

О.П. Ковтун<sup>1</sup>, П.Б. Цывьян<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург, Российская Федерация

## Преждевременное рождение и программирование заболеваний. Вклад интенсивной терапии

### Контактная информация:

Ковтун Ольга Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФПК и ПП, проректор по научной работе УГМУ

Адрес: 620319, Екатеринбург, ул. Репина д. 3, тел.: +7 (343) 214-86-71, e-mail: kovtun@usma.ru

Статья поступила: 09.04.2014 г., принята к печати: 27.10.2014 г.

Внедрение современных клинических подходов в практику выхаживания и лечения недоношенных новорожденных существенно повысило показатель их выживаемости. Поскольку длительность исследований катамнеза детей ограничена, по-прежнему недостаточно данных о возможной связи между преждевременным рождением, лечебными протоколами в ходе раннего неонатального периода и вероятностью возникновения (программирования) заболеваний в последующей жизни. К важнейшим факторам, обладающим программирующим эффектом, относятся: 1) задержка внутриутробного развития; 2) прерывание беременности, сопровождающееся изменением оксигенации и водного окружения плода; 3) клинические протоколы лечения и питания в раннем неонатальном периоде. Клинические и экспериментальные данные о программировании заболеваний обсуждаются в контексте изменений метилирования ДНК. Также обсуждаются последствия ante- и постнатального применения глюкокортикоидов. Предполагается, что преждевременное прерывание беременности, факторы постнатального лечения и развития ребенка через изменение метилирования ДНК могут оказывать программирующее действие на незрелого ребенка.

**Ключевые слова:** преждевременное рождение, программирование заболеваний, метилирование ДНК.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (5): 26–30)

### ВВЕДЕНИЕ

Внедрение современных методов интенсивной терапии недоношенных новорожденных привело к значительному улучшению показателей их выживаемости, в том числе детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [1, 2]. Однако, начиная с 2000 г., выживаемость недоношенных детей в мире достигла стационарного уровня и за последние 12 лет значения показателя практически не изменились [1–3]. В 90-е гг. прошлого века подходы к выхаживанию детей с ЭНМТ стали более агрессивными: как в ante- так и в постнатальном периоде широко использовали глюкокортикоиды, сурфактантную терапию, различные виды искусственной

и вспомогательной вентиляции, новые фармакологические воздействия [3, 4]. Все это привело к тому, что по мере возрастания выживаемости в группе детей с ЭНМТ также увеличивалась и постнатальная заболеваемость. Наиболее частой патологией у детей с ЭНМТ стали бронхолегочная дисплазия, сепсис и различные виды повреждений центральной нервной системы (ЦНС) [5, 6].

Начиная с этого же времени (80–90-х гг.) в мировой литературе стали активно обсуждать т.н. теорию «внутриутробного программирования заболеваний», авторами которой стали профессор Дэвид Баркер и его коллеги из университета Саутгемптона (Великобритания) [7, 8]. В своих эпидемиологических работах, основан-

О.Р. Kovtun<sup>1</sup>, P.B. Tsyvian<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Mother and Child Care Research Institute, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russian Federation

## Premature Birth and Disease Programming. Contribution of Neonatal Intensive Care

Modern clinical practice for the care of the prematurely born infants has markedly improved their rates of survival. Since the clinical follow-up is of short duration, only limited data are available to relate diseases in adult life to events and interventions in the neonatal period. The major factors that could have a programming (which could lead to disease) effect include: 1) intrauterine growth restriction; 2) interruption of pregnancy with change in oxygenation and water environment; 3) nutritional and pharmacological protocols for clinical care. The available clinical and experimental data are discussed in the context of perturbations in DNA methylation and its possible programming effects. The consequences of antenatal and postnatal administration of glucocorticoids are discussed. We speculate that premature interruption of pregnancy and neonatal interventions by affecting DNA methylation may cause programming effects on the immature baby.

