

Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка

О.П. Ковтун¹, П.Б. Цывьян^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Минздрава России, Екатеринбург, Россия;
²ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Pre-eclampsia in a mother and programming of the child's cardiovascular health

O.P. Kovtun¹, P.B. Tsyvian^{1,2}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;
²Mother and Child Care Research Institute, Yekaterinburg, Russia

Представлен обзор литературы, посвященной проблеме программирования формирования структуры и функции сердечно-сосудистой системы у детей от матерей с преэклампсией. Такие дети имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни. Показано, что в основе развития преэклампсии лежат дисфункция эндотелия, нарушения регуляции иммунных и воспалительных факторов при беременности. Экспериментальные исследования идентифицируют эти факторы как ключевые эпигенетические факторы программирования состояния сердечно-сосудистой системы потомства. Современная концепция внутриутробного программирования, описывающая этот феномен, сфокусирована на трех основных областях исследований: экспериментальных моделях, имитирующих внутриутробную среду при преэклампсии; изучении того, как у человека формируется патологический фенотип под влиянием указанных факторов; эпигенетических исследованиях воздействия преэклампсии на функцию сердечно-сосудистой системы. Обсуждаются перспективы профилактики эпигенетического программирования.

Ключевые слова: потомство, преэклампсия, программирование, сердечно-сосудистая система.

Для цитирования: Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 19–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-19-25

The authors present a review of the literature devoted to the problem of programming the formation of the cardiovascular system structure and function in children born from mothers with preeclampsia. These children are at high risk of developing cardiovascular diseases. Pre-eclampsia is caused by the endothelium dysfunction, deregulation of the immune and inflammatory factors during pregnancy. Experimental studies identify these factors as key epigenetic factors programming the condition of the cardiovascular system of the offspring. The modern concept of intrauterine programming, describing this phenomenon, focuses on three main areas of research: experimental models simulating the intrauterine environment with preeclampsia; research of the pathological phenotype formation under the influence of these factors; epigenetic studies of the influence of preeclampsia on the cardiovascular system functioning. The article discusses the perspectives of epigenetic programming prevention.

Key words: offspring, preeclampsia, programming, cardiovascular system.

For citation: Kovtun O.P., Tsyvian P.B. Pre-eclampsia in a mother and programming of the child's cardiovascular health. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 19–25 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-19-25

Традиционно считается, что клиническая картина преэклампсии полностью исчезает с завершением беременности [1, 2]. Однако в настоящее время показано, что женщины, у которых беременность была осложнена преэклампсией, имеют четырехкратное увеличение риска развития артериальной гипертензии, двукратное — риска возникновения ишемической болезни сердца и инсульта в течение 10–15 лет после беременности [3]. При этом оказалось, что и у детей, рожденных после подобной беременности, также наблюдается двукратное уве-

личение вероятности развития артериальной гипертензии и инсульта в последующей жизни [4, 5]. Особенно важным является сам факт развития организма плода в условиях преэклампсии. Изучение здоровья братьев и сестер, рожденных от матерей, у которых такое состояние наблюдалось не при каждой беременности, показало, что если у женщины данная беременность протекала нормально, то и вероятность возникновения гипертензии у такого ребенка не превышала общепопуляционную [6].

Это наблюдение подтверждает справедливость теории внутриутробного программирования заболеваний, предполагающей участие эпигенетических механизмов в формировании патологии в последующей жизни [7, 8]. Суть этой теории состоит в том, что ограничения питания и роста в ходе внутриутробного развития воздействуют на экспрессию генов плода таким образом, что меняют структуру и функцию некоторых органов (сердца, сосудов, печени, почек, нейроэндокринной системы) и уве-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Ковтун Ольга Петровна — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ректор Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-002-4462-4179

Цывьян Павел Борисович — д.м.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета, вед. науч. сотр. Уральского НИИ охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000-002-8186-6329

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

личивают вероятность возникновения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний после рождения. В период внутриутробного развития эти изменения являются адаптационными и обеспечивают выживание плода в условиях уменьшения питания, однако после рождения (когда приток энергетических субстратов значительно увеличивается) эти же механизмы программируют развитие метаболического синдрома, артериальной гипертензии и коронарных заболеваний [9].

