

Питание матери и проблема внутриутробного программирования заболеваний ребенка

Условия развития в перинатальный период, такие как повышение или понижение питания матери, могут программировать определенные изменения интеграции основных физиологических систем плода и ребенка, в частности артериальную гипертензию, дислипидемию и диабет 2-го типа, часто объединяемые в мировой литературе названием «кардиометаболические заболевания». Такое программирование может быть понято в контексте феномена фенотипической пластичности, представляющего собой изменение фенотипа в ответ на эпигенетические воздействия без изменения генотипа. Экспериментальные исследования на животных (крысы, овцы, приматы) подтверждают возможность развития кардиометаболических заболеваний в ответ на неблагоприятные условия внутриутробной среды. Обсуждается значение генетического полиморфизма, маркеров хронического воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, нарушения синтеза лептина, активности ренин-ангиотензиновой системы в программировании этих заболеваний. Показано, как повышение питания или ограничение содержания белка в рационе матери меняют периферический и центральный контроль артериального давления и метаболизма. Полноценное грудное кормление в постнатальном периоде способно нивелировать предрасположенность к кардиометаболическим заболеваниям, связанную с генетическими полиморфизмами. Понимание механизмов, посредством которых количество и качество питания матери во время беременности и лактации влияют на состояние здоровья потомства на протяжении всей последующей жизни, может привести к формированию новых рекомендаций по питанию матерей, новорожденных детей с программируемой патологией, а также развитию технологий, направленных на предупреждение кардиометаболических заболеваний у детей и взрослых.

Ключевые слова: фенотипическая пластичность, перинатальное питание, кардиометаболический контроль, ограничение поступления белка. (Для цитирования: Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Питание матери и проблема внутриутробного программирования заболеваний ребенка. Вестник РАМН. 2018;73 (3):00–00. doi: 10.15690/vramn988)

Введение

Мультифакториальные заболевания, такие как артериальная гипертензия, диабет 2-го типа и дислипидемия, являются наиболее распространенными в современном мире и в значительной степени определяют заболеваемость и смертность от инфарктов миокарда и инсультов [1, 2]. Этиология этих заболеваний, которые можно

объединить термином «кардиометаболические», имеет многочисленные корни, среди которых влияние генетических факторов, воздействие окружающей среды, характер питания, этнические и поведенческие особенности [3]. Показано, что питание матери и потоки нутриентов от матери к плоду на ранних сроках беременности играют ключевую роль в этиологии кардиометаболических заболеваний потомства [4, 5]. В настоящее время

О.П. Kovtun¹, P.B. Tsyvian^{1,2}

¹ Ural State Medical University Russian Ministry of Public Health, Yekaterinburg, Russian Federation

² Mother and Child Care Research Institute Russian Ministry of Public Health, Yekaterinburg, Russian Federation

Maternal Nutrition and the Problem of Intrauterine Disease Programming in Children

Environmental conditions during perinatal development such as maternal undernutrition or overnutrition can program changes in the integration among physiological systems leading to cardio-metabolic diseases. This phenomenon can be understood in the context of the phenotypic plasticity and refers to the adjustment of a phenotype in response to environmental input without genetic change. Experimental studies indicate that fetal exposure to an adverse maternal environment may alter the morphology and physiology that contribute to the development of cardio-metabolic diseases. The significance and role of genetic polymorphism, markers of chronic inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, leptin synthesis disruption, rennin-angiotensin system in intrauterine cardio-metabolic disease programming are discussed. The study demonstrated that both maternal protein restriction and overnutrition alter the central and peripheral control of arterial pressure and metabolism. Breastfeeding may have beneficial effect on obesity risk later in life in genetically predisposed groups. Understanding the mechanisms which affect health outcomes in the offspring influenced by the macronutrient composition of the maternal diet during pregnancy or lactation may lead to new maternal nutrition recommendations, disease prevention strategies, and therapies that reduce the increasing incidence of cardio-metabolic diseases in children and adults.