**Key words:** prematurity, disease programming, DNA methylation.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (5): 26–30)

ных на анализе данных о весе новорожденных графства Хэртфордшир, начиная с 1911 г., заболеваемости и смертности этих же людей за 70 лет, они показали достоверную связь между низкой массой при рождении и вероятностью развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2-го типа в последующей жизни [7, 8]. Смысл этой теории заключается в том, что если развивающийся организм в ходе внутриутробного развития сталкивается с неблагоприятными факторами (ограничение питания, гипоксия, химические и физические воздействия), то под их влиянием (как эпигенетических регуляторов) меняется экспрессия генов растущего организма и реализуется программа выживания [7, 8]. При этом может меняться регуляция метаболизма жиров и углеводов, активность ренин-ангиотензиновой системы, число нефронов и миоцитов в скелетной и сердечной мышце, взаимодействие нейронов соматической и вегетативной нервной системы [9]. В результате у детей, оказавшихся под воздействием таких факторов внутриутробного развития, увеличивается вероятность развития и манифестации в более раннем возрасте артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и дислипидемии, ожирения и диабета 2-го типа [9]. Эта зависимость была затем продемонстрирована в ходе больших эпидемиологических исследований, проведенных не только в Великобритании, но и в Голландии, Финляндии, Индии и США [10]. Клеточные механизмы внутриутробного программирования интенсивно изучают на животных моделях, что подтвердило существование этого феномена не только у человека [9].

Успехи клинической медицины привели к постановке человечеством над самим собой более крупного и значимого эксперимента, чем можно было бы представить, работая на животных. Преждевременное рождение и последующее выхаживание огромного числа детей в мире сопровождается тем, что значительную часть времени, отведенного для внутриутробного развития, эти дети проводят в искусственных условиях инкубаторов и отделений интенсивной терапии. Лечебные мероприятия и фармакологические препараты теперь выступают в роли эпигенетических факторов развития. Конечно, большинство детей, родившихся в 90-е гг. XX в., еще не достигли зрелого возраста, но те, кто родился в 80-е и застал начало эры успешного выхаживания недоношенных новорожденных, уже демонстрируют заболеваемость, согласующуюся с теорией внутриутробного программирования [11]. Значительная часть таких людей, родившихся без существенных повреждений ЦНС, страдает в настоящее время бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, новообразованиями [10, 11]. Более того, преждевременное рождение рассматривается сейчас как вероятная причина депрессии взрослых и поведенческих девиаций [5, 6]. Однако большинство работ, опубликованных по этой тематике, представляют лишь подтверждение корреляции между нарушением внутриутробного развития и заболеваемостью в последующей жизни, без выяснения механизмов этой связи. Дополнительные сложности в изучении проблемы связаны с постоянно меняющимися алгоритмами лечения недоношенных детей и детей с ЭНМТ, что вызывает трудности в сравнении разных групп детей и исходов лечения, состояния их здоровья по мере взросления.

Таким образом, проблема изучения связи недоношенности и программирования заболеваний в последующей жизни делится на две взаимозависимые задачи:

- исследование связи преждевременного рождения как такового (гестационного срока) с вероятностью возникновения программируемых заболеваний;

- изучение воздействия факторов лечения и особенностей пребывания в отделении интенсивной терапии на характер программируемых заболеваний.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что обе эти задачи абсолютно новые, поскольку феномен массового выхаживания детей с низкой массой тела и ЭНМТ исторически ранее не наблюдался и является уникальным для человечества. Кроме того, никаких животных моделей с рождением и выхаживанием потомства с гестационными сроками от 55 (что соответствует 22 нед у человека) до 70% (28 нед) от срока полной гестации не существует.

Рассмотрим последовательно основные факторы, потенциально имеющие т.н. программирующий эффект. В их числе:

- состояние внутриутробной среды до и в момент преждевременного рождения;
- факт преждевременного прерывания беременности, прекращение плацентарного питания и дыхания, амниотической жидкости;
- клинические протоколы в отделении интенсивной терапии;
- питание в постнатальном периоде;
- фармакологические воздействия.

### ВЛИЯНИЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ СРЕДЫ

Внутриутробная среда играет, вероятно, одну из важнейших ролей в реализации феномена внутриутробного программирования как у человека, так и у животных [12, 13]. Большое число экспериментов, проведенных на животных, демонстрируют значение плаценты как органа, обеспечивающего транспорт кислорода и питательных веществ, для развития и формирования состояния здоровья потомства [12, 13]. Так, воздействуя на плаценту, удалось достаточно хорошо смоделировать синдром задержки развития плода, клинически изученный у человека [9].