Механизмы возникновения преэклампсии

Нарушение плацентации рассматривается в настоящее время как один из основных факторов, приводящих к преэклампсии [2, 10]. Нормальное развитие плаценты характеризуется инвазией материнских спиральных артерий плодовым цитотрофобластом и трансформацией их в сосуды с большим диаметром и низким сопротивлением, обеспечивающим высокую перфузию плаценты, необходимую для роста плода [11]. Этот процесс получил название сосудистого ремоделирования. При преэклампсии адекватное сосудистое ремоделирование не происходит, таким образом, плацентарный кровоток оказывается снижен не менее чем на 50% по сравнению с кровотоком при нормально развивающейся беременности [11]. Такое уменьшение кровотока приводит к возникновению в плаценте зон ишемии, в которых наблюдается увеличение продукции активных радикалов кислорода и цитокинов, порождающих развитие окислительного стресса и состояния воспаления [11]. Поврежденные ткани плаценты также индуцируют продукцию ряда антиангиогенных соединений, препятствующих синтезу и нормальной работе проангиогенных ростовых факторов, таких как сосудистый эндотелиальный (VEGF) и плацентарный (PlGF) факторы роста [12]. Комплексное взаимодействие указанных факторов способствует возникновению феномена дисфункции эндотелия, определяющего основную симптоматику преэклампсии [12]. Очевидно, что уже в I триместре беременности плод развивается в условиях окислительного стресса, неспецифического воспаления и гипоксии.

Результаты экспериментальных исследований моделей преэклампсии

Эти исследования служат важным источником сведений о патогенезе преэклампсии и ее влиянии на состояние сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного. Следует отметить, что идеальной модели, позволяющей полностью воспроизводить преэклампсию человека у животных, до сих пор не существует, поскольку данное состояние спонтанно развивается только у человека [13, 14]. Для того чтобы воссоздать картину преэклампсии у животного, необходимо реализовать известный у человека

комплекс симптомов: артериальную гипертензию, протеинурию и появление соответствующих биомаркеров дисфункции эндотелия. При этом упомянутые изменения должны быть вторичными по отношению к нарушению процесса инвазии трофобласта [14]. В настоящее время созданы модели на животных, позволяющие воссоздать одну или несколько сторон патогенеза преэклампсии, но далеко не всю комплексную картину. Еще одним ограничением указанных моделей является то, что они были направлены на воспроизведение характерных изменений функции материнского организма, но не учитывали особенности развития потомства. Наиболее полно отвечают этим требованиям модели, в которых не только воссоздается симптоматика патологии, но и возникает синдром задержки роста плода [15]. В качестве патогенетического фактора в этих моделях используются различные виды повреждения, такие как ограничения перфузии матки, общая гипоксия, воздействие антиангиогенных факторов и моделирование системной дисфункции эндотелия.

Ограничение перфузии матки как модель преэклампсии. Наиболее распространенный прием при создании такой модели – уни- или билатеральная механическая окклюзия маточных артерий, способная вызвать увеличение артериального давления у матери. Эта модель хорошо отработана и широко внедрена на целом ряде различных видов экспериментальных животных, начиная от грызунов [14], морских свинок [16], овец [17] до приматов и собак [18, 19]. Более того, на собаках и крысах, помимо гипертензии, удалось воспроизвести протеинурию [19, 20]. В ряде моделей было получено специфическое увеличение продукции антиангиогенных факторов, а именно, sFlt-1 (видоизмененная форма VEGF, обладающая антиангиогенными свойствами) и уменьшение синтеза VEGF и PlGF [21]. При этом оказалось, что не во всех моделях была индуцирована гипертензия новорожденных. Для моделирования повышения артериального давления у потомства крыс ограничение перфузии плаценты должно быть сформировано до 14-го дня беременности [22]. Если подобная манипуляция осуществлялась позже, то, несмотря на задержку развития плода, гипертензия у потомства не развивалась [22]. Это показывает, что для программирования гипертензии потомства ограничение перфузии матки должно происходить на достаточно раннем этапе беременности.

