



Ковтун О.П., Цывьян П.Б.

**ПЕРИНАТАЛЬНОЕ
ПРОГРАММИРОВАНИЕ
ЗДОРОВЬЯ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА:
ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБОУ ВО УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

О. П. Ковтун, П. Б. Цывьян

**ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ
ЗДОРОВЬЯ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА:
ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ**

Учебное пособие

Екатеринбург
2021

УДК 618.33:616-053.3:575.21
ББК 57.161.1+57.30+28.04
К56

К56 Ковтун, О. П. Перинатальное программирование здоровья и неинфекционных заболеваний человека : от теории к практике. Учебное пособие. / О. П. Ковтун, П. Б. Цывьян. – Екатеринбург : УГМУ, 2021. – 86 с.

Эпидемиологические и экспериментальные исследования показывают, что уменьшение питания и гипоксия плода в ходе внутриутробного развития способны увеличивать риск возникновения у такого человека в последующей жизни патологии (артериальная гипертензия, метаболический синдром).

Этот феномен получил название внутриутробного программирования, важным механизмом которого является фенотипическая пластичность. На считывание генетической информации и формирование фенотипа могут оказывать влияние факторы, формально не относящиеся к транскрипции ДНК, называемые эпигенетическими. Наиболее известный и изученный механизм эпигенетического репрограммирования представлен метилированием ДНК, которое является так же инструментом генетического программирования в ходе нормального развития.

Обсуждаются временные рамки, направленность фенотипической пластичности, феномен предсказующего адаптивного ответа, его физиологический и патологический варианты. Особое внимание уделено акушерской патологии и преждевременному рождению ребенка как наиболее значимым причинам внутриутробного программирования. Обсуждаются подходы к диагностике и ранней профилактике патологии, возникшей в результате программирования.

УДК 618.33:616-053.3:575.21
ББК 57.161.1+57.30+28.04

© О. П. Ковтун, П. Б. Цывьян, 2021

© ФГБОУ ВО Уральский государственный
медицинский университет, 2021

Содержание

| | |
|----------------------------------------------------------|----|
| Введение | 4 |
| К истории научного направления | 7 |
| Роль повышенного питания матери | 14 |
| Индивидуальное и популяционное развитие: | |
| роль наследования..... | 16 |
| Направленность фенотипической пластичности | 19 |
| Временные рамки ответов динамики | |
| развития на изменения среды | 21 |
| Механизмы эпигенетической вариабельности | 23 |
| Предсказующий адаптивный ответ | 25 |
| Трансгенерационные эффекты..... | 27 |
| Физиологические адаптивные механизмы | |
| внутриутробного программирования | 29 |
| Патофизиологические (неадаптивные) пути | |
| программирования | 37 |
| Эволюционные последствия внутриутробного | |
| программирования..... | 42 |
| Технологические, социальные и биологические | |
| проблемы XXI века..... | 44 |
| Воздействие стресса в раннем неонатальном периоде | |
| на недоношенного ребенка как фактор перинатального | |
| программирования..... | 45 |
| Воздействие стрессовых факторов преждевременного | |
| рождения на развивающийся мозг | 47 |
| Влияние неонатального стресса..... | 48 |
| Медиаторы стресса и изменения структуры | |
| и функции мозга..... | 50 |
| Изменения эндокринной и вегетативной нервной систем..... | 51 |
| Изменения экспрессии генов..... | 52 |
| Значение контакта с матерью..... | 53 |
| Заключение..... | 54 |
| Литература..... | 56 |

ВВЕДЕНИЕ

В 1988 году в мировой литературе появились первые работы, демонстрирующие связь между вероятностью развития гипертонии и ишемической болезни сердца с ростом и весом человека при рождении [1, 2]. На основе большого эпидемиологического исследования, охватывающего 5654 мужчин, родившихся в 1911–1930 годах в Хертфордшире (Англия), было показано, что низкая масса тела при рождении коррелирует с увеличением вероятности развития гипертонии и коронарных заболеваний [2]. Затем эти результаты были подтверждены исследованием заболеваемости людей, рожденных в Хельсинки в 1934–1944 годах. Оказалось, что у мужчин и женщин, рожденных с весом менее 3000г, гипертензия выявлялась в 20,2% случаев, а у родившихся с весом более 4000 г – только в 12,3% [3].

В дальнейшем список патологии, ассоциированной с особенностями развития плода и новорожденного, был дополнен так называемым «метаболическим синдромом», включающим ожирение, инсулин- резистентность, диабет 2-го типа и дислипидемию [4].

Эти исследования легли в основу теории внутриутробного или плодового (а теперь и перинатального) «программирования», которая предполагает, что ограничения питания и роста плода в ходе внутриутробного развития и/или преждевременное рождение воздействуют на экспрессию генов клеток плода таким образом, что меняют структуру и функцию некоторых органов (печени, почек, нейроэндокринной системы) и увеличивают вероятность развития упомянутых заболеваний в последующей жизни. 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, гипертонии и коронарных заболеваний [5].

Конечно, масса при рождении является весьма грубым ориентиром, поскольку только приблизительно отражает взаимодействие между особенностями внутриутробной среды обитания плода и экспрессией его генов. Более того, было показано, что в ходе развития в утробе матери воздействие ограничений питания в определенные временные промежутки может повлиять на состояние здоровья после рождения без значительного изменения веса при рождении [6].

Настоящая монография сконцентрирована на понимании физиологических и патофизиологических механизмов того, как влияние условий перинатального развития определяет риск возникновения неинфекционных заболеваний в последующей жизни. Большое внимание в работе уделяется влиянию преждевременного рождения на эти риски и физиологически обоснованным подходам к выхаживанию и профилактике заболеваемости у недоношенных детей. Эти вопросы стали в XXI веке не только предметом биологических и медицинских исследований, но и значительных эпидемиологических проектов [7, 8].

Одна из целей работы – попытка оценить насколько механизмы адаптации растущего организма представляют процессы физиологической пластичности и как в последующей жизни эти же механизмы становятся частью патогенеза заболевания. Еще один вопрос, который ставится этой работой – насколько идеи и концепции, полученные в результате экспериментальных исследований, могут быть перенесены в клиническую практику.

Работа ориентирована на понимание того, как факторы внешней среды, действующие через организм матери, влияют на процессы раннего развития человека и увеличи-

вают риск возникновения заболеваний в последующей жизни. Эта область биомедицинской науки затрагивает также вопросы общественного здоровья и в настоящее время она известна в мире как концепция «программирования состояния здоровья и заболеваний, связанных с процессом развития» [3]. В основу ее положены не только результаты исследований на экспериментальных животных, но и большое количество эпидемиологических и клинических проектов. Очевидно, что эта концепция непосредственно примыкает к эволюционной биологии.

Основной фокус монографии сосредоточен на патофизиологических механизмах того, как нарушения внутриутробного развития запускают механизмы возникновения заболеваний в последующей жизни. Концепция программирования позволяет более полно представить эпидемиологию диабета второго типа, сердечно-сосудистых и неинфекционных заболеваний. Вклад такой патологии в общие показатели заболеваемости и смертности возрастает в результате увеличения продолжительности жизни населения и распространения западных стандартов питания во многих странах мира. Увеличение калорийности потребляемой пищи и уменьшение физической активности приводят к распространению ожирения среди женщин и мужчин трудоспособного возраста, что является также одним из программируемых факторов риска снижения продолжительности жизни человека [6].

К ИСТОРИИ НАУЧНОГО НАПРАВЛЕНИЯ

Идея о том, что условия существования в чреве матери могут определять здоровье человека в будущей жизни, не нова и известна со времен Гиппократов. В начале XX века Зигмунд Фрейд отметил большое значение ранних этапов жизни в своей теории психосексуального развития и даже предполагал, что определенные этапы внутриутробного развития могут повлиять на ментальные характеристики взрослого человека [9]. В 30-х годах была отмечена связь между плохими условиями постнатального развития и смертностью в молодом возрасте [10]. Позже было установлено, что даже если условия существования ребенка улучшились в первые годы его жизни, то ограничения питания в постнатальном периоде не проходили бесследно, что выражалось в увеличении частоты сердечно-сосудистой заболеваемости у взрослого [11].

