весом при рождении в диапазоне веса от 59 перцентильной границы и ниже [22]. В экспериментах на бабуинах было показано, что вес почек линейно связан с количеством нефронов в них [23]. Подобные же результаты были получены для плодов человека [22]. При этом линейные размеры почек могут быть приблизительным показателем количества в них нефронов. Следует отме-

тить, что подобная зависимость выполняется только для почек плода. Для постнатального периода развития оказалось, что размеры почек коррелируют уже не с количеством нефронов, а с поверхностью тела. Таким образом, если у плода на ростовые стимулы почки отвечают гиперплазией нефронов, то у ребенка подобные стимулы усиливают реакцию гипертрофии.

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

Универсальные механизмы, ведущие к перинатальному программированию гипертензии

Гормональные влияния

В экспериментах на животных было показано, что введение плоду глюкокортикоидов сопровождается ускоренным созреванием тканей и является частью экстренной подготовки плода к рождению при попадании матери в условия стресса и ограниченного питания (голода) [25]. Материнский стресс всегда сопровождается увеличением продукции стрессовых гормонов. Но если мать получает достаточное питание (особенно белковое), то фермент плаценты 11 бета-гидроксистероид дегидрогеназа расщепляет глюкокортикоиды матери до неактивных метаболитов и не позволяет им индуцировать такие изменения в организме плода [25, 26]. В отличие от естественных гормонов, искусственно синтезируемые (дексаметазон) не подвергаются инактивации ферментами плаценты (18) [27]. Так, введение его беременным крысам, получающим нормальный пищевой рацион, приводит к гипертензии крысят в последующей жизни [28].

Влияния на транспорт почками натрия

При исследовании взрослых крыс, чьи матери в период беременности питались кормом с низким содержанием белка, было показано увеличение активности Na-K АТФазы почек [29]. Подобные же результаты были продемонстрированы на крысах, матери которых получали дексаметазон [30]. Увеличение реабсорбции ионов натрия в канальцах петли Генле сопровождается усилением обратного всасывания воды, что ведет к задержке воды в организме и увеличению артериального давления [30]. Добавление мочегонных препаратов (фуросемида) в питьевую воду не вызвало заметного изменения артериального давления у животных контрольной группы, но заметно снижало его у крыс с повышенной активностью натриевого транспорта в почках [30].

Роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС)

У плода присутствуют все компоненты РАС, играющей важную роль в развитии многих органов, включая почки [31, 32]. Поэтому использование блокаторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) для лечения гипертензии беременных запрещено. Показано, что использование этих препаратов в первом триместре значительно увеличивает риск возникновения у детей пороков развития ЦНС и сердечно-сосудистой системы [33]. Назначение блокаторов АПФ во втором триместре ведет к значительному повреждению почек, способному вызвать анурию и олигогидроамнион [34]. В экспериментах на крысах, получавших АПФ блокаторы, было показано значительное повреждение нефрогенеза и уменьшение концентрационной способности почек [31]. У крыс, получавших лозартан (блокатор рецепторов ангиотензина II) в перинатальном периоде, продемонстрировано меньшее количество нефронов в почках, а сами почки имели сниженную концентрационную и фильтрационную функцию, что впоследствии выливалось в гипертензию [28].

Наблюдалось уменьшение активности РАС крысят, матери которых имели пищевой рацион со сниженным до 8,5% содержанием белка [27]. У крысят, родившихся в состоянии задержки развития, вызванной экспериментально моделируемой плацентарной недостаточностью, показано уменьшение активности почечного ренина и снижение содержания мРНК анги-

отензиногена [27]. Введение дексаметазона крысам влияет на экспрессию генов, программирующих синтез основных компонентов РАС и морфогенез почек [28]. Таким образом, пренатальное страдание, вероятно, воздействует на морфогенез почек как напрямую, так и через ингибирование активности РАС, которая также участвует в морфогенезе почек и сосудистой системы [27].

В отношении влияния РАС на уровень артериального давления и гомеостаз натрия в постнатальном периоде данные литературы достаточно противоречивы. У крыс, чьи матери получали низкобелковую диету, в возрасте 4–8 недель отмечено снижение активности плазменного ренина, но повышение его в возрасте 4, 6 и 11 месяцев [35, 36].