Гипоксия матери как модель преэклампсии. В ряде исследований был поставлен вопрос, насколько собственно гипоксия матери способна вызвать комплекс изменений, напоминающих преэклампсию. В норме при дыхании матери нормоксической смесью, содержащей 21% кислорода, в межворсинчатом пространстве плаценты его концентрация составляет 11% [23]. Перевод мышей в период с 7-го по 17-й день беременности на дыхание воздушной смесью,

содержащей 9,5% кислорода, приводил к возникновению у беременных самок целого комплекса симптомов, напоминающих преэклампсию [24]. Эти симптомы включали гипертензию, протеинурию, задержку развития плода, снижение фильтрационной функции почек самок и увеличение синтеза антиангиогенных факторов [24]. Предполагается, что уровень гипоксии в межворсинчатом пространстве таков, что способен запустить «преэклампсический» каскад реакций, подобный тем, которые развиваются при уменьшении перфузии матки. В этих экспериментах было показано, что меньшая степень гипоксии (11% O₂) или более позднее время ее приложения (начиная с 10-го дня беременности) не вызвали подобных эффектов [24]. В отличие от моделей с ограничением перфузии матки в моделях гипоксии у беременных самок не удалось получить гипертензию у плода [24].

Роль антиангиогенных факторов в развитии преэклампсии. В настоящее время показано, что увеличение концентрации в плазме матери антиангиогенных факторов – важное условие прогрессирования преэклампсии: от гипоперфузии плаценты – к развернутой клинической картине этого процесса с его характерными симптомами [25]. При преэклампсии показано увеличение концентрации sFlt-1 и эндотелина (sEng) [12]. Роль sFlt-1 была отмечена в ходе экспериментов на беременных крысах с моделью преэклампсии, вызванной введением вектора аденовируса, приводящего к экспрессии соответствующего гена и увеличению синтеза данного антиангиогенного фактора [25]. У таких крыс развивались симптомы, характерные для преэклампсии (гипертензия, протеинурия и гломерулярный эндотелиоз) [25]. Подобное воздействие у беременных мышей вызвало несколько другую картину, при которой к гипертензии добавлялись задержка развития плода и тромбоцитопения [26]. У крысят, родившихся от такой беременности, показано стойкое увеличение артериального давления, наиболее выраженное у особей мужского пола [27]. Таким образом, даже при нормальной плацентации и достаточном кровотоке в матке увеличение концентрации антиангиогенных факторов способно не только вызвать у беременных животных симптомы преэклампсии, но и программировать гипертензию у потомства.

Системная дисфункция эндотелия при преэклампсии. Эта модель довольно хорошо изучена и достигается либо системным ингибированием эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*) при введении животному N-нитроаргининметилового эфира или генетическим «нокаутом» гена *eNOS* [13]. Наиболее интересные результаты были получены при исследовании потомства от матерей крыс с «нокаутированным» геном *eNOS* и отцов с обычным геномом. У таких крысят наблюдалось повышение артериального давления в последующей жизни [28].

У потомства от матерей с обычным генотипом и отцов с генетическим нокаутом подобное получить не удалось, что свидетельствует о значении дисфункции эндотелия у матери для программирования гипертензии у потомства [28].

Механизмы долгосрочного программирования нарушений сердечно-сосудистой системы потомства после преэклампсии матери

Структура сосудов. Ключевым в развитии артериальной гипертензии у человека является повышение жесткости стенки артериальных сосудов [29]. Исследования, проведенные на потомстве крыс, полученном в результате использования модели ограничения перфузии матки, показали изменения характеристик кривой «растяжение–напряжение» изолированных препаратов артерий, свидетельствующие о повышении жесткости стенки артериальных сосудов и увеличении содержания в них эластических волокон [22]. Увеличение жесткости стенки аорты продемонстрировано у морских свинок, полученных в такой модели [30]. Аналогичные результаты зарегистрированы при использовании модели ранней гипоксии у матери [31]. Однако в других исследованиях с гипоксической индукцией преэклампсии вместо увеличения жесткости сосудистой стенки были обнаружены признаки отечности, некротического изменения эндотелия и повреждения пролиферативного слоя гладкомышечных клеток стенок сосудов [23]. Такие изменения более характерны для атеросклеротического поражения сосудов, чем для изменения матрикса сосудистой стенки при увеличении его жесткости [23]. Таким образом, возможными механизмами программирования сосудистых изменений у потомства после преэклампсии у матери могут быть процессы как увеличения жесткости, так и повреждения сосудистой стенки.