Огромное значение для развития плода имеет его водное окружение. Наличие амниотической жидкости и внутриутробных дыхательных движений обеспечивают адекватное развитие бронхиального дерева легких плода [14]. Амниотическая жидкость устраняет действие гравитации и позволяет плоду совершать разнообразные двигательные акты, которые так важны для развития костно-мышечной и суставной систем [14]. В условиях незрелого кожного покрова и тонкого эпидермиса через кожу осуществляется значительная часть водного обмена между амниотической жидкостью и тканями [14]. Устранение водного окружения оказывает существенное негативное влияние на эти системы.

### ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Влияние прерывания беременности и устранения физиологических факторов внешней среды, характерных для внутриутробного развития на развитие незрелого ребенка, изучено недостаточно. Переход от внутриутробного состояния к внеутробному кардинально меняет дыхание, кровообращение, терморегуляцию, метаболизм глюкозы и жиров, активность эндокринной системы младенца [9].

Особое внимание следует уделить исчезновению водной среды, которая является не только важным компонентом водно-солевого обмена, осуществляемого через кожу, но и устраняет негативное действие гравитации на плод [14]. Внутриутробно ребенок находится в оптимальной позе и имеет возможность двигать конечностями, что важно для развития суставов и мышц [14]. В условиях инкубатора ребенок «распластан» под действием гравитации на матрасике и лишен возможности производить те движения, которые он осуществляет в амниотической полости. Кроме того, наличие амниотической жидко-

сти и дыхательных движений плода, является важнейшим условием развития бронхиального дерева [15].

Важным обстоятельством перехода из внутриутробной среды во внешнюю среду является изменение оксигенации. Внутриутробно плод находится в относительных, но физиологических, условиях гипоксии. Напряжение кислорода в крови межворсинчатого пространства составляет 40 мм рт. ст. [16]. Переход в условия инкубатора и искусственной вентиляции сопровождается резким увеличением напряжения кислорода в крови ребенка и появлением в его крови продуктов перекисного окисления [16, 17]. При этом механизмы антиоксидантной защиты недоношенного ребенка значительно менее развиты, чем у доношенного [17], поэтому оксидативный шок и влияние его на процессы метилирования ДНК рассматривают как важный эпигенетический фактор [16, 17]. Продукты перекисного окисления липидов могут модифицировать и другие макромолекулы, такие как белки и жиры [16]. Особенно чувствительными к оксидативному шоку оказались компоненты фолатного цикла, синтез ряда аминокислот, таких как метионин, являющийся важным источником метильных групп, необходимых для процессов метилирования белков и нуклеиновых кислот [17]. Процессы перекисного окисления оказывают серьезное влияние на синтез гомоцистеина, непосредственно участвующего в регуляции функции эндотелия [18].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Оценка вклада клинических протоколов выхаживания недоношенных детей в отделениях интенсивной терапии в процессы программирования заболеваний достаточно сложна по причине ряда обстоятельств.

- Гетерогенность популяции недоношенных детей. Очевидно, что влияние условий выхаживания на детей гестационного возраста 21–22 нед будет значительно отличаться от такового в группе детей 26–28 нед. Вероятно, необходим некий консенсус, позволяющий объединить детей в несколько однородных по гестационному возрасту групп и рассматривать эффекты протоколов внутри них.
- Особенности самих протоколов. Существуют значительные различия по кардио-респираторной поддержке, лечению сепсиса, инфузионной тактике при лечении гипербилирубинемии, некротизирующего энтероколита, открытого артериального протока, гипогликемии и анемии.
- Изменения протоколов во времени. Помимо значительных модификаций от одного лечебного учреждения к другому, клинические протоколы меняются во времени, вбирая инновационные технологии (фармакологические, нутритивные), предлагаемые наукой. При этом ряд технологий исключают из протоколов, если доказаны их побочные или негативные последствия. Так произошло с постнатальным использованием дексаметазона для предотвращения бронхолегочной дисплазии после сообщений о его негативном влиянии на развитие ЦНС [19].
- Индивидуальные вариации клинических протоколов, к которым прибегают многие врачи, исходя из конкретного состояния новорожденного.

### НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА

Питание — один из важных факторов, модифицирующих эффект программирования. Было показано, что дисбаланс питания ребенка может сопровождаться долговременными последствиями, являющимися результатом эпигенетических влияний на ДНК [20].

В течение уже длительного периода времени протоколы и алгоритмы нутритивной поддержки маловесных детей направлены на снабжение развивающегося ребенка достаточным количеством энергии и белков, соответствующим таковым же потокам, получаемым плодом внутриутробно [21].

За 20–30 лет количество, качество и пути введения белков в организм недоношенного ребенка значительно изменились. По мере понимания значимости энтерального пути введения белков, длительность парентерального существенно сократилась: с 30–40 примерно до 10 сут [22]. Кроме того, в настоящее время уделяют пристальное внимание белковой поддержке в виде парентерального введения аминокислот, которые существенно легче усваиваются и непосредственно идут на синтез собственных белков ребенка [21, 23]. Недоношенные дети начинают получать аминокислоты с первого дня жизни в дозировке 3–4 г/кг массы тела в сут [24, 25]. Это разительно отличается от практики 20–30-летней давности, когда новорожденные не получали аминокислоты в первые 2–3 сут жизни, а если и получали, то в количествах, значительно меньших (0,5–1,0 г/кг в сут). При этом основная нутритивная поддержка приходилась на глюкозу [26].

### Влияние недостаточного потребления белка

Нарушение поступления белка в организм новорожденного может быть изолированным (изокалорический дефицит) или сопровождаться снижением поступления углеводов. Последнее является, по сути, моделью голодания, когда наблюдается усиленный липолиз и протеолиз. В настоящее время такой вариант дефицита потребления белка при использовании современных протоколов нутритивной поддержки почти не встречается. Однако, когда ранее подобные случаи имели место, они приводили к нарушению развития ЦНС [27].

Рассмотрим вариант изокалорического дефицита поступления белков. У грызунов ограничение питания матери по белкам приводит к задержке развития плода и программированию артериальной гипертензии у взрослого потомства [12]. При этом у потомства, развивающегося в таких условиях, наблюдают сокращение числа  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, снижение чувствительности к инсулину [12]. Это также сопровождается нарушением связей в системе гипофиз — гипоталамус — кора надпочечников, что способствует изменению активности ренин-ангиотензиновой системы, концентрации циркулирующих катехоламинов и плотности аднерорецепторов в тканях [12, 28]. Более того, у небеременных крыс изокалорическое ограничение белка в диете приводит к изменению экспрессии генов, связанных с клеточной дифференциацией, транспортом и метаболическими процессами в печени [29]. Эти наблюдения указывают на важность прекоцепционного программирования, доказанного на крысах. Существуют данные, что изокалорическое ограничение поступления белка к матери может повлиять на синтез серина, который также является важным источником поступления метильных групп *in vivo* [29]. Пока не ясно, могут ли новорожденные отвечать подобным образом на ограничение поступления белка.

Успехи в реализации современных клинических подходов к интенсивной терапии недоношенных новорожденных порождают вопрос о том, насколько можно приблизить траекторию изменения роста-весовых показателей недоношенного ребенка к траектории роста плода соответствующего гестационного возраста. Многочисленные исследования показывают, что, несмотря на раннюю и агрессивную энтеральную и парентеральную нутритивную стратегию, цель достижения траектории роста интактного плода пока остается недоступной [30, 31].

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Наряду с большим числом лекарственных препаратов, применяемых в отделении интенсивной терапии и не обладающих программирующим эффектом, существует ряд веществ, в отношении которых это действие либо доказано, либо вероятность существования такого эффекта достаточно высока.

**Витамин А.** Плазменная концентрация ретинола и ретинол-связывающих белков снижена у всех маловесных детей [32, 33]. Более того, это снижение по сравнению со здоровыми доношенными детьми наблюдается еще в течение многих месяцев после выписки из стационара [33, 34]. Эти данные были интерпретированы как доказательство дефицита витамина А у недоношенных новорожденных [33]. Результаты исследований, проведенных как *in vitro*, так и *in vivo* свидетельствуют о важной роли витамина А в процессах дифференциации альвеоцитов, синтезе сурфактантов, роста бронхиального дерева и экспрессии ряда генов, вовлеченных в развитие легких [34]. Более того, результаты клинических исследований позволили предположить, что дефицит витамина А в первые месяцы после рождения был ассоциирован с увеличенным риском развития бронхолегочной дисплазии [34, 35]. Основываясь на этих данных, провели клинические исследования по влиянию включения витамина А в терапию недоношенных детей. Результаты показали, что введение витамина А в протокол лечения недоношенных с первых суток жизни сопровождалось небольшим, но достоверно значимым снижением ранней неонатальной смертности и длительности кислородотерапии [36, 37]. Поскольку эффект был небольшим, то, согласно клиническим рекомендациям, предлагалось назначать по 5000 ЕД витамина А внутримышечно только тем недоношенным, которые находились в группе риска по бронхолегочной дисплазии [38].