Роль симпатической нервной системы

В многочисленных экспериментах на крысах, перенесших пренатальное ограничение питания, было показано увеличение систолического артериального давления в артерии хвоста. Измерение АД проводили в специальном станке, требующем фиксации животного и его хвоста, что само по себе является достаточно стрессовой ситуацией для крысы [25, 30, 37]. При проведении подобных исследований с использованием телеметрической системы, не ограничивающей подвижность животного и практически не вызывающей стресса при длительном использовании, подъем АД не был обнаружен [38, 39]. Таким образом, было показано, что вторичная по отношению к пренатальному голоданию гипертензия усиливается или провоцируется в условиях стресса. В дальнейшем это предположение было подтверждено с использованием других видов стресса, например, при внезапном вдыхании крысой паров нашатырного спирта [40]. В исследованиях людей было показано, что дети и подростки, рожденные с малым весом, в большей степени склонны к гипертензии «белого халата», чем их сверстники, обладавшие нормальным весом при рождении [41]. Изучение структуры сердечного ритма в покое и при стандартных функциональных пробах (задержка дыхания и холодовой стресс - тест) показало у детей с малым весом при рождении изменения, характерные для увеличения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [42, 43].

Таким образом, пренатальное страдание выражается дополнительно в увеличении эффекта

симпатических влияний на АД и сердечный ритм.

Иннервация почек при внутриутробном ограничении питания

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

Роль хронических заболеваний почек

Исследования на животных показали, что пренатальное ограничение питания является существенным фактором риска последующего развития хронических заболеваний почек. На крысах, матери которых имели ограничение до 6% белка в диете во время беременности, было показано увеличение в моче отношения белок/креатинин, что расценивается как индикатор гломерулярного повреждения [47]. В возрасте 3–18 месяцев крысы, матери которых имели 50% ограничение питания, демонстрировали уменьшение вдвое гломерулярной фильтрации [48]. У этих крыс было показано прогрессирующее с возрастом повреждение структуры почек, выражающееся в гломерулярном склерозе, интерстициальных повреждениях и фиброзе [48, 49]. Гистологическая картина этих повреждений очень напоминала подобную у людей с хроническими заболеваниями почек [50]. Существуют эпидемиологические наблюдения, что дети, рожденные с малым весом, входят в группу риска по формированию таких заболеваний [51, 52]. В большом эпидемиологическом исследовании, проведенном в Норвегии, было

показано снижение гломерулярной фильтрации (на нижнем пороге нормы) у молодых людей, рожденных с низкой массой тела. Этот негативный эффект был более выражен у лиц мужского пола [53].

Влияние постнатального развития на количество нефронов и вероятность развития артериальной гипертензии

Развитие почек у крыс не завершается с рождением. Показано, что, по крайней мере, до завершения грудного вскармливания увеличивается гломерулярная фильтрация и совершенствуется функция почек [27]. В противоположность грызунам, у человека нефрогенез завершается в 34–36 недель [27]. Очевидно, что дети, родившиеся до 34 недель, имеют сниженное количество нефронов в почках. При этом было показано, что постнатальное развитие может как усугубить повреждение почечной функции, так и способствовать ее улучшению [54]. Дальнейшее ограничение питания у крыс в постнатальном периоде может углубить повреждение функции почек и привести к дополнительному уменьшению количества нефронов (до 25%) по сравнению с нормально питающимися крысятами. Этот процесс обратим. Увеличение объема молока, приходящегося на одного крысенка путем уменьшения количества крысят в помете с 10 до 3-х, привело к увеличению количества нефронов в постнатальном периоде по сравнению с животными, находящимися в условиях обычного питания [55]. Следует отметить, что у крысят мужского пола не наблюдалось столь полного восстановления функции почек и количества нефронов по сравнению с животными женского пола. У животных мужского пола, прошедших через подобное исследование, в двухмесячном возрасте было отмечено повышение артериального давления, в 12 месяцев обнаружена протеинурия, а в 24 месяца – признаки гломерулосклероза [55]. Таким образом, перинатальное программирование артериальной гипертензии может быть модифицировано качеством и количеством питания в постнатальном периоде. Подобные наблюдения были также сделаны как в экспериментах на животных с индуцированным метаболическим синдромом и инсулинрезистентностью, так и в клинических наблюдениях за динамикой постнатального периода развития у недоношенных детей [56]. Все эти наблюдения позволили сформулировать представление о так называемом

мом «тысячедневном окне возможностей» восстановления функций, поврежденных в пренатальном периоде [54].

Клинические перспективы

Эпидемиологические исследования показывают, что нарушение питания в ходе пренатального периода существенно увеличивают предрасположенность и вероятность развития у детей и взрослых почечной патологии и артериальной гипертензии [10, 24]. Эксперименты на животных неопровержимо подтверждают существование такой связи и позволяют получить важную информацию о патогенезе внутриутробно программируемой нефрологической патологии. Очевидно, что питание в постнатальном периоде критично влияет на вероятность развития и усугубления почечной патологии [40]. Не вполне понятно, насколько эти наблюдения могут быть приложимы к доношенным новорожденным детям с синдромом задержки внутриутробного развития. Однако, эта информация, несомненно, важна для детей, рожденных до 34 недели, нефрогенез у которых в момент рождения еще не завершен. Очевидно, что эти дети длительное время находятся в условиях отделения интенсивной терапии (нередко на искусственном вскармливании) и подвергаются воздействию гипоксии или гипероксии, ацидоза и инфекций, что увеличивает вероятность дополнительного повреждения почек.