Структурные изменения сердца. У новорожденных крыс, внутриутробно развивавшихся в условиях гипоксии, показано увеличение отношения размеров сердца к размерам тела [23] при одновременном уменьшении толщины стенки левого желудочка [32]. В этих сердцах выявлено увеличение концентрации белков маркеров апоптоза [33]. Продемонстрировано также увеличение содержания коллагенов I и III типов в миокарде крыс, рожденных от матерей, подвергнутых гипоксии [33]. Кроме того, показаны значительные изменения внеклеточного матрикса миокарда, выразившиеся в уменьшении активности металлопротеиназ [32].

Изменения функции сосудов у потомства. Помимо структурных изменений возможной причиной гипертензии у животных, рожденных после преэклампсии у матери, могут быть функциональные свойства сосудов. У крыс с моделью ограничения перфузии матки показано увеличение амплитуды сокращений препаратов, иссеченных из стенки сосудов, в ответ

на действие фенилэфрина и ухудшение их расслабления под влиянием эндотелиальных вазодилатирующих агентов [22, 34]. У таких крыс 12-месячного возраста отмечено уменьшение реакции вазодилатации при увеличении потока крови [34]. Подобные результаты показаны у потомства крыс с моделью преэклампсии, вызванной генетическим «нокаутом» sFlt-1 [13].

Уменьшение реакции расслабления сосудов в ответ на увеличение потока крови показано и у молодых людей, рожденных преждевременно от матерей с преэклампсией [35]. При этом у подростков, преждевременно рожденных матерями без такой патологии, подобная реакция не отмечена [35]. Снижение ответа эндотелия на увеличение потока крови было также установлено у детей 5–8-летнего возраста и 14-летних подростков, рожденных женщинами с преэклампсией [6].

В экспериментах с ограничением перфузии матки и на животных, рожденных после внутриутробной гипоксии, продемонстрировано уменьшение продукции окиси азота (NO) препаратами сосудов [36]. В качестве механизма снижения синтеза NO предполагается повышение активности циркулирующих антиангиогенных факторов, в частности sEng – растворимого эндоглина [37]. Изучение околоплодных вод женщин с преэклампсией показало увеличение в них концентрации sFlt-1 [38]. У детей, рожденных такими матерями, отмечено увеличение концентрации в плазме sFlt-1 и sEng при одновременном уменьшении концентрации VEGF и PlGF [37]. Это позволило предположить, что именно внутриутробное воздействие антиангиогенных факторов программирует дисфункцию эндотелия. В подтверждение этой гипотезы было показано, что введение sFlt-1 в инкубационную среду блокирует пролиферацию клеток эндотелия и формирование ими микротубул [38].

Эндотелиальные клетки вены пуповины, полученные от пациенток с преэклампсией, реагировали на гипоксию иначе, чем клетки от женщин с физиологической беременностью. Даже в условиях нормоксии эндотелиальные клетки от женщин с патологией формировали в культуре сеть с большим количеством контактов и более короткими тубулами [38]. Обычные клетки такую сеть формируют только при гипоксии. Результаты этих исследований позволяют предположить внутриутробное формирование так называемого гипоксического фенотипа эндотелиальных клеток.

Известно, что, помимо изменений сердечно-сосудистой системы, преэклампсия у матери способна вызывать у потомства значительные метаболические нарушения [39]. В связи с этим симптомы дисфункции эндотелия могут служить своего рода маркерами возможных метаболических изменений. Такая связь дает основания обсуждать вопрос о внутриутробном программировании «кардиометабо-

ческих» заболеваний. При этом не стоит забывать о возможном генетическом компоненте программирования, связанном с полиморфизмом генов, кодирующих *eNOS*, ангиотензинконвертирующий фермент и синтез ангиотензиногена [40]. Наличие таких полиморфизмов делает более вероятным реализацию патологического фенотипа при ограничении питания во внутриутробном периоде. В экспериментах на моделях с *eNOS* «нокаутом» была показана возможность передачи плоду такого патологического фенотипа [40].

Изменения на уровне симпатической нервной системы. Эта система играет ключевую роль в регуляции артериального давления, а повышение ее активности часто сопровождает развитие гипертонии [41]. Инкубация куриных яиц в условиях гипоксии приводила к тому, что у вылупившихся цыплят в плазме крови были повышены уровни адренкортикотропного гормона, адреналина и норадреналина [42]. Подобный результат был получен у ягнят и крысят, матери которых во время беременности находились в состоянии гипоксии [43].