Следует отметить, что долговременные программирующие эффекты витамина А не исследованы. Что касается кратковременных эффектов, то было показано отсутствие токсического воздействия. Не отмечено также значимого влияния на смертность и развитие ЦНС к возрасту детей 18–22 мес [37, 39].

Тем не менее, существуют теоретические и клинические работы, прямо указывающие на эпигенетическое воздействие витамина А. В конце 60-х — начале 70-х гг. XX в. в США и Западной Европе был зарегистрирован необычный рост частоты встречаемости пороков сердца и лицевого скелета у детей, матери которых, как потом выяснилось, в I триместре беременности использовали косметический крем от угрей с высоким содержанием витамина А [40]. Характер врожденных дефектов у детей укладывался в клиническую картину генетического синдрома Ди Джорджи [41]. Этот синдром характеризуется наличием пороков сердца (в основном связанных с нарушением сопряжения сердца и сосудов), дефектов лицевого скелета и гипоплазии тимуса [41, 42]. Изучение действия витамина А и ретиноловой кислоты на развитие эмбрионов цыпленка и мыши показало, что эти вещества нарушают миграцию клеток нервного гребешка, ответственных за формирование сердца и сосудов, черепа и вилочковой железы [43]. В настоящее время витамин А считают классическим тератогеном, действующим как эпигенетический фактор [43]. Предполагается, что действие его также реализуется через нарушение метилирования генов [44].

**Глюкокортикоиды.** Эти препараты были и остаются, пожалуй, одними из наиболее широко используемых в перинатальный период. Результаты экспериментов, выполненных на животных моделях, демонстрируют их

программирующий эффект. Так, в экспериментах на крысах было показано, что увеличение поступления к плоду глюкокортикоидов за счет дополнительного их введения матери, либо за счет блокады гидроксистероиддегидрогеназы (плацентарного фермента, разрушающего эти гормоны) ведет к рождению маловесного потомства и последующему развитию у крысят гипергликемии и гипертензии [45, 46]. Более того, этот эффект передавался через 2–3 поколения, что предполагает его эпигенетическую природу [46].

Клиническое использование глюкокортикоидов в основном касается антенатального периода. В настоящее время эти препараты вводят матерям при очевидной угрозе или начавшихся преждевременных родах, преждевременном излитии околоплодных вод с целью ускорения созревания легких и синтеза сурфактанта, а также для профилактики бронхолегочной дисплазии у ребенка [47]. Для этого используют синтетические глюкокортикоиды — бетаметазон и дексаметазон, которые не разрушаются ферментами плаценты и, практически не метаболизируясь, поступают к плоду [48]. В клинических исследованиях не выявили каких-либо кратковременных побочных эффектов этой терапии [48]. Однако у детей в возрасте 14 лет, получавших эти гормоны в антенатальном периоде, было установлено значительное увеличение как систолического, так и диастолического артериального давления [49]. В другой группе молодых людей со средним возрастом 19 лет было отмечено снижение гломерулярной фильтрации [48].

Тем не менее, существуют и противоречащие этим наблюдениям данные, когда в группе людей в возрасте 20–22 лет, получавших в антенатальный период бетаметазон, было зафиксировано систолическое артериальное давление ниже нормы [47]. Катамнестические исследования, проведенные во многих странах мира, не показали каких-либо значительных эффектов антенатального курса глюкокортикоидов на антропометрические показатели, размеры внутренних органов и композицию тела, инсулинрезистентность, липидный профиль и психологические характеристики детей [48, 50].