Впервые термин «программирование» предложил профессор Дорнье из Берлинского университета (ГДР) в 1969 году. Он и его группа, вероятно в каком-то роде продолжая идеи Фрейда, развивали представление о том, что гормональные воздействия во внутриутробном периоде могут определять сексуальное поведение в последующей жизни [12, 13]. Попытки установить каузальную связь между гормональными влияниями на плод и гомосексуальностью взрослого подвергались обоснованной критике [14].

В своих последующих работах эта группа сфокусировалась на других последствиях внутриутробных гормональных воздействий и предположила программирование ожирения, атеросклероза и диабета [14].

Впоследствии определение «программирование» было использовано другими исследователями [15] (370). При этом смысл этого феномена был расширен и под ним стали понимать не только гормональные влияния, но и огра-

ничество питания, а также любые факторы, воздействующие на нормальный ход экспрессии генов и динамику развития [16, 17].

Таким образом, «теория внутриутробного программирования» в настоящее время уже прочно связана с именем профессора Дэвида Баркера, работами его учеников и последователей. Открытие феномена «фенотипической пластичности» придало несколько иной смысл этой теории, отличающей ее от компьютерного программирования. То «программирование», о котором мы будем говорить в настоящей работе, не есть жесткий план, заданный в начале процесса и полностью определяющий его результат (подобно баллистическому расчету, когда заданные в начале запуска ракеты параметры с высокой вероятностью определяют траекторию полета и координаты цели). Внутриутробное программирование – это высокочувствительный динамический процесс, когда условия развития могут не только влиять на его траекторию, но иногда и менять ее направление [18].

В последнее время многие исследователи предпочитают заменять термин «программирование» на термин «кондиционирование», имеющий более широкий смысл и предполагающий вариативность результата [19, 20].

Экспериментальные исследования, проведенные в 70-х годах прошлого века, впервые показали, что изменения питания беременных крыс имели значительные метаболические последствия для потомства [21]. В 1980 году Хиггинс с сотрудниками обнаружили связь такого тяжелого осложнения беременности как преэклампсия с уровнем артериального давления потомства по мере достижения этими детьми подросткового возраста [22]. С возрастом связь между проявлениями преэклампсии (артериальной гипертензией, протеинурией) и артериальным давлением этих молодых людей становилась все более выраженной. Этот

эффект проявлялся в большей степени у мальчиков [22]. В дальнейшем гендерная зависимость была подтверждена и другими исследователями [23].

Начиная с 1986г. появилась серия эпидемиологических исследований профессора Баркера и его коллег, продемонстрировавших достоверную связь между массой тела при рождении, весом в один год жизни и вероятностью развития в последующей жизни артериальной гипертензии, диабета второго типа и инсульта [24–28]. Эта работа была проведена на основе документов, хранившихся в архивах графства Хертфордшир (Англия). Исследование стало возможным благодаря тому, что в 1911 году в этом графстве был принят локальный закон, обязывающий всех акушерок, принимавших роды (независимо от того в госпитале или на дому), регистрировать вес и рост младенца в специальном журнале. В этот же журнал заносились результаты патронажного наблюдения и антропометрические данные ребенка к году. Затем все журналы сдавались в архив. Поскольку значительная часть населения этого района Англии прожила в нем всю жизнь, то их медицинские документы тоже хранились в архиве. Группе Дэвида Баркера удалось поднять и обработать эти данные в 80-х годах прошлого века. Группа показала, что люди, рожденные в начале XX века в областях Англии с низким экономическим развитием, высоким уровнем бедности и перинатальной смертности имели большой риск (иногда двукратный) развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета второго типа. Этот риск оставался высоким даже в том случае, если впоследствии семья становилась экономически благополучной. Такие наблюдения противоречили сложившемуся в то время мнению, что риск сердечно-сосудистых заболеваний формируется в основном факторами окружающей среды и привычками взрослого человека (курение, пищевое поведение). В то же время, в 80-е годы были проведены исследования, ставящие под сомне-

ние связь между массой тела при рождении и уровнем артериального давления в последующей жизни [29]. С другой стороны, в ряде работ была показана более сильная корреляция между массой тела при рождении с клиническим диагнозом артериальной гипертензии, чем просто с уровнем артериального давления [30, 31].

Дальнейшие исследования показали, что такой показатель как масса тела при рождении является весьма грубым индикатором, зависящим от многих факторов. В частности, относительно недавно было показано существование механизма материнского организма, ограничивающего рост плода с тем, чтобы он мог соответствовать размерам родового канала матери. Очевидно, что у женщин, обладающих небольшим ростом и, соответственно, размерами таза, должен существовать такой механизм. Было показано, что вероятно этот же механизм лежит в основе феномена, когда у первородящих женщин, особенно молодых, первый ребенок обычно имеет меньшую массу тела, чем последующие.

Таким образом, в ранних работах Баркера и его коллег была показана связь между низкой массой тела при рождении и вероятностью развития неинфекционных заболеваний. Эта связь хорошо прослеживается для людей, рожденных в первые двадцать лет XX века, когда ожирение матерей, гестационный диабет и макросомия плодов не были частыми [4]. Точно также и выживаемость недоношенных детей с низкой массой тела была не велика. По мере того, как в исследования стали включать более молодые когорты населения, эта зависимость стала более комплексной, и оказалось, что дети, рожденные с массой тела, превышающей нормативную, также были подвержены более высокому риску развития неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте [6].

Особую страницу в эпидемиологические исследования внутриутробного программирования внесла Вторая ми-

ровая война и, в частности, эпизод, известный под названием «Голландская голодная зима». Сознавая неминуемое поражение в войне, немецкое командование распорядилось вывезти основные запасы продовольствия из Голландии в Германию осенью 1944 года. Люди, находившиеся в период с ноября 1944 по май 1945 г. внутриутробно во второй половине гестации, к 50 годам жизни, как правило, имели низкую толерантность к глюкозе и высокий процент диабета второго типа, по сравнению с людьми, не подвергавшимися внутриутробно ограничениям питания [32]. Результаты этой работы были подтверждены в другом, более позднем эпидемиологическом исследовании, проведенном при изучении последствий гражданской войны в Нигерии (1967–1970 гг.) [33]. Подобные результаты были получены в исследованиях последствий голода, связанного с культурной революцией в Китае (1959–1961 гг.). В этой работе удалось показать, что для людей, матери которых подверглись голоданию в первом триместре беременности, риск развития артериальной гипертензии увеличивался в 1,36 раза, а для людей, которые имели недостаток питания как внутриутробно, так и в первые два года жизни, этот риск увеличивался в 1,83 раза [34]. Конечно, полностью связать увеличение риска развития неинфекционных заболеваний с уменьшением питания матери нельзя, поскольку во время подобных конфликтов население испытывает не только голод, но и стресс, влияние которого на плод в настоящее время также доказано.

Несмотря на большое количество данных о влиянии условий внутриутробного существования на вероятность развития заболеваний во взрослой жизни показан также значительный вклад генетических механизмов в формирование кардиометаболической патологии. Группой, возглавляемой профессором Нилом, было высказано предположение о существовании так называемого «экономного генотипа» [35]. Это предположение было высказано в результате анализа

эпидемиологического исследования американских индейцев племени Пима [35]. Местом традиционного обитания этого племени были засушливые области штатов Нью-Мексико и Аризона. Это регион рискованного земледелия и индейцы племени Пима в прошлом нередко переживали периоды голода и значительных ограничений пищевого рациона. В середине XX века, с переходом на более традиционный для США, богатый углеводами тип питания, у значительной доли представителей этого племени было показано снижение толерантности к углеводам и высокий процент диабета второго типа. Концепция Нила предполагает, что в течение длительного естественного отбора в племени Пима произошла селекция с преобладанием среди его членов носителей этого экономного генотипа, обеспечивающего выживание потомства на фоне бедного по калорийности питания беременных женщин. Относительно быстрый переход на нормальную, для остальных групп населения, диету привел к развитию метаболического синдрома у носителей этого генотипа [35].

Результаты, подтверждающие гипотезу «экономного генотипа», были получены при исследовании городского и сельского населения одного из штатов Индии. Для этого штата была исторически характерна относительная экономическая отсталость и сниженный по калорийности рацион питания населения, что выражалось в том, что средняя масса новорожденных детей была примерно на 350г. меньше среднеевропейских показателей. В 50–60-х годах XX века экономическое благосостояние этого региона стало улучшаться, затронув вначале городское население. В течение последующих трех десятилетий оказалось, что средняя масса новорожденных в городах стала увеличиваться, а в сельской местности осталась прежней. При этом процент метаболических нарушений и диабета в городах стал значимо выше,

чем на селе [36]. Эти результаты были также интерпретированы в свете гипотезы об «экономном генотипе» [36].