Изменения функции почек. Нарушения в работе почек тоже могут быть причиной развития гипертонии после преэклампсии у матери. У потомства крыс с моделью ограничения перфузии матки показано существенное увеличение артериального давления, связанное с активацией работы ренин-ангиотензиновой системы [44]. При этом билатеральная денервация почек нормализовала давление у таких животных, не влияя на уровень артериального давления в группе контроля [44]. У потомства крыс с ограничением перфузии матки показано также уменьшение числа нефронов в почках и увеличение содержания коллагена в гломерулярном слое [45]. Кроме того, было показано увеличение объема отдельных нефронов и изменение экспрессии VEGF в этих клетках [44]. У таких животных, достигших 18-месячного возраста, продемонстрировано увеличение концентрации креатинина в плазме крови и содержания коллагенов в тканях почек [45].

Изменения иммунологической функции и уровня воспалительных маркеров как следствие преэклампсии. У потомства животных с моделированной преэклампсией показано увеличение продукции про-воспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) [46]. Известно, что нарушения иммунного ответа и стимуляция реакций воспаления играют значительную роль в патогенезе преэклампсии у человека [11]. Было показано, что введение экспериментальным беременным животным активированных T₁-лимфоцитов или инфузия провоспалительных цитокинов вызывают у них появление симптомов, характерных для такой патологии [47]. У детей, рожденных матерями с преэклампсией, продемонстрировано увеличение концентрации в крови пуповины провоспалительного IL-8, рост концентрации клеток

«естественных киллеров», изменение соотношения популяций Т-лимфоцитов [48]. Остается неясным, насколько эти процессы могут быть значимыми в развитии артериальной гипертензии в более старшем возрасте, поскольку существенных изменений в картине системного воспаления, оцененной по концентрации С-реактивного белка у 5–8-летних детей из такой группы, не выявлено [49].

Перспективы эпигенетических исследований программирования сердечно-сосудистого здоровья детей

В настоящее время известно, что эпигенетические воздействия на процессы экспрессии генов играют ведущую роль в механизмах влияния условий внутриутробного развития на вероятность возникновения соматических заболеваний в последующей жизни [4, 6]. Доказано, что эти влияния реализуются через процессы гиперметилирования определенных локусов генов, ответственных за функцию эндотелиальных и других клеток. К числу таких генов относятся *ARID1B*, *CTHRC1* и ряд других [50]. Метилированные участки ДНК, служащие своеобразными маркерами эпигенетической модификации, идентифицированы в плацентарной ткани и клетках пуповинной крови детей от матерей с преэклампсией [51, 52]. У молодых людей 18–25-летнего возраста, рожденных такими матерями, выявлено гиперметилирование вышеуказанных генов и гена *SMOC2*, также связанного с функцией сосудов. Эхокардиографическое обследование этих лиц показало достоверное увеличение систолического давления в правом желудочке сердца, что служит признаком легочной гипертензии [50]. Все идентифицированные гены непосредственно участвуют в ангиогенезе и ремоделировании сосудистой системы. Так, *ARID1B* является важнейшим компонентом гипоксической индукции ряда генов, ассоциированных с функцией эритропоэтина и VEGF [53].

Один из принципиальных вопросов, возникающих при исследовании влияния преэклампсии на состояние сердечно-сосудистой системы новорожденных, остается дискуссионным: все ли варианты преэклампсии одинаково программируют заболевания потомства? Для этого были исследованы уровни метилирования цитозингуаниновых динуклеотидов в клетках образцов плацентарной ткани, лейкоцитах пуповинной крови и эндотелиальных клетках сосудов пуповины новорожденных от матерей с ранней преэклампсией (развившейся между 20-й и 34-й неделями беременности), от матерей с поздней манифестацией патологии (развившейся после 34-й недели) и от женщин с нормально развивающейся беременностью [54]. Оказалось, что наибольшие различия по уровням метилирования (в сторону как гипер-, так и гипометилирования) имелись в клетках детей от матерей с ранней преэклампсией. При этом уровни метилирования тканей от детей матерей с поздней преэклампсией и контрольной группы достоверно не различались [54]. Функциональная аннотация генов, обладающих такими различиями, указывает на окислительный стресс как вероятную причину изменения метилирования [54]. Известно, что окислительный стресс наиболее выражен при развитии ранней преэклампсии, причина которой лежит в нарушении плацентации в результате дефекта инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий матки [11].