Проблема неонатального использования глюкокортикоидов достаточно противоречива. С одной стороны, их применение в раннем неонатальном периоде уменьшает длительность искусственной вентиляции [51], с другой — сопряжено с увеличением концентрации глюкозы в крови, замедлением набора веса и увеличением частоты таких клинических осложнений, как некротизирующий энтероколит [52]. Введение дексаметазона новорожденным крысам приводило к гипоплазии легких и легочной гипертензии [52].

**Оксид азота (NO).** NO является одним из центральных эндогенных регуляторов сосудистого тонуса и важной сигнальной молекулой внутриклеточной коммуникации [53]. Это соединение интенсивно используют для лечения легочной гипертензии у доношенных и маловесных детей [53]. Систематические наблюдения и метаанализ подтвердили эффективность использования NO для снижения смертности новорожденных [53]. NO часто применяют при лечении недоношенных детей для предотвращения развития бронхолегочной дисплазии [54, 55]. Оксид азота оказался среди агентов с потенциальным эпигенетическим эффектом, оказывающим свое действие на экспрессию генов через реакцию нитролиза [56]. Эпигенетические эффекты NO были изучены в эксперименте на развивающихся нейронах [57]. Систематического катамнеза, позволяющего выявить долговременное программирующее действие NO, до настоящего времени не представлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая обзор литературы, посвященный теории внутриутробного программирования и влиянию факторов отделения интенсивной терапии на последующее состояние здоровья детей и взрослых, следует сказать о необходимости смены термина «внутриутробное программирование» на более широкий — «перинатальное программирование». Совершенствование современных технологий выхаживания детей с низкой и экстремально низкой массой тела, прогресс акушерской науки позволили сохранить жизнь тем плодам и детям, которые несколько десятков лет тому назад не имели на это ни единого шанса. Однако, как мы теперь понимаем, медицина не гарантировала им здоровье. Более того, феномен перинатального программирования с высокой долей вероят-