К настоящему времени проведено несколько масштабных исследований по проверке гипотезы внутриутробного программирования. При этом была показана связь с массой тела при рождении не только с кардиометаболическими заболеваниями, но и повышенной вероятностью развития остеопороза [37], бронхиальной астмы и атопического дерматита [38], шизофрении [39] и с некоторыми формами рака молочной железы [40]. Ряд исследований показали связь шизофрении именно с голодом, вызванным военными конфликтами, что указывает на вероятное участие стресса матери в программировании этого заболевания [41, 42].

РОЛЬ ПОВЫШЕННОГО ПИТАНИЯ МАТЕРИ

Если в начале исследований по программированию основное внимание было сконцентрировано на последствиях ограничения питания матери и плода, приводящих к малой массе тела при рождении, то в последние десятилетия оно было обращено на последствия перинатального сверхнормативного увеличения питания [43, 44]. Так, исследования, проведенные в скандинавских странах [45] (188) и США [46] показали, что вероятность развития артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от массы тела при рождении демонстрирует зависимость, напоминающую латинскую букву U. Сейчас доказанной является связь между ожирением, диабетом матери и вероятностью возникновения кардиометаболических заболеваний и АГ у потомства [47,48]. Следует отметить, что показана достоверная корреляция между ожирением матери и возникновением у нее такой акушерской патологии, сопровождающейся плацентарной недостаточностью, как преэклампсия и гестационный диабет [49,50]. При этом, дети таких матерей впоследствии демонстрируют ожирение, чаще страдают от бронхиальной астмы и атопического дерматита [51,52]. Доказана достоверная корреляция вероятности развития такой патологии к 4 годам жизни ребенка с индексом массы тела матери в диапазоне значений этого индекса от 20 до 40 кг/м² [50].

Еще одно обстоятельство, способствующее более широкому распространению ожирения среди молодых людей – использование молочных смесей и добавок, обладающих часто калорийностью большей, чем грудное молоко [53, 54].

Что такое фенотипическая пластичность?

Концепция фенотипической пластичности базируется на понимании того, что фенотип и генотип не находятся в жесткой зависимости и фенотипические свойства индивидуума могут меняться и постоянно находятся под влиянием

условий развития [55,56]. Такие влияния показаны на примере монозиготных двоен [57].

Эти фенотипические вариации на самом деле являются адаптационными преимуществами, играющими большую роль в эволюции и естественном отборе [58, 59]. При этом важно понимать, что до определенного уровня интенсивности эти влияния вызывают адаптационные изменения, а при превышении такого уровня эти же влияния индуцируют деструктивные изменения, которые можно расценивать как тератогенные [60, 61]. В качестве примера такого тератогенного действия можно привести введение высоких концентраций витамина А на определенном этапе развития эмбриона. Показано, что витамин А и его производное – ретиноловая кислота – способны влиять на клетки так называемого нервного гребешка (neural crest), которые в свою очередь играют важную роль в формировании лицевого скелета, вилочковой железы и регулируют сопряжение камер сердца с крупными сосудами [62]. Примерно также можно рассматривать влияние глюкозы. Если умеренная гипергликемия меняет скорость роста плода и обладает определенным адаптационным влиянием, то выраженная гипергликемия способна нарушить развитие сердца и привести к его врожденным аномалиям [63].

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ И ПОПУЛЯЦИОННОЕ РАЗВИТИЕ: РОЛЬ НАСЛЕДОВАНИЯ

При переходе от индивидуального развития к изменениям в популяции, представление о возможности изменения фенотипа становится важным, поскольку является принципиальным условием Дарвиновского естественного отбора. Относительно быстро стало ясно, что вариации большинства характеристик организма не всегда следуют законам Менделя, а являются также результатом более сложных влияний окружающей среды [64].

Естественный отбор оперирует в рамках фенотипа, а не генотипа, но генотип меняется в последнюю очередь в ходе эволюции. Диапазон различных фенотипов, которые могут возникнуть при данном генотипе в конкретных внешних условиях, принято расценивать как нормальную адаптационную реакцию [65].

Важно понимать, что наследование, как процесс передачи определенных свойств от поколения к поколению, является более широкой концепцией, чем просто генетическое наследование. Традиционная популяционная генетика предполагает независимый вклад в наследование генетических и средовых факторов. При этом мерой наследования является оценка того, как вариации конкретной черты фенотипа соотносятся с генетически рассчитанными вариациями [66]. Продемонстрировано, что оцененное таким образом наследование существенно зависит от условий среды обитания [67]. Например, рост обладает относительно низкой степенью наследования в популяциях, где питание детей может быть ограничено, что приводит к сдерживанию роста у групп, получающих питание с низким содержанием белка [67]. Если генетическая детерминанта в наследовании относительно низка, тогда классическая модель отбора обладает небольшими предсказуемыми возможностями в отноше-

нии эволюции фенотипа. Эти аргументы приводят к выводу о том, что сами по себе процессы фенотипической пластичности могут быть предметом эволюции, поскольку в конечном итоге способны привести к преимуществам в ходе селекции [68, 69]. Таким образом, в определенных условиях пластические изменения фенотипа могут быть генотипически ассимилированы (зафиксированы) и включены в эволюционный процесс [56, 68].

В течение столетия считалось, что существуют только две формы наследования: генетическая и культурная. Однако исследования последних лет позволяют говорить еще об одной форме – эпигенетической, когда эффекты окружающей среды реализуются через влияние на родителей (как на мать, так и на отца). Это тип непрямого эпигенетического воздействия, при котором условия развития в материнском организме индуцируют эпигенетические изменения у потомства, которые, в свою очередь, могут воспроизводить материнский фенотип, способный передать эти эффекты на второе поколение. В этом смысле хорошим примером может служить гестационный диабет, в отношении которого доказан не только генетический компонент предрасположенности (генный полиморфизм), но и эпигенетическая составляющая [6].

В настоящее время большое значение в реализации эпигенетических эффектов придается кишечной микробиоте и ее потенциальной способности передавать свои особенности через поколения. Так, у мышей, выращенных на рационах, в состав которых входили продукты, лишенные микробных загрязнений, было невозможно вызвать ожирение, индуцированное высококалорийной диетой [70]. Известно различие микробиоты у детей, которые питались грудным молоком и молочными смесями [71]. Показано, что полноценное вскармливание грудным молоком ассоциировано с меньшим риском ожирения в последующей жизни

[71]. Более того, получены данные о различных типах колонизации кишечника детей в зависимости от способа родоразрешения (оперативные роды или через естественные родовые пути) [72]. Показано, что у детей, рожденных при помощи операции кесарева сечения был более высокий риск развития диабета как первого, так и второго типов, а также аллергических дерматитов [73]. Конечно, связать эти результаты только с различной микробиотой достаточно сложно, поскольку невозможно исключить влияние коморбидности матери в случае оперативного родоразрешения.

НАПРАВЛЕННОСТЬ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

Существует множество процессов, связанных с развитием, работающих на разных уровнях организма и определяющих фенотипические вариации. В то же время есть механизмы, ограничивающие эти вариации и ориентирующие фенотипическую пластичность в определенном направлении. Взаимодействие между ними порождает интегральный механизм, обеспечивающий оптимальную адаптацию фенотипа к новым условиям в будущем [68].

Отмечены два важных обстоятельства, определяющие как эти механизмы (усиливающие и ограничивающие вариации фенотипа) взаимодействуют друг с другом для достижения оптимального результата.

Во-первых – это траектория программы развития, направленная на то, чтобы организм с фенотипическими чертами, в отношении которых подтверждена эволюционная целесообразность, воспроизводит их в следующем поколении.

Во-вторых – это способность отвечать в определенных нормальных рамках фенотипической пластичности на изменения окружающей среды. Как первое, так и второе обстоятельства собирают воедино все полученные преимущества физического состояния организма и обеспечивают их сохранение в процессе эволюции. Эти физические преимущества организма должны проявляться в оптимальной способности к выживанию, в меняющихся условиях окружающей среды и достаточной репродуктивной способности, обеспечивающей перенос положительных качеств потомству. При этом те эпигенетические вариации, которые сопровождаются снижением функциональных свойств организма, ведут к снижению выживаемости эмбриона и плода.