Key words: phenotypical plasticity, perinatal nutrition, cardiometabolic control, protein restriction.

(For citation: Kovtun OP, Tsyvian P.B. Maternal Nutrition and the Problem of Intrauterine Disease Programming in Children. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018;73 (3):00–00. doi: 10.15690/vramn988)

появилось понимание механизмов этой внутриутробно программируемой патологии, основанное на феномене так называемой фенотипической пластичности. Смысл этого феномена состоит в возможности адапционных, эпигенетически индуцируемых влияний на экспрессию определенных генов без изменения самого генотипа, что обеспечивает выживание плода и одновременно увеличивает вероятность развития у него упомянутых заболеваний в последующей жизни [6, 7]. В качестве таких эпигенетических факторов могут выступать как уровень оксигенации, так и нутритивный статус плода [6]. При этом показано, что негативным эпигенетическим эффектом могут обладать как недостаток, так и избыток питательных веществ, поступающих к плоду [8]. Таким образом, питание матери, особенно белковое, до и во время беременности непосредственно определяет состояние здоровья ребенка.

Роль фенотипической пластичности в развитии кардиометаболических заболеваний

Биологические и медицинские последствия нарушения питания плода интенсивно исследуются в рамках так называемой теории влияния условий развития на болезни и состояние здоровья, известной также под названием теории «внутриутробного программирования», выдвинутой в конце 80-х годов прошлого века профессором Дэвидом Баркером и его коллегами [9–11]. Основная цель исследований, лежащих в основе этой концепции, — понять механизм адаптивных изменений под влиянием меняющихся потоков питательных веществ от матери к плоду (как на уровне клетки, так и на уровне организма) [12–14]. Было показано, что одним из основных механизмов такого эпигенетического «репрограммирования» является феномен метилирования ДНК, ацетилирования гистонов и экспрессии микроРНК [15]. Среди этих феноменов наиболее изучен процесс метилирования ДНК, при котором связывание метильных групп с цитозином ДНК вызывает ингибирование экспрессии этого гена [16, 17]. В этой связи интересно изучить, насколько факторы питания могут выступать в роли эпигенетических агентов, способствующих или тормозящих метилирование ДНК. Было показано, что макро- и микронутритивные комплексы (жиры и жирные кислоты, углеводы, аминокислоты и полипептиды) способны оказывать эпигенетическое влияние, включая метилирование ДНК [18, 19]. В этом контексте изменение концентраций аминокислот (метионин, цистеин), а также уменьшение содержания в пище аминокислот (холина и фолиевой кислоты) могут модифицировать процесс метилирования ДНК как в сторону его стимуляции, так и ингибирования [20]. Например, дефицит холина может стимулировать гиперметилирование ДНК, ассоциированное с нарушением процессов метаболизма в печени [21]. Диета с высоким содержанием жиров в перинатальном периоде может рассматриваться фактором риска, способствующим эпигенетическому репрограммированию потомства [18, 19]. При этом рацион питания, богатый жирами, может как стимулировать, так и тормозить метилирование ДНК. В частности, было показано влияние богатой жирами диеты на процессы экспрессии генов, ответственных за синтез гормона лептина [22].

Генетические исследования показали увеличение встречаемости полиморфных генов, связанных с метаболизмом жиров и углеводов у людей, страдающих атеросклерозом, ожирением и диабетом 2-го типа [23]. Инте-