Заключение

Таким образом, можно утверждать, что существует каузальная связь между преэклампсией матери и программированием сердечно-сосудистой патологии у потомства. В свете этих выводов усилия, направленные на коррекцию процессов метилирования генов во время внутриутробного развития и в первые два года жизни ребенка, могут быть одним из приоритетных направлений профилактики и раннего лечения детей, рожденных матерями с преэклампсией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году. *Акушерство и гинекология* 2015; 4: 11–17. [Sidorova I.S., Filippov O.S., Nikitina N.A., Guseva E.V. Causes of maternal mortality associated with pre-eclampsia and eclampsia in 2013. *Akusherstvo i ginekologiya (Obstetrics and gynecol)* 2015; 4: 11–17. (in Russ)]
2. Steegers E.A.P., von Dadelszen P., Duvekot J. J. Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376(5): 631–644. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6
3. McDonald S.D., Malinowski A., Zhou Q., Yusuf S., Devereaux P.J. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156(5): 918–930. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.06.042
4. Kajantie E., Eriksson J.G., Osmond C., Thornburg K., Barker D.J.P. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki Birth Cohort Study. *Stroke* 2009; 40(9): 1176–1180. DOI: 10.1161/strokeaha.108.538025
5. Lawlor D.A., Macdonald-Wallis C., Fraser A., Nelson S.M. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur Heart J* 2012; 33(2): 335–345. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr300
6. Jayet P.Y., Rimoldi S.F., Stuber T., Salmon C.S. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation* 2010; 122(3): 488–494. DOI: 10.1161/circulationaha.110.941203
7. Ковтун О.П., Цывян П.Б. Перинатальное программирование артериальной гипертензии у ребенка. *Вестник РАМН* 2013; 6: 34–38. [Kovtun O.P., Tsyvian P.B. Perinatal programming of arterial hypertension in children. *Vestnik RAMN (RAMN Herald)* 2013; 6: 34–38. (in Russ)]