В 1965 году Уайт предложил термин «внутренняя селекция» для объяснения того, как неблагоприятные эффекты, возникшие на ранних этапах развития эмбриона, могут привести даже к летальному исходу плода и новорожденного [74]. В качестве примера можно привести известные факты повышенной летальности эмбрионов цыпленка и плодов мыши после действия ретиноловой кислоты на ранних этапах эмбрионального развития [6]. Ретиноловая кислота эпигенетически индуцировала структурные аномалии сопряжения сердца и крупных сосудов. При этом сократительная способность такого миокарда была снижена, что и вызывало высокую антенатальную смертность [6].

ВРЕМЕННЫЕ РАМКИ ОТВЕТОВ ДИНАМИКИ РАЗВИТИЯ НА ИЗМЕНЕНИЯ СРЕДЫ

Наиболее быстрый ответ взрослого организма на изменение внешнего окружения – это реакция системы гомеостаза, направленная на восстановление постоянства внутренней среды организма. Эта реакция происходит во временной шкале от нескольких секунд до часов и представлена изменениями метаболизма, межклеточного взаимодействия и нейроэндокринных ответов. На другом конце временной шкалы находится естественный отбор, приводящий к модификации генотипа в ответ на длительное изменение среды обитания и реализующийся на протяжении нескольких поколений и, возможно, сотен лет.

Фенотипическая пластичность, связанная с развитием, занимает промежуточное положение между этими ответами. Она позволяет организму модифицировать свой фенотип с тем, чтобы наилучшим образом соответствовать ожидаемым изменениям во внешнем мире. Этот адаптивный ответ может распространяться на одно – два поколения и не приводит к изменению генотипа в том случае, если ухудшения условий существования во внешнем мире не являются постоянными [75].

Фенотипическая пластичность всегда реализуется через материнский организм, который передает сигнал об условиях существования во внешней среде (недостаток питания) эмбриону и плоду с тем, чтобы после рождения тот был наилучшим образом к ним подготовлен [75]. Для этого феномена предложен особый термин – «адаптивный предсказующий ответ» [6]. Фенотипическая пластичность реализуется в течение перинатального периода, но эффект ее длится всю жизнь организма.

Дихотомия в понимании различного влияния генетики и эпигенетики на наследование признаков впервые была

отражена во фразе двоюродного брата Чарльза Дарвина – Френсиса Гальтона – «nature versus nurture», которую можно перевести как «природа против питания» или, точнее, «природа или питание» [76]. Это положение было использовано в первой половине XX века апологетами модного тогда учения – евгеники [77]. В результате накопления генетических научных знаний понятие «природа» стало ассоциироваться с генетически наследуемыми признаками, а «питание» с влияниями среды или даже влияниями культуры (например, культуры питания или приготовления пищи), особенно если эти влияния действуют в младенчестве или детстве. Дебаты относительно того, что важнее – генетический (природный) компонент или средовой (питание) в формировании здоровья человека продолжают по сей день. Одной из причин этих дебатов является относительно широко распространенное мнение о том, что (например, в отношении подверженности различным заболеваниям) можно отделить генетический компонент от эпигенетического (средового) [78].

В настоящее время появляется большое количество фактов о постоянном взаимодействии генетических и средовых факторов в течение всего жизненного цикла [4].

Ведущая роль развития в фенотипической вариабельности была представлена в начале XX века в работах русской биологической школы и его представителя И. И. Шмальгаузена [79]. Возможно, под влиянием этих работ впервые термин эпигенетика был предложен Ваддингтоном в 1942 г. [80]. Интересно, что этот термин был предложен еще до открытия ДНК и молекулярных основ наследования.

МЕХАНИЗМЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ

Значительный объем информации, посвященной фенотипической вариабельности под действием эпигенетических факторов, указывает на механизм метилирования ДНК как наиболее вероятный [81, 82]. Процессы метилирования и гидроксиметилирования ДНК влияют на экспрессию генов путем изменения доступности их транскрипционным факторам, что может усиливать или тормозить транскрипцию [82].

Показано, что у монозиготных двоен эпигенетически индуцированная вариабельность фенотипа отмечена уже в пятилетнем возрасте, она увеличивается с возрастом и зависит от стиля жизни [83]. Иначе говоря, хотя основные эффекты фенотипической пластичности реализуются во внутриутробном периоде, значительная часть изменений может происходить и в постнатальном периоде.

Большой научный интерес вызывают факты о том, что вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), ныне широко распространенные в мире, также приводят к значительным изменениям метилирования ДНК на этапе оплодотворения яйцеклетки, инкубации и переноса эмбриона в полость матки [84]. Поскольку значительное количество людей, зачатых с помощью технологий ВРТ, уже достигли 25–30-летнего возраста, можно с уверенностью утверждать, что у этой группы повышен риск ожирения, инсулин-резистентности, артериальной и легочной гипертензии [84, 85].

Важное значение для реализации процессов метилирования ДНК имеет питание матери. Широко известны эксперименты на мышах Агути. При нормальном, полноценном по содержанию белка, питании беременных мышей Агути, потомство их похоже на матерей и имеет коричневую шер-

стку. Однако при переводе беременных мышей на гипобелковую диету (7% содержания белка вместо 18%), потомство рождается с оранжевой шерстью и подвержено ожирению [86]. При этом, если в гипобелковую диету матери добавить донатор метильных групп – фолиевую кислоту, то новорожденные мыши вновь имеют нормальный цвет шерсти и теряют склонность к ожирению [87].

Известно, что у человека прием фолиевой кислоты, как на предгравидарном этапе, так и в первом триместре беременности, достоверно снижает риск развития врожденных дефектов нервной трубки и ряда других аномалий [88].

Пренатальные эпигенетические эффекты не всегда реализуются при действии непосредственно на плод, но часто действуют через плаценту, меняя активный транспорт аминокислот [89] и жирных кислот [90].

ПРЕДСКАЗУЮЩИЙ АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ

Как было показано выше, предсказующий адаптивный ответ (ПАО) – это адаптационная реакция метаболизма плода на уменьшение потока питательных веществ, поступающих к нему через организм матери, оказавшейся в условиях голода. В результате чего новорожденный оказывается лучше приспособлен к суровым условиям окружающей среды [4,6]. Относительно недавно предсказующий адаптивный ответ был разделен на два типа: внешний, который вызывается факторами окружающей среды, и внутренний, индуцируемый изменениями в самом организме плода [91].

Несомненно, большую роль в реализации ПАО играет материнский организм. Исследования, выполненные с участием людей, показывают, что конституция материнского тела оказывает значительное влияние не только на композицию тела ребенка, но и на нейрокогнитивные реакции, включая поведение, размеры почек и репродуктивную функцию [92, 93]. Помимо изменений во внешней среде (голод) ПАО может быть запущен нарушениями функции плаценты, которые в наибольшей степени выражены при преэклампсии. Важно отметить, что спонтанно это состояние у животных не возникает, что не позволяет полностью адекватно его смоделировать в эксперименте.

Именно у человека допускается ошибочное срабатывание предсказующего адаптивного ответа, когда на фоне плацентарной недостаточности и снижения потока нутриентов к плоду, у него запускается так называемая реакция «экономного» метаболизма, готовящего плод к рождению в среду с нехваткой продуктов питания. Однако после рождения такого ребенка с дефицитом массы тела, эти же механизмы, которые способствовали выживанию внутриутробно, начинают усиленное отложение жира в различных

частях тела, что приводит к тому, что к пятилетнему возрасту ребенок обгоняет по массе тела своих сверстников.

Еще одним механизмом, способствующим накоплению жира у детей, развивавшихся в условиях плацентарной недостаточности, является то, что при этом в первую очередь страдает транспорт аминокислот и жирных кислот. В этом случае компенсаторно возрастает транспорт глюкозы, для которой не нужны специальные переносчики, локализованные в мембране ворсин плаценты [6]. Это увеличение потока глюкозы реализуется по механизму облегченной диффузии. В ответ у плода происходит стимуляция синтеза инсулина, который усиливает рост жировой ткани. В каком-то смысле, это тоже механизм, направленный на выживание ребенка после рождения. Дело в том, что для него критически важным является накопление определенного количества бурого жира, обеспечивающего энергетические потребности ребенка в первые три дня жизни. Показано, что дети, рожденные с гипотрофией, имеют больший процент жировой ткани по отношению к весу тела, чем нормотрофики [4].

ТРАНСГЕНЕРАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ

Эволюционная значимость того, как информация об окружающей среде переходит от поколения к поколению через изменение фенотипа, весьма велика. Чаще всего основной механизм этого процесса реализуется через питание матери [94, 95]. Однако существуют и другие механизмы. В настоящее время возрастает интерес к изучению вероятности передачи эпигенетических влияний по отцовской линии [96, 97]. Показано изменение уровня метилирования ДНК и хроматина в сперме под влиянием внешних факторов [98]. Также цитоплазма сперматозоидов содержит микроРНК, обладающей фенотипическими эффектами [99]. Так, инъекция эмбрионам мыши микроРНК, ассоциированной с гипертрофией миокарда, приводила к передаче этой патологии на третье поколение мышей, что сопровождалось метилированием ДНК спермы [100, 101]. Воздействие на самцов крысы препаратом винклозулином, вызывающим нарушение у них синтеза половых гормонов, приводит к нарушению числа сперматозоидов и индукции тестикулярного рака у потомства, передающихся по мужской линии вплоть до пятого поколения [102].

Относительно недавно было показано, что ряд компонентов, содержащихся в пластиковой посуде (бисфенолы), также могут индуцировать негативные эпигенетические эффекты у крыс, передающиеся по мужской линии (ожирение, нарушение репродуктивной функции) [103]. Пренатальное воздействие дексаметазона на самцов крысы приводит к метаболическим нарушениям у потомства [104]. Продемонстрировано, что ожирение самцов вызывает дисфункцию поджелудочной железы у потомства женского пола, связанное с гипометилированием ряда генов [105]. Преддиабет у крыс самцов сопровождается нарушением метаболизма

глюкозы у потомства в третьем поколении [106]. Во всех случаях эти эпигенетические нарушения сопровождались характерными нарушениями в сперме отцов [106]. Существуют наблюдения, что подобные эффекты могут иметь место и у человека. Так, отцы маловесных детей часто имели метаболические нарушения [107], а у возрастных отцов дети чаще демонстрировали дислипидемию [108]. Курение, начатое мужчинами в подростковом возрасте, приводит к увеличению риска ожирения у их сыновей [109]. Недавние исследования подтвердили эффект курения на концентрацию мРНК в сперме, что еще раз доказывает возможность передачи эпигенетических влияний на следующее поколение [110].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АДАПТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Существует несколько основных путей (механизмов), участвующих в реализации феномена внутриутробного программирования.

Механизм несовпадения программ развития

С самого начала появления концепции внутриутробного программирования основные доказательства связи между условиями развития и вероятностью возникновения неинфекционных заболеваний строились на клинических наблюдениях, но не имели значимого теоретического обоснования в виде результатов экспериментов на животных. В настоящее время подтверждение этой теории получены в работах, проведенных на таких животных как мыши, крысы, морские свинки, овцы, свиньи и приматы [111–114]. В исследованиях были использованы различные ткани и этапы жизненного цикла этих животных. Таким образом, существуют многочисленные и достоверные доказательства верности теории внутриутробного программирования, базирующейся в настоящее время на эволюционных принципах [115, 116]. Одна из важных концепций, входящих в эту теорию, и получившая экспериментальное подтверждение – концепция *mismatch* или «несовпадения» [117]. Под этим термином понимается расхождение между адаптивными механизмами работающих в физиологических рамках, и достаточно жесткой эволюционной программой [117].

Адаптивный ответ оперирует на нескольких уровнях организма, результатом которого является измененный фенотип [118].

Если стимул, запускающий адаптивный ответ, действует на достаточно раннем этапе развития, то его эффект реализуется на уровне стволовых клеток, что непосред-

ственно определяет рост тканей и органов. Стимул этот действует также на митохондрии и в конечном итоге на метаболизм [119, 120]. Все это индуцирует взаимодействие между метаболическими запросами ткани, уровнем гормонов роста, кровоснабжением и функцией органов, которые также влияют на скорость их роста. В свою очередь, это взаимодействует с контролирующими системами – такими как стресс-системы, включая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, симпатическую нервную систему [121, 122]. Эти эффекты работают на многих уровнях и могут проявляться в виде изменений скорости роста и созревания органа. Например, изменение синтеза атриального натрийуретического пептида влияет на уровень артериального давления и работу почек, что, в свою очередь, модулирует плацентарную функцию [123], продукцию гормонов [124], цитокинов, эндотелина-1 [117] и активность ренин-ангиотензиновой системы [126]. Важно понимать, что влияние на функцию плаценты способно дополнительно модулировать эти, часто взаимокомпенсирующие и разнонаправленные эффекты, что делает оценку фенотипа, как результирующего фактора всех этих реакций, достаточно сложной.

Физиологические механизмы: эффекты

Первоначально в большей части исследований на животных изучали эффекты на сердечно-сосудистую систему и метаболизм потомства низкокалорийной или несбалансированной по белку диеты матери [127,128]. Низкобелковая диета матери приводила к рождению потомства с малой массой тела, высоким риском развития артериальной гипертензии [129, 130] и ремоделированием сердечно-сосудистой системы [131, 132]. Были показаны значительные изменения эндотелиальной системы [133], выразившиеся в модификации синтеза окиси азота (NO), и ответа ее на оксидативный стресс [134].

Помимо ускорения темпов постнатального роста животного было показано, что манипуляции с диетой матери влияют на длительность жизни и скорость старения такого потомства. Это, в частности, отражалось в укорочении теломер почек, поджелудочной железы и аорты [135], снижении мощности антиоксидантной защиты [136]. Помимо всего, было показано изменение метаболизма головного мозга [137], модуляции аппетита, активности симпатической нервной системы [138], регуляции циркадных ритмов [139], количества нефронов в почках [140], изменения пула стволовых клеток в скелетных мышцах, а также соотношения объемов бурого и белого жира [141] и плотности костей [142].

Важная информация была получена о процессах развития кардиомиоцитов, так как это имеет непосредственное отношение к функции сердца во взрослом периоде. Так, было показано нарушение баланса между синтезом альфа- и бета-изоформ тяжелого меромиозина, что непосредственно влияет на способность миокарда развивать механическое напряжение [143]. Все эти изменения сочетались с развитием гипертрофии кардиомиоцитов [144]. Для человека это имеет особенно большое значение.

Адаптивные процессы могут быть индуцированы не только внутриутробно, но и в пре- и периконцепционном периодах. У грызунов и овец кратковременное изменение диеты перед имплантацией может вызвать длительные и заметные нарушения метаболизма у взрослого потомства [145]. Такие изменения могут быть индуцированы и после манипуляций с оплодотворенным яйцом и эмбрионом перед имплантацией в матку нормально питавшихся крыс в ходе процедуры экстракорпорального оплодотворения [146]. У мышей и крыс манипуляции с диетой матери в раннем и позднем сроках беременности приводили к одинаковому результату, в то время как у морских свинок эффект огра-

ничения кормления во второй половине беременности был более выражен [147].

Если предположить, что подобные эффекты являются частью адаптивной стратегии, то они могут генерировать своего рода типичный фенотип [148]. С физиологической точки зрения этот фенотип имеет уменьшенные в размере метаболически активные органы, например почки. При этом такое животное формирует ограниченные возрастные резервные возможности и способность преодолевать резкие возмущения во внешней среде. Все это сопровождается ускоренным постнатальным ростом и половым созреванием [149]. Отмечено, что эти модуляции являются гендерно-зависимыми с более выраженными изменениями у особой мужского пола [150].

Насколько подобные манипуляции с диетой матери способны влиять на здоровье человека, изучено не так тщательно, как в эксперименте. В этом смысле интересны исследования связи ожирения матери (индекса массы тела) и массы жира у детей и взрослых [151]. Оказалось, что этот эффект более выражен у первородящих. Так показано, что ожирение матери более связано с инсулин-резистентностью и артериальной гипертензией именно у первых детей [152]. Это соответствует концепции «несовпадения», которая предполагает, что предсказующий адаптивный ответ в большей степени проявляется именно у первого ребенка.