ресные данные были получены при эпидемиологических исследованиях распространенности диабета 2-го типа среди различных групп населения. Оказалось, что в сельских районах Индии эта патология практически не наблюдается, в то время как 12% жителей городов страдают диабетом 2-го типа [24]. Примерно такое же распределение (0 и 8%) получено для деревенских и городских жителей Южной Африки [24]. Объяснение этому феномену попытались найти в так называемой гипотезе экономного фенотипа [25]. Идея состоит в том, что полиморфные гены, приводящие в обычной жизни к развитию метаболического синдрома, помогают индивидууму выжить при голоде. Поэтому в регионах, подвергавшихся в недавнем прошлом настоящему голоду, наличие таких генов давало человеку больше шансов выжить и иметь потомство. Именно поэтому в сельских районах Индии и Африки, где по-прежнему имеется недостаток продовольствия, этот дефицит не позволяет в широких масштабах развиваться метаболическому синдрому. При попадании бывших деревенских жителей в более благоприятные условия городской жизни эти же гены программируют у них возникновение диабета 2-го типа. В современной Европе (2% населения имеют диабет 2-го типа), достаточно давно не испытывавшей эпидемий голода, эти гены уже не дают их обладателям преимущества, а наоборот, являются негативным фактором отбора.

Таким образом, рациональной стратегией предупреждения кардиометаболических заболеваний у людей, страдавших во внутриутробном периоде от дефицита питания (вне зависимости, было ли это результатом голодания матери или плацентарной недостаточности), является мониторинг антропометрических показателей ребенка и строгий контроль и ограничение калорийности питания в последующей жизни. Диспропорционально высокие темпы набора массы тела в первые годы жизни должны явиться маркером такого программирования и необходимости начала профилактических, а возможно, и лечебных мероприятий.

Влияние дефицита белка в рационе матери

Известно, что голодание матери связано с увеличением риска развития у потомства сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [11, 26, 27]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в ряде стран, показано, что рождение ребенка с низким весом достоверно коррелирует с высокой вероятностью возникновения у него артериальной гипертензии в последующей жизни [28]. Модель кормления беременных экспериментальных животных рационами питания с низким содержанием белков — одна из наиболее популярных при изучении механизмов фенотипической пластичности [29, 30]. Снижение содержания белков до 8% в рационе животных в ходе гестации и лактации ассоциировано с рождением потомства с синдромом асимметричной задержки роста внутренних органов, гипертензией и дислипидемией [29, 31, 32].

Показано, что выраженность этих изменений зависит как от величины белковой недостаточности, так и от длительности такого воздействия [33, 34]. В дальнейшем кормление новорожденных пищей с нормальной калорийностью и обычным содержанием белка приводило к тому, что эти животные в течение достаточно короткого времени догоняли и обгоняли по весу сверстников из контрольной группы, то есть демонстрировали феномен так

называемого догонного роста [35, 36]. В настоящее время в многочисленных экспериментах продемонстрировано, что перинатальное ограничение белкового питания ведет к значительным нарушениям регуляции сосудистого тонуса, а в дальнейшем реализуется в виде артериальной гипертензии [37, 38]. У таких животных показаны также изменения морфологии и функции нефронов почек и активация ренин-ангиотензиновой системы [27, 39]. Помимо этого, отмечено значительное увеличение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и связанное с ним возрастание частоты дыхания и основного обмена [40, 41]. Все это сопровождается усилением каротидных барорефлексов, что предшествует появлению артериальной гипертензии [42]. Предполагается, что такое увеличение симпатического тонуса тоже связано с изменениями метилирования ДНК [42, 43].

Нервная система обладает высокой чувствительностью к действию свободных радикалов и перекисных соединений. Показано, что эти соединения способны модулировать активность нервных центров, регулирующих сосудистый тонус, изменения которого этиологически связаны с развитием нейрогенной гипертензии [44]. На моделях перинатального дефицита белкового питания было продемонстрировано увеличение активности перекисных соединений и концентрации свободных кислородных радикалов, что дополнительно сопровождалось уменьшением активности антиоксидантных энзимов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) [45, 46]. У этих животных были также показаны изменения функции печени, выражавшиеся супрессией глюконеогенеза и нарушением синтеза триглицеридов [47].