Недавние исследования на новорожденных крысах показали, что включение им в рацион питания дополнительного количества омега-3 жирных кислот способно предотвратить развитие у них артериальной гипертензии в случае, когда матери этих животных в ходе беременности получали дексаметазон [29]. Следует отметить, что просто гиперкалорийская диета в этом случае не приводила к положительному эффекту и уменьшению вероятности развития АГ. Об этом же говорят эпидемиологические исследования, показавшие, что у детей с низкой массой тела при рождении, но обогнавших сверстников по набору веса ко второму году жизни, риск развития АГ, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета второго типа был выше, чем у маловесных детей, не обогнавших по весу сверстников ко второму году жизни [56–58].

Очевидно, что два года постнатального развития являются, по-видимому, действительно тем периодом, в течение которого профилактические мероприятия потенциально имеют

возможности предотвратить развитие внутриутробно программируемой патологии.

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

Литература

1. Баранов А. А., Цыбульская И. С., Альбицкий В. Ю. и др. Здоровье детей России. Состояние и проблемы. Под ред. акад. РАМН Баранова А. А. М., 1999. 76 с.
2. Баранов А. А., Кучма В. Р., Сухарева Л. М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 437 с.
3. Леонтьева И. В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2006, № 5, с. 7–18.
4. Школьникова М. А., Осокина Г. Г., Абдулатипова И. В. Современные тенденции сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у детей в Российской Федерации; структура сердечной патологии детского возраста // Кардиология. 2003, № 8, с. 4–8.
5. Ощепкова Е. В. О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» // Кардиология. 2002, № 6, с. 58–59.
6. Розанов В. Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение). Рос вестн перинатол и педиат 2006; 5: 27-41.
7. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. 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;18:815–31.
8. Эльгарова Л В , Эльгаров А А , Кардангушева А М Эпидемиологическая характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и особенности питания у детей школьного возраста // Кардиоваскул терапия и проф - 2006 -Т 5 -№ 1 -С 14-20
9. Jarvelin MR, Sovio U, King V et al. Early life factors and blood pressure at age 31 years in the

1966 northern Finland birth cohort. Hypertension. 2004;44:838–46.

10. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2:577–580.

11. Цывьян П.Б., Ковтун О.П. Внутриутробное программирование заболеваний детей и взрослых. *Успехи физиологических наук*, 2008, №1, с.68–75.

12. Tsyvian P.B., Markova T.V., Mikhailova S.V., Hop W.C.J., Wladimiroff J.W. Left ventricular isovolumic relaxation and rennin-angiotensin system in the growth restricted fetus. *Europ.J.Obstet.Gyn. Reprod.Biol.*2008, v.140, p.33–37.

13. Godfrey KM, Forrester T, Barker DJ et al. Maternal nutritional status in pregnancy and blood pressure in childhood. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:398–403.

14. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO et al. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ*. 1996;312:401–6.

15. Armitage JA, Khan IY, Taylor PD Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol*. 2004;561:355–77.

16. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: Definition and etiology. *Horm Res*. 1998;49: Suppl 2:1–6.

17. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation*. 1996;94:1310–5.

18. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:171–5.

19. Sampogna RV, Nigam SK. Implications of gene networks for understanding resilience and vulnerability in the kidney branching program. *Physiology*. 2004;19:339–47.

20. Zeman FJ. Effects of maternal protein restriction on the kidney of the newborn young of rats. *J Nutr*. 1968;94:111–6.

21. Merlet-Benichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:175–80.

22. Hughson M, Farris AB Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003;63:2113–22.

23. Gubhaju L, Black MJ. The baboon as a good model for studies of human kidney development. *Pediatr Res*. 2005;58:505–9.

24. Barker DJ, Godfrey KM, Osmond C, Bull A. The relation of fetal length, ponderal index and head circumference to blood pressure and the risk of hypertension in adult life. *Paediatr Perinat Epidemiol* 6: 35–44, 1992.

25. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 341: 339–341, 1993.

26. Bertram C, Trowern AR, Copin N The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11_β-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology* 142: 2841–2853, 2001.

27. Baum M. Role of the kidney in the prenatal and early postnatal programming of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F235–F247, 2010.