В большинстве экономически развитых стран наблюдается тенденция увеличения возраста матери, впервые рожаящей ребенка. Известна связь между материнским возрастом и вероятностью осложнений беременности [153]. Возрастные женщины чаще испытывают проблемы с фертильностью и чаще склонны решать их, используя методы ВРТ, что, несомненно, влияет на качество здоровья рожденных детей в последующей жизни [154].

Роль плаценты

Основные исследования роли плаценты в процессах внутриутробного программирования были проведены на животных [155,156]. Функция плаценты человека отличается от таковой у животных по ряду параметров, включая транспорт аминокислот [156], кальция и работе некоторых других обменных механизмов [157].

Функциональные возможности плаценты по питанию плода зависят от ее размера, поверхности обмена [158] и скорости плацентарной перфузии [159]. Известно, что анатомическое формирование плаценты происходит раньше достижения максимальной скорости роста плода и его запросов питательных веществ [160]. Показана значительная роль оксидативного стресса в формировании межворсинчатого пространства плаценты, являющегося критичным для дальнейшего развития ее структуры и функции [161]. Большой интерес вызывает вопрос о том, насколько значительную роль играет перфузия плаценты в поддержании роста плода на фоне синдрома задержки его роста.

Исследования последних лет показывают, что плацента является не только чувствительным сенсором состояния плода, но меняет свою функцию под действием материнских факторов [162]. Так, показаны изменения трансплацентарного транспорта нутриентов при калорическом ограничении питания матери [163] и воздействии дексаметазона [164], что имеет значительное влияние на плод.

Было показано, что эпигенетический контроль плацентарного транспорта глюкозы и экспрессии адипонектина связаны с уровнем глюкозы в крови матери в широких пределах: от нормального до патологического [165]. Плацента также играет существенную роль в регуляции ответа плода на глюкокортикоиды и интегральную адаптивную реакцию на изменение питания и гормонального фона [166].

В нормально функционирующей плаценте существует баланс ферментов, которые конвертируют глюкокортикоиды в их активную форму (11β HSD1) – кортизол или наоборот – инактивируют их (11β HSD2) [167]. Именно за счет этого баланса происходит регуляция проникновения материнских кортикостероидов к плоду. Следует отметить, что эти ферменты никак не влияют на потоки синтетических стероидов (дексаметазона).

Показано, что голодание матери приводит к инактивации разрушающего гормоны фермента, поток их к плоду увеличивается, что ведет к его ускоренному созреванию [168]. Предполагается, что именно это свойство является элементом предсказующего адаптивного ответа, когда попадание беременной в неблагоприятные условия ускоряет созревание плода и готовит его к встрече с враждебной средой [169].

Функция плаценты меняется и при акушерской патологии (гестационный диабет, преэклампсия) [170, 171]. Существенными элементами поражения плаценты при преэклампсии являются оксидативный стресс и воспаление, сопровождающиеся выделением цитокинов и антиангиогенных факторов [169]. Все эти агенты способны индуцировать эпигенетические реакции у плода, контролирующие его рост и метаболизм [172]. Продемонстрирована связь между конституционными особенностями тела матери, ее ожирением, мышечной массой, диетой и развитием и функцией плаценты [173, 174]. Более того, показано изменение метилирования гена ABCA1, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями в тканях плаценты и лейкоцитах плода у женщин с гестационным диабетом [175].

Мать-плод – «конфликт интересов»

В условиях ограничения питания беременной всегда возникает вопрос – насколько адаптивные изменения важны в первую очередь для матери или плода, в чью пользу

они должны сложиться? С одной стороны мать уже прошла Дарвиновский тест на репродуктивную способность и даже в случае неудачи настоящей беременности она потенциально может дать жизнь еще ребенку [176]. С другой стороны, с точки зрения естественного отбора, возможности плода в будущем – неизвестны. Таким образом, в условиях конфликта за питательные ресурсы между организмами матери и плода, дальнейшая жизнь матери предпочтительней. Эти аргументы хорошо работают для видов животных с высокой скоростью репродукции (мыши, крысы), однако непонятно, насколько это применимо к человеку. Беременность человека – длительный процесс и требует значительного напряжения и, если можно так выразиться, больших «инвестиций» со стороны материнского организма, которые полностью будут потеряны, если потомство не выживет. Более того, данные, полученные по человеческой популяции, свидетельствуют скорее об обратном приоритете: плод стоит на первом месте. Так, в условиях умеренного голода репродуктивная способность женщин снижается незначительно [177] и даже в условиях существенного уменьшения поступления нутриентов, динамика роста плода падает не критически [178]. Более того, лактация, которая предъявляет к организму матери значительные энергетические запросы, продолжается в периоды голода. Конечно, как мы теперь понимаем, выживание плода в таких условиях не проходит для него бесследно и за него придется «заплатить» риском развития неинфекционных заболеваний в последующей жизни.

Преобразование сигналов

Существует два типа сигналов, на основе которых развивающийся организм может строить свой прогноз относительно будущего. Первый тип – наиболее мощных сигналов – это параметры окружающей среды, от которых зависит выживание плода. Это могут быть напряжение кислорода, уровень нутриентов, доступность воды. Такие сиг-

налы оперируют в рамках ответа на гипоксию, гипероксию [179], дефицита макро- и микронутриентов [[180], дегидратации. На уровне роста тканей и органов физиологический ответ на такие сигналы реализуется путем продукции ростовых факторов, в частности, инсулин-подобного фактора роста [181].

Второй вид сигналов действует опосредованно. К ним относятся: плотность популяции данного вида в определенном регионе [182], наличие и количество хищников [183] и другие источники стресса. Значительный интерес представляют эндокринные сигналы, имеющие адаптивное значение. Показано, что животные, имеющие сезонную активность, используют сигналы, связанные с длительностью дня. При этом возможен трансплацентарный перенос мелатонина [184]. Уровень стресса, который испытывает беременное животное, преследуемое хищником, также является сигналом, который передается плоду через плаценту в виде потока глюкокортикоидов и других гормонов. У человека показана связь между уровнем стресса матери и поведением, когнитивными и эмоциональными проблемами ребенка [185, 186].

Очевидно, что действие всех этих типов сигналов – комплексное и включает реакции на всех уровнях регуляции организма – от поведенческих до реакций органов и тканей.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ (НЕАДАПТИВНЫЕ) ПУТИ ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Ожирение матери и сверхнормативный набор веса при беременности

К исследованиям по внутриутробному программированию применимы все основные принципы эволюционной биологии. При этом следует учитывать, что исторически человечество значительно чаще сталкивалось с периодами дефицита питания, нежели его избытка. Поэтому эволюционно у человека не сформировались защитные механизмы против избыточного поступления нутриентов к плоду. В настоящее время мир столкнулся с эпидемией ожирения. Во многом это связано с потреблением продуктов с высоким содержанием жира, а в экономически развитых странах с употреблением напитков на основе фруктозы [187]. Если на сахарозу и глюкозу у человека есть рецепторы, раздражение которых вызывает чувство насыщения, то на фруктозу эволюционно такие рецепторы не были нужны, что часто приводит к избыточному потреблению таких напитков.

Были проведены исследования на приматах, у которых моделировали ожирение матери [187]. Это вызывало значительные изменения функции плаценты, роста плода [188], экспрессии сердечной микроРНК [189] и развитие метаболического синдрома у потомства [190]. Подобные результаты были получены на беременных овцах, ожирение у которых способствовало негативным изменениям сердечно-сосудистой системы у ягнят [191]. В дальнейшем результаты, полученные на приматах и овцах, были воспроизведены и на грызунах [192]. Дополнительно в этих экспериментах были показаны изменения функции митохондрий [193]. Также у потомства крыс с ожирением была продемонстрирована эпигенетически индуцированная гипертрофия левого желудочка [194]. Важно отметить, что, как и в случае

с низкобелковой диетой, добавление в пищу матерям фолиевой кислоты, как донатора метильных групп, также предупреждает развитие эпигенетических эффектов у потомства [195].