Повышенное питание матери и факторы риска развития кардиометаболических заболеваний у потомства

Если голодание матери и недостаток в диете белков были одной из основных проблем здравоохранения начала и середины XX века, то к началу XXI века все большее внимание уделяется перинатальным последствиям избыточного питания и материнского ожирения [48]. В настоящее время в мире проживают около 2 млрд людей, страдающих ожирением, значительную долю которых составляют женщины репродуктивного возраста [49].

Показано, что ожирение часто сопровождается активацией провоспалительных реакций, в связи с чем в плазме крови увеличивается концентрация специфических маркеров воспаления — С-реактивного белка, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа [50]. Потребление беременными большого количества насыщенных жиров увеличивает в их плазме концентрацию жирных кислот и способствует активации реакций хронического воспаления у потомства [51]. У таких матерей отмечены увеличение концентрации в крови **триглицеридов, соединений, характерных для окислительного стресса**, увеличение инсулинорезистентности, гипертензия и изменения функций эндотелия [52]. У животных, рожденных матерями с ожирением, было показано, что основным медиатором кардиометаболических изменений является нарушение синтеза гормона лептина [53, 54]. Существуют указания на то, что нарушения синтеза лептина сопровождаются изменениями активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, выражающихся гиперфагией, нарушениями респираторной активности и регуляции сосудистого тонуса

[55]. В дополнение к этому показаны изменения синтеза натрийуретического гормона и активности ренин-ангиотензиновой системы [26, 56]. Потомство матерей, отличающихся питанием с повышенным содержанием жиров, имело высокий риск развития гипертрофии миокарда [57, 58]. У таких животных наблюдали развитие диастолической, а затем и систолической дисфункции левого желудочка, повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [57–59]. Нами было доказано значительное изменение содержания аминокислот в крови беременных женщин с ожирением, что также вызывало существенные изменения аминокислотного состава крови их плодов [60]. Более того, у женщин, имевших малый вес при рождении, отмечалась тенденция к ожирению в последующей жизни, а дети, рожденные ими, отставали по массе от сверстников контрольной группы и детей, чьи матери страдали алиментарным ожирением, при этом изменения спектра аминокислот у них были самыми выраженными [60].

В исследованиях на бабуинах, матери которых получали питание, богатое жирами, показана экспрессия микроРНК, вовлеченной в эпигенетическую регуляцию активности сердечно-сосудистой системы и метаболизма [61, 62]. В других исследованиях, также проведенных на приматах, продемонстрировано существенное влияние подобного питания матери на метаболизм глюкозы и концентрацию инсулина в плазме крови потомства [63, 64]. Конечным этапом этих эффектов было развитие инсулинорезистентности и сердечной недостаточности [57, 58]. Очевидно, что такие изменения ассоциированы с увеличением продукции перекисных соединений, снижением уровня антиоксидантных энзимов [65, 66].

Очевидно, что как дефицит питания матери, так и повышение его в период беременности увеличивают риск развития у потомства метаболического синдрома и артериальной гипертензии. Предполагается, что механизмы этих изменений могут быть связаны с явлением фенотипической пластичности и реализуются через адаптивные изменения структуры и функции центральной нервной системы, сердца, почек, печени, скелетных мышц и жировой ткани. Относительно недавно было показано, что неблагоприятные эффекты внутриутробного эпигенетического программирования могут быть уменьшены и даже полностью обращены в случае правильной организации питания ребенка в первые два года жизни [67, 68]. Эти исследования и сопровождавшие их экспериментальные работы позволили сформулировать концепцию «тысячелетнего окна возможностей», в течение которого возможно репрограммирование патологии [69]. Было показано, что у детей с полиморфизмом генов жирового, углеводного обмена, ренин-ангиотензиновой системы, способных индуцировать развитие метаболического синдрома и артериальной гипертензии, полноценное питание грудным молоком уменьшает вероятность реализации такого сценария в последующей жизни [68, 70].