8. *Gluckman P.D., Hanson M.A.* Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004; 56: 311–317. DOI: 10.1203/01.pdr.0000135998.08025.fb
9. *Barker D.J.P., Osmond C., Golding J.* Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298(6673): 564–567. DOI: 10.1136/bmj.298.6673.564
10. *Kanasaki K., Kalluri R.* The biology of preeclampsia. *Kidney Int* 2009; 76(6): 831–837. DOI: 10.1038/ki.2009.284
11. *Redman C.W.G., Sargent I.L.* Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* 2009; 30(1): 38–42. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.11.021
12. *Furuya M., Kurasawa K., Nagahama K., Kawachi K.* Disrupted balance of angiogenic and antiangiogenic signalings in preeclampsia. *J Pregnancy* 2011; 123: 717–722. DOI: 10.1155/2011/123717
13. *Sunderland N., Hennessy A., Makris A.* Animal models of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65(3): 533–541. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00929.x
14. *McCarthy F.P., Kingdom J.C., Kenny L.C., Walsh S.K.* Animal models of preeclampsia: uses and limitations. *Placenta* 2011; 32: 413–419. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.03.010
15. *Vuguin P.M.* Animal models for small for gestational age and fetal programming of adult disease. *Horm Res* 2007; 68(2): 113–123. DOI: 10.1159/000100545
16. *Golden J.G., Hughes H.C., Lang C.M.* Experimental toxemia in the pregnant guinea pig (*Cavia porcellus*). *Lab Anim Sci* 1980; 30: 174–179. DOI: 10.1038/lab.787
17. *Clark K.E., Durnwald M., Austin J.E.* A model for studying chronic reduction in uterine blood flow in pregnant sheep. *Am J Physiol* 1982; 242: H297–H301. DOI: 10.1152/ajpheart.1982.242.2.h297
18. *Cavanagh D., Rao P.S., Tsai C.C., O'Connor T.C.* Experimental toxemia in the pregnant primate. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 75–85. DOI: 10.1016/0002-9378(77)90296-4
19. *Abitbol M.M., Pirani C.L., Ober W.B.* Production of experimental toxemia in the pregnant dog. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 537–548. DOI: 10.1016/0002-9378(76)90169-1
20. *Alexander B.T., Kassab S.E., Miller M.T., Abram S.R., Reckelhoff J.F.* Reduced uterine perfusion pressure during pregnancy in the rat is associated with increases in arterial pressure and changes in renal nitric oxide. *Hypertension* 2001; 37(10): 1191–1195. DOI: 10.1161/01.hyp.37.4.1191
21. *Gilbert J.S., Babcock S.A., Granger J.P.* Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble Fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension* 2007; 50: 1142–1147. DOI: 10.1161/hypertensionaha.107.096594
22. *Mazzuca M.Q., Wlodek M.E., Dragomir N.M., Parkington H.C., Tare M.* Uteroplacental insufficiency programs regional vascular dysfunction and alters arterial stiffness in female offspring. *J Physiol* 2010; 588: 1997–2010. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.187849
23. *Wang Z., Huang Z., Lu G., Lin L., Ferrari M.* Hypoxia during pregnancy in rats leads to early morphological changes of atherosclerosis in adult offspring. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H1321–H1328. DOI: 10.1152/ajpheart.00440.2008
24. *Lai Z., Kalkunte S., Sharma S.* A critical role of interleukin-10 in modulating hypoxia-induced preeclampsia-like disease in mice. *Hypertension* 2011; 57: 505–514. DOI: 10.1161/hypertensionaha.110.163329
25. *Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–658. DOI: 10.1172/jci200317189
26. *Lu F., Longo M., Tamayo E., Maner W.* The effect of overexpression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 396.e1–396.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.12.024
27. *Lu F., Bytautiene E., Tamayo E., Gamble P., Anderson G.D., Hankins G.D. et al.* Gender-specific effect of overexpression of sFlt-1 in pregnant mice on fetal programming of blood pressure in the offspring later in life. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4): 418.e1–418.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.064
28. *Van Vliet B.N., Chafe L.L.* Maternal endothelial nitric oxide synthase genotype influences offspring blood pressure and activity in mice. *Hypertension* 2007; 49: 556–562. DOI: 10.1161/01.hyp.0000257876.87284.3c
29. *Mitchell G.F., Conlin P.R., Dunlap M.E., Lacourc Y.* Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 105–111. DOI: 10.1161/hypertensionaha.107.099721
30. *Briscoe T.A., Rehn A.E., Dieni S., Duncan J.R., Wlodek M.E.* Cardiovascular and renal disease in the adolescent guinea pig after chronic placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(6): 847–855. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.050
31. *Herrera E.A., Camm E.J., Cross C.M., Mullender J.L., Wooding F.B., Giussani D.A.* Morphological and functional alterations in the aorta of the chronically hypoxic fetal rat. *J Vasc Res* 2011; 49: 50–58. DOI: 10.1159/000330666
32. *Tong W., Xue Q., Li Y., Zhang L.* Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H2113–H2122. DOI: 10.1152/ajpheart.00356.2011
33. *Bae S., Xiao Y., Li G., Casiano C.A., Zhang L.* Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H983–H990. DOI: 10.1152/ajpheart.00005.2003
34. *Payne J.A., Alexander B.T., Khalil R.A.* Decreased endothelium-dependent NO-cGMP vascular relaxation and hypertension in growth-restricted rats on a high-salt diet. *Hypertension* 2004; 43: 420–427. DOI: 10.1161/01.hyp.0000111832.47667.13
35. *Lazdam M., de la Horra A., Pitcher A., Mannie Z., Diesch J., Trevitt C.* Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive pregnancy: is endothelial dysfunction the underlying vascular mechanism? *Hypertension* 2010; 56(2): 159–165. DOI: 10.1161/hypertensionaha.110.150235
36. *Morton J.S., Rueda-Clausen C.F., Davidge S.T.* Mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in male and female, young and aged offspring born growth restricted. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R930–R938. DOI: 10.1152/ajpregu.00641.2009
37. *Tsao P.N., Wei S.C., Su Y.N., Chou H.C., Chen C.Y.* Excess soluble fms-like tyrosine kinase 1 and low platelet counts in premature neonates of preeclamptic mothers. *Pediatrics* 2005; 116(3): 468–472. DOI: 10.1542/peds.2004-2240
38. *Staff A.C., Braekke K., Harsem N.K., Lyberg T., Holthe M.R.* Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 12: 33–39. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.015
39. *Davis E.F., Lazdam M., Lewandowski A.J., Worton S.A., Kelly B.A., Kenworthy Y. et al.* Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics* 2012; 129(6): e1552–1561. DOI: 10.1542/peds.2011-3093
40. *Medica I., Kastrin A., Peterlin B.* Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131: 115–126. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.10.005