Накоплены факты, показывающие, что ожирение матери сопровождается часто не только осложнениями беременности, но и рождением детей с весом, превышающим средние значения. Фетальная макросомия сопровождается высоким риском осложнений родов (дистоция). Таким образом, ожирение матери запускает патофизиологические неадаптационные реакции плода, эволюционно играющие роль негативного отбора. Помимо непосредственного отрицательного эффекта на беременность и роды, ожирение матери сопровождается увеличением риска развития аллергических и аутоиммунных заболеваний у потомства [196].

Чрезмерное питание ребенка

Чрезмерное питание ребенка в эволюционном плане – относительно новое явление и стало возможным в результате широкого внедрения молочных смесей. Дети, рожденные с низкой массой тела и находящиеся на искусственном вскармливании, демонстрировали быстрый рост в постнатальном периоде и высокий риск развития кардиометаболических заболеваний [197]. Доказано, что полноценное вскармливание грудным молоком предохраняет от таких неблагоприятных последствий [198].

Акушерская патология

В настоящее время накоплено большое количество данных в пользу того, что преэклампсия и гипертензия матери, ассоциированная с беременностью, программируют кардиометаболическую патологию у детей [199]. Показано, что оксидативный стресс, элементы воспаления и ангиогенные факторы способны осуществлять эпигенетические влияния на развивающийся эмбрион и плод [199].

Часто эта патология приводит к преждевременному рождению ребенка, что само по себе может способствовать программированию [200]. В литературе до сих пор нет единой точки зрения, нужно ли считать преждевременное рождение ребенка частью предсказующего адаптивного ответа или рассматривать недонашивание как результат акушерской патологии.

Гестационный диабет также является важным эпигенетическим фактором, способным программировать диабет и кардиометаболическую патологию у потомства [201]. Очевидно, что именно длительная внутриутробная гипергликемия – важный эпигенетический фактор [202]. Следует отметить, что даже при нормальной беременности имеется небольшая инсулин-резистентность в результате действия плацентарного лактогена [203] и соматотропного гормона [204], улучшающих транспорт глюкозы к плоду. Были получены интересные результаты о том, что женщины, сами родившиеся с низким весом, имеют более высокий риск развития гестационного диабета, что говорит о возможном программировании у них этой патологии [205]. Генетический вариант гестационного диабета показан достаточно давно [206].

Оперативное родоразрешение также имеет небольшой, но достоверный риск программирования кардиометаболической патологии потомства [207]. Одно из предположений связано с изменениями кишечной микробиоты у детей, рожденных при помощи операции кесарева сечения, и с нарушением колонизации кишечника новорожденного при невозможности проведения методики раннего прикладывания к груди [208].

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)

Увеличение среднего возраста матерей и все более широкое распространение ВРТ привели к тому, что в экономи-

чески развитых странах до 4% новорожденных появляются на свет благодаря этим методам.

Доказан высокий риск развития внутриутробно программируемой патологии у таких людей в последующей жизни [209].

Эффекты лекарственных препаратов

После нашумевших историй с тератогенными эффектами талидомида и антиугревых кремов с высоким содержанием витамина А [210] (391) большинство врачей стараются ограничить назначение лекарственных препаратов беременным. Однако успехи акушеров и неонатологов по выхаживанию преждевременно рожденных детей с низкой массой тела привели к тому, что все большая часть новорожденных внутриутробно подвергаются действию кортикостероидов. Показано, что синтетические стероиды (дексаметазон), полученные экспериментальными беременными животными в критические периоды развития плода, программируют у потомства патологию сердечно-сосудистой системы, почек и нарушают метаболизм глюкозы [211]. У человека эти эффекты тоже имеются, но отказаться от применения кортикостероидов для созревания бронхо-легочной системы плода у беременных с угрозой преждевременных родов в настоящее время невозможно.

Курение и другие интоксикации

Известно, что курение матери способно индуцировать многочисленные неблагоприятные последствия для плода, включая его задержку роста и влияние на развитие органов и тканей [212]. Установлена связь между курением во время беременности, в раннем неонатальном периоде и вероятностью развития синдрома внезапной смерти новорожденного [213]. Последний может быть связан с хронической гипоксией плода в результате связывания его гемоглобина с угарным газом, содержащимся в табачном дыме, что влия-

ет на созревание дыхательного центра и чувствительностью его к гиперкапнии.

Эффекты алкоголя и наркотиков также достаточно широко описаны [214]. Изучение многочисленных промышленных и сельскохозяйственных поллютантов указывает на преимущественное влияние их на развивающуюся эндокринную систему плода [215, 216]. Один из потенциально опасных агентов – бисфенол А, входящий в состав пластиковой посуды, увеличивающий риск развития ожирения и кардиометаболической патологии у потомства [217].

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Для естественного отбора, способного вызвать эволюционные последствия, важно индуцировать изменения генома, которые могут носить как адаптивный ответ, так и передаваться по наследству. Принципы фенотипической пластичности предполагают, что начальные изменения среды, вызвавшие адаптационный ответ, могут носить временный характер и запустить эпигенетические процессы. Вопрос заключается в том, как эти эпигенетические изменения могут привести к модификации генотипа, который может быть зафиксирован путем генетической ассимиляции [220, 221]. Генетическая ассимиляция возможна либо в результате получения организмом преимуществ выживания при данном конкретном генотипе, либо в результате случайной мутации [222]. Если изменения среды не носят постоянного характера, то эпигенетические процессы могут быть обращены и фенотип вернется к исходному без изменения генотипа.

Биомаркеры риска программирования

Эпидемиологические исследования, построенные вокруг основного признака – низкой массы тела при рождении, ставят вопрос о существовании маркеров вероятного внутриутробного программирования неинфекционных заболеваний. Очевидно, что ценность таких маркеров зависит от их чувствительности и специфичности. При этом, большое значение имеет траектория внутриутробного роста, поскольку конечный результат – вес при рождении может быть результатом разной и меняющейся скорости набора массы тела.

Использование связанных с патогенезом маркеров внутриутробного программирования, применение в соответствующее время лечебных и профилактических меро-

приятый способны уменьшить риск развития кардиометаболических заболеваний у потомства.

Наш опыт и анализ литературы позволяет выделить следующие маркеры программирования [17, 18,111]:

- Соотношение размеров внутренних органов к размерам тела (печень, почки);
- изменение специфических мест отложения жира;
- динамика изменения биометрических показателей в первые пять лет жизни (catch-up growth);
- соотношение липопротеидов низкой и высокой плотности;
- аминокислотный спектр плазмы крови;
- инсулин резистентность;
- изменение вариабельности сердечного ритма и артериального давления в ответ на проведение ортостатических проб;
- повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови;
- эхокардиографические маркеры соединительно-тканной дисплазии (пролапсы клапанов, дополнительные хорды);
- активность ренин-ангиотезиновой системы.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ, СОЦИАЛЬНЫЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ XXI ВЕКА

Репродуктивный потенциал человека кардинально изменился за последние 50 лет. Возможности и доступность контрацепции позволили многим женщинам планировать наступление беременности, что позволило им отложить рождение детей на более позднее время и сосредоточиться на профессиональном росте и обеспечении финансовой стабильности. При этом фертильность женщин с возрастом постепенно снижается.

Еще одной и все возрастающей по своему значению и медицинским последствиям проблемой является невынашивание беременности. Так, в мире ежегодно рождается более 15 млн недоношенных детей [223]. Несмотря на значительные успехи неонатологии по выхаживанию таких детей, современные технологии не позволяют добиться существенных успехов в группе детей с экстремально низкой массой тела [224]. Так, среди рожденных в сроках 22–23 недели, выживает только 0,7% [225]. Несмотря на то, что в последние 20 лет выживаемость в группе недоношенных в сроках гестации 22–25 недель увеличилась на 44%, инвалидизация их достигает 80% и, очевидно, у всех программируется патология в последующей жизни [226].

Поэтому основная стратегия предупреждения развития перинатально программируемой патологии делится на два направления:

- 1) Профилактика и лечение уже рожденных детей;
- 2) разработка принципиально новых, построенных на физиологических принципах, подходов к выхаживанию глубоко недоношенных младенцев.