Таким образом, перинатальное программирование является важным адаптационным инструментом, позволяющим плоду, используя эпигенетические механизмы, выжить в условиях ограниченного внутриутробного питания. При этом «платой» за выживание может стать увеличение риска развития кардиометаболических заболеваний в последующей жизни. Знание особенностей программирования дает возможность врачу при помощи нутритивных или медикаментозных воздействий нивелировать неблагоприятные результаты такого программирования, включая предрасположенность, связанную с генетическими полиморфизмами.

Заключение

Понимание механизмов, посредством которых количество и качество питания матери во время беременности и лактации влияют на состояние здоровья потомства на протяжении всей последующей жизни, необходимо для формирования новых рекомендаций по питанию матерей, новорожденных детей с программируемой патологией, а также развития технологий, направленных на предупреждение кардиометаболических заболеваний у детей и взрослых.

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена за счет собственных средств авторов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // *Профилактическая медицина*. — 2014. — Т.17. — №5 — С. 42–52. [Balanova YuA, Kontsevaia AV, Shal'nova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: results of the ESSE-RF epidemiological study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2014;17(5):42–52. (In Russ).]
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60460-8.
4. Victora CG, Adair L, Fall C, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371(9609):340–357. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61692-4.
5. Koletzko B, Brands B, Poston L, et al. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(3):371–378. doi: 10.1017/s0029665112000596.
6. Osmond C, Barker DJP. Fetal, Infant, and Childhood Growth Are Predictors of Coronary Heart Disease, Diabetes, and Hypertension in Adult Men and Women. *Environ Health Perspect*. 2000;108(s3):545–553. doi: 10.1289/ehp.00108s3545.
7. West-Eberhard MJ. Developmental plasticity and the origin of species differences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(Suppl 1):6543–6549. doi: 10.1073/pnas.0501844102.
8. Conde WL, Monteiro CA. Nutrition transition and double burden of undernutrition and excess of weight in Brazil. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(6):1617S–1622S. doi: 10.3945/ajcn.114.084764.
9. Barker D. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;327(8489):1077–1081. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1.
10. Barker DJP, Godfrey KM, Gluckman PD, et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341(8850):938–941. doi: 10.1016/0140-6736(93)91224-a.
11. Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, et al. Maternal and social origins of hypertension. *Hypertension*. 2007;50(3):565–571. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.091512.
12. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595–601. doi: 10.1007/bf00400248.
13. Ozanne SE, Alfaradhi MZ. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet*. 2011;2:27–33. doi: 10.3389/fgene.2011.00027.
14. Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D. Diet before and during pregnancy and offspring health: the importance of animal models and what can be learned from them. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(6):586–594. doi: 10.3390/ijerph13060586.
15. Wells JCK. The thrifty phenotype: an adaptation in growth or metabolism? *Am J Hum Biol*. 2011;23(1):65–75. doi: 10.1002/ajhb.21100.
16. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr*. 2007;27(1):363–388. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093705.