41. Hart E., Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 237–243. DOI: 10.1007/s11906-011-0191-1
42. Salinas C.E., Villena M., Blanco C.E., Giussani D.A. Adrenocortical suppression in highland chick embryos is restored during incubation at sea level. *High Alt Med Biol* 2011; 12: 79–87. DOI: 10.1089/ham.2010.1040
43. Myers D.A., Hyatt K., Mlynarczyk M., Bird I.M., Ducusy C.A. Long-term hypoxia represses the expression of key genes regulating cortisol biosynthesis in the near-term ovine fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R1707–R1714. DOI: 10.1152/ajpregu.00343.2005
44. Alexander B.T., Hendon A.E., Ferril G., Dwyer T.M. Renal denervation abolishes hypertension in low-birth-weight offspring from pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension* 2005; 45: 754–758. DOI: 10.1161/01.hyp.0000153319.20340.2a
45. Moritz K.M., Mazzuca M.Q., Siebel A.L., Mibus A., Arena D. Uteroplacental insufficiency causes a nephron deficit, modest renal insufficiency but no hypertension with ageing in female rats. *J Physiol* 2009; 587(10): 2635–2646. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.170407
46. Friedmann E., Hauben E., Maylandt K., Schleeper S., Vreugde S., Lichtenthaler S.F. et al. SPPL2a and SPPL2b promote intramembrane proteolysis of TNF α in activated dendritic cells to trigger IL-12 production. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 843–848. DOI: 10.1038/ncb1440
47. LaMarca B.B.D., Bennett W.A., Alexander B.T., Cockrell K., Granger J.P. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat. *Hypertension* 2005; 46: 1022–1025. DOI: 10.1161/01.hyp.0000175476.26719.36
48. Laskowska M., Laskowska K., Leszczynska-Gorzela B., Oleszczuk J. Comparative analysis of the maternal and umbilical interleukin-8 levels in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia with intrauterine normal growth and intrauterine growth retardation. *J Matern Fetal Neonat Med* 2007; 20: 527–532. DOI: 10.1080/14767050701412719
49. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B., Troisi R., Fugelseth D., Staff A. C. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension* 2011; 58: 63–69. DOI: 10.1161/hypertensionaha.111.172387
50. Julian C.G., Pedersen B.S., Salmon C.S., Yang I.Y., Gonzales M., Vargas E. et al. Unique DNA methylation patterns in offspring of hypertensive pregnancy. *Clin Trans Sci* 2015; 8: 740–745. DOI: 10.1111/cts.12346
51. Blair J.D., Yuen R.K., Lim B.K., McFadden D.E., vonDadelszen P., Robinson W.P. Widespread DNA hypomethylation at gene enhancer regions in placentas associated with early-onset pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2013; 19(10): 697–708. DOI: 10.1093/molehr/gat044
52. Ching T., Ha J., Song M.A., Tiirikainen M., Molnar J., Berry M.J. Genomescale hypomethylation in the cord blood DNAs associated with early onset preeclampsia. *Clin Epigenet* 2015; 7(1): 21–27. DOI: 10.1186/s13148-015-0052-x
53. Sena J.A., Wang L., Hu C.J. BRG1 and BRM chromatin remodeling complexes regulate the hypoxia response by acting as coactivators for a subset of hypoxia-inducible transcription factor target genes. *Mol Cell Biol* 2013; 33(19): 3849–3863. DOI: 10.1128/mcb.00731-13
54. Herzog E.M., Eggink A.J., Willemsen S.P., Steegers-Theunissen R.P.M. Early- and late-onset preeclampsia and the tissue specific epigenome of the placenta and newborn. *Placenta* 2017; 58: 122–132. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.08.070

Поступила: 18.03.19

Received on: 2019.03.18

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.