28. Woods LL, Weeks DA. Prenatal programming of adult blood pressure: role of maternal corticosteroids. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: R955–R962, 2005.

29. Wyrwoll CS, Mark PJ, Waddell BJ. Developmental programming of renal glucocorticoid sensitivity and the renin-angiotensin system. *Hypertension* 50: 579–584, 2007.

30. Dagan A, Gattineni J, Cook V, Baum M. Prenatal programming of rat proximal tubule Na⁺/H⁺ exchanger by dexamethasone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R1230–R1235, 2007

31. Guron G, Friberg P. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J Hypertens* 18: 123–137, 2000.

32. Tufro-McReddie A, Romano LM Angiotensin II regulates nephrogenesis and renal vascular development. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 269: F110–F115, 1995.

33. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 354: 2443–2451, 2006.

34. Tabacova S, Little R, Tsong Y, Vega A, Kimmel CA. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12: 633–646, 2003.

35. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses

the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res*. 2001;49:460–7.

36. Langley-Evans SC, Welham SJ, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* 64: 965–974, 1999.

37. Grigore D, Ojeda NB, Robertson EB Placental insufficiency results in temporal alterations in the renin angiotensin system in male hypertensive growth restricted offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293: R804–R811, 2007.

38. Singh RR, Moritz KM, Bertram JF. Effects of dexamethasone exposure on rat metanephric development: in vitro and in vivo studies. *Am J Physiol Renal Physiol* 293: F548–F554, 2007.

39. O'Regan D, Kenyon CJ, Seckl JR, Holmes MC. Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs genderspecific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E863–E870, 2004.

40. Schreuder MF, van Wijk JAE, Delemarre-van de Waal HA. Intrauterine growth restriction increases blood pressure and central pulse pressure measured with telemetry in aging rats. *J Hypertens* 24: 1337–1343, 2006.

41. Phillips DIW, Barker DJP. Association between low birthweight and high resting pulse in adult life: is the sympathetic nervous system involved in programming the insulin resistance syndrome? *Diabet Med* 14: 673–677, 1997.

42. Boguszewski MC, Johannsson G, Fortes LC, Sverrisdottir YB. Low birth size and final height predict high sympathetic nerve activity in adulthood. *J Hypertens* 22: 1157–1163, 2004.

43. Ijzerman RG, Stehouwer CD, de Geus EJ. Low birth weight is associated with increased sympathetic activity: dependence on genetic factors. *Circulation* 108: 566–571, 2003.

44. Alexander BT, Hendon AE, Ferril G, Dwyer TM. Renal denervation abolishes hypertension in low-birth-weight offspring from pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension* 45: 754–758, 2005.

45. Ojeda NB, Johnson WR, Dwyer TM, Alexander BT. Early renal denervation prevents development of hypertension in growth-restricted offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34: 1212–1216, 2007.

46. Johns EJ. The role of angiotensin II in the antidiuresis and antinatriuresis induced by stimula-

tion of the sympathetic nerves to the rat kidney. *J Auton Pharmacol* 7: 205–214, 1987.

47. Nwagwu MO, Cook A, Langley-Evans SC. Evidence of progressive deterioration of renal function in rats exposed to a maternal low-protein diet in utero. *Br J Nutr* 83: 79–85, 2000.

48. Lucas SRR, Miraglia SM, Gil FZ, Coimbra TM. Intrauterine food restriction as a determinant of nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 37: 467–476, 2001.

49. Regina S, Lucas R, Miraglia SM. Intrauterine food restriction as a determinant of nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 37: 467–476, 2001.

50. Ortiz LA, Quan A, Weinberg A, Baum M. Effect of prenatal dexamethasone on rat renal development. *Kidney Int* 59: 1663–1669, 2001.

51. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36: 62–67, 1993.

52. Moore VM, Miller AG, Boulton TJ, et al. Placental weight, birth measurements, and blood pressure at age 8 years. *Arch Dis Child* 74: 538–541, 1996.

53. Hallan S, Euser AM, Irgens LM, et al. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trøndelag Health (HUNT 2) Study. *Am J Kidney Dis* 51: 10–20, 2008.

54. Ma N., Hardy D.B. The fetal origins of the metabolic syndrome: can we intervene? *Journal of Pregnancy*, Volume3, 2012, 1-11.

55. Boubred F, Buffat C, Feuerstein JM Effects of early postnatal hypernutrition on nephron number and long-term renal function and structure in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 293: F1944–F1949, 2007.

56. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, et al. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279: E83–E87, 2000.

57. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 350: 865–875, 2004.

58. Victoria C.G., Adair L., Fall C., Hallal P. Maternal and child undernutrition: consequences for adult heart and human capital. *Lancet* 2008, v.371, p.340-357.