17. Mitchell C, Schnepfer LM, Notterman DA. DNA methylation, early life environment and health outcomes. *Pediatr Res*. 2015;79(1–2):212–219. doi: 10.1038/pr.2015.193.
18. Mazzi EA, Soliman KF. Epigenetics and nutritional environmental signals. *Integr Comp Biol*. 2014;54(1):21–30. doi: 10.1093/icb/icu049.
19. vel Szic KS, Declerck K, Vidaković M, Vanden Berghe W. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin Epigenetics*. 2015;7(1). doi: 10.1186/s13148-015-0068-2.
20. Fiorito G, Guarrera S, Valle C, et al. B-vitamins intake, DNA-methylation of One Carbon Metabolism and homocysteine pathway genes and myocardial infarction risk: The EPICOR study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(5):483–488. doi: 10.1016/j.numecd.2013.10.026.
21. Karlic H, Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenetics*. 2011;2(1):55–61. doi: 10.1007/s13148-011-0021-y.
22. Lomba A, Martínez JA, García-Díaz DF, et al. Weight gain induced by an isocaloric pair-fed high fat diet: a nutriepigenetic study on FASN and NDUF6 gene promoters. *Mol Genet Metab*. 2010;101(2–3):273–278. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.07.017.
23. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes*. 2010;35(1):72–83. doi: 10.1038/ijo.2010.122.
24. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc*. 2008;59(02):257–265. doi: 10.1017/s0029665100000288.
25. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60(1):5–20. doi: 10.1093/bmb/60.1.5.
26. Tsyvian PB, Markova TV, Mikhailova SV, et al. Left ventricular isovolumic relaxation and renin-angiotensin system in the growth restricted fetus. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol*. 2008;140(1):33–37. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.02.005.
27. Nuyt AM, Alexander BT. Developmental programming and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(2):144–152. doi: 10.1097/MNH.0b013e328326092c.
28. Sawaya AL, Martins PA, Grillo LP, Florencio TT. Long-term effects of early malnutrition on body weight regulation. *Nutr Rev*. 2004;62:S127–S133. doi: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00082.x.
29. Ozanne SE, Hales CN. Catch-up growth and obesity in male mice. *Nature*. 2004;427(6973):411–412. doi: 10.1038/427411b.
30. Barros MAV, De Brito Alves JL, Nogueira VO, et al. Maternal low-protein diet induces changes in the cardiovascular autonomic modulation in male rat offspring. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(1):123–130. doi: 10.1016/j.numecd.2014.07.011.
31. Fidalgo M, Falcão-Tebas F, Bento-Santos A, et al. Programmed changes in the adult rat offspring caused by maternal protein restriction during gestation and lactation are attenuated by maternal moderate–low physical training. *Br J Nutr*. 2012;109(03):449–456. doi: 10.1017/s0007114512001316.
32. Paulino-Silva KM, Costa-Silva JH. Hypertension in rat offspring subjected to perinatal protein malnutrition is not related to the baroreflex dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016;43(11):1046–1053. doi: 10.1111/1440-1681.12628.
33. Zohdi V, Lim K, Pearson J, Black M. Developmental programming of cardiovascular disease following intrauterine growth restriction: findings utilising a rat model of maternal protein restriction. *Nutrients*. 2014;7(1):119–152. doi: 10.3390/nu7010119.
34. Wells JCK. The programming effects of early growth. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):743–748. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.002.
35. Wang J, Cao M, Zhuo Y, et al. Catch-up growth following food restriction exacerbates adulthood glucose intolerance in pigs exposed to intrauterine undernutrition. *Nutrition*. 2016;32(11–12):1275–1284. doi: 10.1016/j.nut.2016.03.010.