ности предполагает возникновение у них в последующей жизни различных соматических заболеваний, а может быть — психических и поведенческих девиаций. Работы ведущих исследовательских групп мира в области программирования свидетельствуют о вероятном существовании т.н. тысячедневного окна возможностей, в которое включен собственно и сам антенатальный период [58]. Это значит, что примерно в течение первых 2 лет жизни ребенка, зная о вероятном развитии программируемой патологии, у нас есть возможность применить лечебные и профилактические мероприятия для ее уменьшения или устранения. Эта информация может быть получена только на основе идентификации и изучения ранних маркеров перинатального программирования, часть из которых известна [9], а другую часть еще предстоит определить.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Eichenwald E.C., Stark A.R. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (9): 1700–1711.
- Fanaroff A.A., Hack M., Walsh M.C. *Semin. Perinatol.* 2003; 27: 281–287.
- Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2006; 4: 8–11.
- Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* 2003; 2: 11–15.
- Hack M. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2009; 30: 460–470.
- Wilson-Costello D., Friedman H., Minich N., Fanaroff A.A., Hack M. *Pediatrics.* 2005; 115: 997–1003.
- Barker D.J., Osmond C. *Lancet* 1986; 1: 1077–1081.
- Gluckman P.D., Hanson M.A., Spencer H.G., Bateson P. *Proc. Royal Soc. Lond. B.* 2005; 272 (6): 671–677.
- Цывьян П.Б., Ковтун О.П. *Успехи физиологических наук.* 2008; 1: 68–75.
- Doyle L.W., Anderson P.J. *Pediatrics.* 2010; 126: 342–351.
- Eriksson J., Forsen T., Tuomilehto J., Osmond C., Barker D. *Hypertension.* 2000; 36: 790–794.
- Warner M.J., Ozanne S.E. *Biochem. J.* 2010; 427: 333–347.
- Simmons R. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005; 16: 390–394.
- Beall M.H., van den Wijngaard J.P., van Gemert M.J., Ross M.G. *Placenta.* 2007; 28 (8–9): 824–832.
- Greenough A. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2009; 14 (6): 339–344.
- Filippi L., Messeri A., Dani C. *Biol. Neonate.* 2004; 85: 210–216.
- Avery S.V. *Biochem. J.* 2011; 434: 201–210.
- Kalhan S.C., Marczewski S.E. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012; 13: 109–119.
- Kalhan S.C., Wilson-Costello D.J. *Developmental. Orig. Health Dis.* 2013; 4: 121–133.
- Symonds M.E., Sebert S.P., Hyatt M.A., Budge H. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009; 5: 604–610.
- Hay W.W., Thureen P. *Pediatr. Neonatol.* 2010; 51: 198–207.
- Ehrenkranz R.A., Younes N., Lemons J.A. *Pediatrics.* 1999; 104: 280–289.
- Hay W.W., Thureen P.J. *J. Pediatr.* 2006; 148: 291–294.
- Jadhav P., Parimi P.S., Kalhan S.C. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2007; 31: 278–283.
- Ibrahim H.M., Jeroudi M.A., Baier R.J., Dhanireddy R., Krouskop R.W. *J. Perinatol.* 2004; 24: 482–486.
- te Braake F.W., van den Akker C.H., Wattimena D.J., Huijmans J.G., van Goudoever J.B. *J. Pediatr.* 2005; 147 (3): 457–461.
- Stephens B.E., Walden R.V., Gargus R.A. *Pediatrics.* 2009; 123: 1337–1343.
- Augustyniak R.A., Singh K., Zeldes D., Singh M., Rossi N.F. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010; 298: 1375–1382.
- Kalhan S.C., Uppal S.O., Moorman J.L. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 5266–5277.
- Embleton N.E., Pang N., Cooke R.J. *Pediatrics.* 2001; 107: 270–273.
- Dinerstein A., Nieto R.M., Solana C.L. *J. Perinatol.* 2006; 26: 436–442.
- Peeples J.M., Carlson S.E., Werkman S.H., Cooke R.J. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 1455–1459.
- Greene H.L., Phillips B.L., Franck L. *Pediatrics.* 1987; 79: 894–900.
- Shenai J.P., Chytil F., Stahlman M.T. *Pediatr. Res.* 1958; 19: 185–188.
- Spears K., Cheney C., Zerzan J. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80: 1589–1594.
- Shenai J.P., Kennedy K.A., Chytil F., Stahlman M.T. *J. Pediatr.* 1987; 111: 269–277.
- Tyson J.E., Wright L.L., Oh W. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1962–1968.
- Darlow B.A., Graham P.J. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2011; 10: CD000501. DOI:10.1002/14651858.CD000501.pub3.
- Ambalavanan N., Tyson J.E., Kennedy K.A. *Pediatrics.* 2005; 115: 249–254.
- Lammer E.J., Chen D.T., Hoar R.M., Agnish N.D., Benke P.J., Braun J.T. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 837–841.
- Goldmuntz E., Emanuel B.S. *Circ. Res.* 1997; 80: 437–443.
- Niederreither K., Dolle P. *Nat. Genet.* 2008; 9: 541–553.
- Vermot J., Niederreither K., Garnier J.M., Chambon P., Dolle P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 1763–1768.
- Csaba G., Kovacs P., Pallinger E. *Horm. Metab. Res.* 2007; 39: 197–201.
- Harris A., Seckl J. *Horm. Behav.* 2011; 59: 279–289.
- Drake A.J., Tang J.I., Nyirenda M.J. *Clin. Sci. (London).* 2007; 113: 219–232.
- Dessens A.B., Haas H.S., Koppe J.G. *Pediatrics.* 2000; 105: 77.
- Finken M.J., Keijzer-Veen M.G., Dekker F.W. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: 442–447.
- Doyle L.W., Ford G.W., Davis N.M., Callanan C. *Clin. Sci. (London).* 2000; 98: 137–142.
- Dalziel S.R., Walker N.K., Parag V. *Lancet.* 2005; 365: 1856–1862.
- Wapner R.J., Sorokin Y., Mele L. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1190–1198.
- Stark A.R., Carlo W.A., Tyson J.E. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 95–101.
- Flier N.N., Barrington K.J. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2006; CD000399.
- Subhedhar N., Dewhurst C. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: 337–341.
- Donohue P.K., Gilmore M.M., Cristofalo E. *Pediatrics.* 2011; 127: 414–422.
- Illi B., Colussi C., Grasselli A. *Pharmacol. Ther.* 2009; 123: 344–352.
- Nott A., Riccio A. *Cell Cycle.* 2009; 8: 725–730.