36. Tarry-Adkins JL, Fernandez-Twinn DS, Hargreaves IP, et al. Coenzyme Q10 prevents hepatic fibrosis, inflammation, and oxidative stress in a male rat model of poor maternal nutrition and accelerated postnatal growth. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):579–588. doi: 10.3945/ajcn.115.119834.
37. Brawley L, Itoh S, Torrens C, et al. Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatr Res.* 2003;54(1):83–90. doi: 10.1203/01.pdr.0000065731.00639.02.
38. Franco MC, Casarini DE, Carneiro-Ramos MS, et al. Circulating renin–angiotensin system and catecholamines in childhood: is there a role for birthweight? *Clin Sci.* 2008;114(5):375–380. doi: 10.1042/cs20070284.
39. Siddique K, Guzman GL, Gattineni J, Baum M. Effect of postnatal maternal protein intake on prenatal programming of hypertension. *Reprod Sci.* 2014;21(12):1499–1507. doi: 10.1177/1933719114530186.
40. Chen J-H, Tarry-Adkins Jane L, Matharu K, et al. Maternal protein restriction affects gene expression profiles in the kidney at weaning with implications for the regulation of renal function and lifespan. *Clin Sci.* 2010;119(9):373–387. doi: 10.1042/cs20100230.
41. Costa-Silva JH, de Brito-Alves JL, Barros MA, et al. New insights on the maternal diet induced-hypertension: potential role of the phenotypic plasticity and sympathetic-respiratory overactivity. *Front Physiol.* 2015;6:345–350. doi: 10.3389/fphys.2015.00345.
42. Prabhakar NR. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. *J Physiol.* 2013;591(9):2245–2257. doi: 10.1113/jphysiol.2012.247759.
43. Nanduri J, Prabhakar NR. Epigenetic regulation of carotid body oxygen sensing: clinical implications. *Adv Exp Med Biol.* 2015;860:1–8. doi:10.1007/978-3-319-18440-1_1.
44. Essick EE, Sam F. Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(3):168–177. doi: 10.4161/oxim.3.3.12106.
45. Ferreira DJS, da Silva Pedroza AA, Braz GRF, et al. Mitochondrial bioenergetics and oxidative status disruption in brainstem of weaned rats: Immediate response to maternal protein restriction. *Brain Res.* 2016;1642:553–561. doi: 10.1016/j.brainres.2016.04.049.
46. Nascimento L, Freitas CM, Silva-Filho R, et al. The effect of maternal low-protein diet on the heart of adult offspring: role of mitochondria and oxidative stress. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;39(8):880–887. doi: 10.1139/apnm-2013-0452.
47. Toyoshima Y, Tokita R, Ohne Y, et al. Dietary protein deprivation upregulates insulin signaling and inhibits gluconeogenesis in rat liver. *J Mol Endocrinol.* 2010;45(5):329–340. doi: 10.1677/jme-10-0102.
48. Ribeiro AM, Lima C, de Lira PI. Baixo peso ao nascer e obesidade: associação causal ou casual? *Rev Pediatr.* 2015;33(3):340–348. doi: 10.1016/j.rpped.2014.09.007.
49. Wensveen FM, Jelenčić V, Valentić S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat Immunol.* 2015;16(4):376–385. doi: 10.1038/ni.3120.
50. Lyons CL, Kennedy EB, Roche HM. Metabolic inflammation-differential modulation by dietary constituents. *Nutrients.* 2016;8(5):e247–e249. doi: 10.3390/nu8050247.
51. Gruber L, Hemmerling J, Schüppel V, et al. Maternal high-fat diet accelerates development of crohn's disease-like ileitis in TNFDeltaARE/WT offspring. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2016–2025. doi: 10.1097/MIB.0000000000000465.
52. Roberts VHJ, Frias AE, Grove KL. Impact of maternal obesity on fetal programming of cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda).* 2015;30:224–231. doi: 10.1152/physiol.00021.2014.
53. Harlan SM, Rahmouni K. Neuroanatomical determinants of the sympathetic nerve responses evoked by leptin. *Clin Auton Res.* 2012;23(1):1–7. doi: 10.1007/s10286-012-0168-4.
54. Harlan Shannon M, Guo D-F, Morgan Donald A, et al. Hypothalamic mTORC1 signaling controls sympathetic nerve activity and arterial pressure and mediates leptin effects. *Cell Metab.* 2013;17(4):599–606. doi: 10.1016/j.cmet.2013.02.017.
55. Chaar LJ, Coelho A, Silva NM, et al. High-fat diet-induced hypertension and autonomic imbalance are associated with an upregulation of CART in the dorsomedial hypothalamus of mice. *Physiol Rep.* 2016;4(11):e12811. doi: 10.14814/phy2.12811.
56. Bassi M, Giusti H, Leite CM, et al. Central leptin replacement enhances chemorespiratory responses in leptin-deficient mice independent of changes in body weight. *Pflugers Arch.* 2012;464(2):145–153. doi: 10.1007/s00424-012-1111-1.
57. Taylor PD, McConnell J, Khan IY, et al. Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(1):R134–R139. doi: 10.1152/ajpregu.00355.2004.
58. Wang J, Ma H, Tong C, et al. Overnutrition and maternal obesity in sheep pregnancy alter the JNK-IRS-1 signaling cascades and cardiac function in the fetal heart. *FASEB J.* 2010;24(6):2066–2076. doi: 10.1096/fj.09-142315.
59. Blackmore HL, Niu Y, Fernandez-Twinn DS, et al. Maternal diet-induced obesity programs cardiovascular dysfunction in adult male mouse offspring independent of current body weight. *Endocrinology.* 2014;155(10):3970–3980. doi: 10.1210/en.2014-1383.
60. Tsyvian PB, Bashmakova NV, Kovtun OP, et al. Maternal and newborn infants amino acid concentrations in obese women born themselves with normal and small for gestational age birth weight. *J Dev Orig Health Dis.* 2015;6(4):278–284. doi: 10.1017/s2040174415001117.
61. Maloyan A, Muralimanoharan S, Huffman S, et al. Identification and comparative analyses of myocardial miRNAs involved in the fetal response to maternal obesity. *Physiol Genomics.* 2013;45(19):889–900. doi: 10.1152/physiolgenomics.00050.2013.
62. Wing-Lun E, Eaton SA, Hur SSJ, et al. Nutrition has a pervasive impact on cardiac microRNA expression in isogenic mice. *Epigenetics.* 2016;11(7):475–481. doi: 10.1080/15592294.2016.1190895.
63. Fan L, Lindsley SR, Comstock SM, et al. Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring. *Int J Obes.* 2012;37(2):254–262. doi: 10.1038/ijo.2012.42.
64. Sullivan EL, Rivera HM, True CA, et al. Maternal and postnatal high-fat diet consumption programs energy balance and hypothalamic melanocortin signaling in nonhuman primate offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;313(2):R169–R179. doi: 10.1152/ajpregu.00309.2016.
65. Fernandez-Twinn DS, Blackmore HL, Siggins L, et al. The programming of cardiac hypertrophy in the offspring by maternal obesity is associated with hyperinsulinemia, AKT, ERK, and mTOR activation. *Endocrinology.* 2012;153(12):5961–5971. doi: 10.1210/en.2012-1508.
66. Loche E, Blackmore HL, Carpenter AA, et al. Maternal diet-induced obesity programmes cardiac dysfunction in male mice independently of post-weaning diet. *Cardiovasc Res.* 2018;56:243–252. doi: 10.1093/cvr/cvy082.
67. Liotto N, Miozzo M, Gianni ML, et al. Early nutrition: the role of genetics and epigenetics. *Pediatr Med Chir.* 2009;31(2):65–71.
68. Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients.* 2014;6(4):1711–1724. doi: 10.3390/nu6041711.
69. Barker DJP. Developmental origins of chronic disease. *Public Health.* 2012;126(3):185–189. doi: 10.1016/j.puhe.2011.11.014.
70. Samarina O, Kovtun O, Chuykov A, et al. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms with obesity in essential hypertensive children and adolescents from the Urals. *J Hypertens.* 2016;34:e317. doi: 10.1097/01.hjh.0000500779.78710.28.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ковтун Ольга Петровна [Olga P. Kovtun, MD, PhD, professor], доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор Уральского государственного медицинского университета Минздрава России
Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, **тел.:** , **e-mail:** kovtun@usma.ru,
SPIN-код: 9919-9048, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-002-4462-4179>

Цывьян Павел Борисович [Pavel B. Tsyvian, MD, PhD, professor], доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, ведущий научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества Минздрава России
Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, **тел.:** +7 (343) 214-86-79, **e-mail:** pavel.tsyvian@gmail.com,
SPIN-код: 1750-0200, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-002-8186-6329>