ВОЗДЕЙСТВИЕ СТРЕССА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ НА НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА КАК ФАКТОР ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Несмотря на то, что подавляющее большинство недоношенных новорожденных получают специализированную помощь, значительная часть их страдает от неврологических нарушений, вызванных как самим фактом преждевременного рождения, так и неблагоприятными условиями, сопровождающими перемещение ребенка из комфортной среды внутриутробного окружения в условия неонатального инкубатора. В результате более чем у 50% детей, рожденных с весом менее 1500 г, возникают неврологические нарушения (детский церебральный паралич, нарушения слуха, зрения, аутизм и психологические проблемы, включая эмоциональные и поведенческие девиации) [227]. Причинами нейропсихологических нарушений могут быть внутриутробная гипоксия и перинатальные воздействия [228, 229]. В дополнение к медицинским проблемам, связанным с преждевременным рождением, ребенок, попавший в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), оказывается под воздействием специфических факторов, сопровождающих его лечение: стресс и боль от медицинских манипуляций, условия нахождения в инкубаторе, избыточный шум от оборудования [230, 231].

На фоне продолжающегося процесса развития ЦНС ребенка его преждевременное рождение и новые стрессовые факторы внешней среды, сопровождающие лечение и адаптацию к внеутробным условиям жизни, выступают как факторы постнатального программирования и имеют долговременные эффекты не только на соматическое, но и его нервнопсихическое здоровье [232]. Так же как и в случае с внутриутробным программированием, это постнатальное

программирование, действующее в критические периоды развития ЦНС, реализует свои эффекты через эпигенетические воздействия на иммунную, эндокринную и вегетативную нервную системы [233] .

ВОЗДЕЙСТВИЕ СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РОЖДЕНИЯ НА РАЗВИВАЮЩИЙСЯ МОЗГ

Вторая половина беременности характеризуется значительным прогрессом развития ЦНС будущего ребенка, включая ускорение миграции нейронов, увеличение длины аксонов и дендритов, усиление синаптогенеза, селективный апоптоз и пролиферацию нейроглии [234, 235]. В ходе постнатального развития продолжается миелинизация, обеспечиваемая созреванием олигодендроцитов [234]. Очевидно, что в случае преждевременного рождения все эти процессы могут менять свою траекторию. Так, показано, что по сравнению с доношенными детьми, у рожденных преждевременно нарушается контакт базальных ганглиев и фронтальных областей головного мозга [236]. При наличии перивентрикулярных кровоизлияний и расширения желудочков все это выливается в когнитивный дефицит в последующей жизни [237]. Поскольку процесс программированного апоптоза является важным компонентом нормального развития мозга, то постнатальный стресс, связанный с преждевременным рождением, способен нарушать сигналинг, управление апоптозом и привести к нарушению формирования связей в коре головного мозга [238]. Продемонстрирована особая чувствительность олигодендроцитов к воспалительным, ишемическим и стрессовым воздействиям в конце беременности, что может привести к дефектам формирования белого вещества мозга [239].

ВЛИЯНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

Показано, что воздействие стресса в раннем неонатальном периоде (особенно в случае преждевременного рождении) способно влиять на структуру и функцию ЦНС, что выражается в нарушениях моторики, работы органов чувств и поведенческих отклонениях [231]. Была показана связь между продолжительностью госпитализации в отделении интенсивной терапии и выраженностью указанных нарушений [240].

Экспериментальные исследования на животных подтверждают клинические наблюдения. Одним из эффективных методов экспериментального исследования постнатального стресса является разделение потомства и матери [241]. Доказано, что подобное воздействие вызывает уменьшение объема гиппокампа и плотности нейронной сети коры [241]. Добавление к разделению факторов, характерных для лечения и нахождения в инкубаторе (боль, свет, шум, охлаждение и манипуляции), существенно увеличивают негативные влияния на структуры и функцию мозга экспериментальных животных, что выражается в динамике его роста и концентрации нейротрансмиттеров [242, 243]. Животные, подвергавшиеся таким воздействиям, демонстрируют замедление роста мозга, нарушения ответа на стресс, плохую адаптацию к изменениям внешней среды [244, 245].

У новорожденных детей, находящихся в ОРИТН, помимо всех перечисленных негативных факторов, добавляются ортофарингеальные манипуляции, венопункции, интубации, что сопровождается не только стрессом, но и болевыми воздействиями. Систематический обзор, посвященный инвазивным манипуляциям в ОРИТН, показывает, что недоношенные дети ежедневно подвергаются от 7 до 17 болезненным процедурам, количество которых обратно пропорционально гестационному возрасту ребен-

ка [246]. Последние исследования подтверждают, что даже такие сравнительно безболезненные процедуры, как смена подгузников или перекладывание ребенка, тоже являются стрессовыми [247, 248].

МЕДИАТОРЫ СТРЕССА И ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ МОЗГА

Исследованиями последних лет доказана связь между хроническим постнатальным стрессом недоношенных детей и системным воспалением, оцененным по концентрациям цитокинов и хемокинов в периферической крови [249]. Более того, в эксперименте показано, что неонатальный стресс индуцирует воспалительный фенотип у молодых крыс [250]. Предполагается, что такое влияние хронического стресса может реализоваться через сигналы активации симпатической нервной системы, которые способны менять темпы созревания миелоидных клеток, дифференцировку и активацию моноцитов, продуцирующих цитокины и способных поддерживать системное воспаление [251]. В исследованиях на животных показано, что неонатальный стресс активирует микроглию головного мозга, являющуюся основным регулятором иммунного ответа мозга. Это выражается в увеличении экспрессии интерлейкина 1 бета и фактора некроза опухоли в гиппокампе мышей, подвергнутых отделению от матери [252]. Моноциты, освобождающиеся из костного мозга в результате стимуляции симпатической нервной системы, обладают резистентностью к регуляции глюкокортикоидами [251]. В обычных условиях стероидные гормоны подавляют воспалительный ответ моноцитов. Однако перинатальный стресс может уменьшать такую регуляцию. Предполагается, что эта реакция может реализоваться через эпигенетическую даунрегуляцию рецепторов к глюкокортикоидам, включающую участие микроРНК [253]. Показана связь между гестационным сроком, состоянием ЦНС недоношенных и уровнем ряда провоспалительных факторов [254, 255]. Это подтверждено исследованиями связи УЗИ, МРТ ЦНС, изменениями ЭЭГ и ряда маркеров воспаления [256, 257].

ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ

Известно, что стрессорные воздействия активируют симпатический отдел вегетативной нервной системы недоношенных новорожденных детей, что выражается в увеличении частоты сердечных сокращений и уменьшении вариабельности сердечного ритма [258]. При этом нормальное взаимодействие с матерью (грудное кормление, контакт с телом и кожей матери) быстро нормализует вегетативный баланс [258, 259]. Одним из значимых стрессоров является шум в палате, проникающий внутрь инкубатора [260]. У недоношенных детей показано влияние шума на снижение регулирующих вегетативных влияний на сердечный ритм в виде низкой вариабельности ритма в ответ на физиологические раздражения, что сохраняется вплоть до шестимесячного возраста [261]. В другом исследовании продемонстрировано, что такое нарушение сохраняется до 11 лет [262]. При этом доказано снижение активности как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Достаточно часто нарушение вегетативной регуляции сочеталось с нарушением выполнения координационных проб [263].

Стресс в ОРПТН влияет на взаимодействие по оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» [264]. Так, у недоношенных мальчиков в возрасте 4 месяца выявлено снижение концентрации кортизола в слюне и слабая реакция активизации синтеза кортизола в ответ на физиологические стресс-стимулы [265]. У таких детей отмечены эмоциональные проблемы, дефицит памяти и внимания [266, 267].

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Помимо гормональных реакций стрессовые воздействия в неонатальном периоде способны влиять на экспрессию генов. Так, в экспериментах на новорожденных щенках показано изменение уровня метилирования рецепторов к глюкокортикоидам в гиппокампе под действием стресса [268]. В других экспериментальных моделях разделение с матерью в неонатальном периоде сопровождается гипометилированием промоторных участков генов синтеза кортикотропного гормона и гиперчувствительностью таких животных к стрессу [269]. Подобные результаты доказаны у недоношенных детей [270]. Очевидно, что связь между реакцией на стресс и неврологическим развитием может реализоваться через эпигенетические влияния. Так, у доношенных и недоношенных новорожденных доказаны эпигенетические различия в генах, кодирующих функцию нервной системы [271]. В частности, были продемонстрированы значительные изменения метилирования гена *SLC6A4*, ответственного за синтез трансмембранного переносчика серотонина, ассоциированные с социо-эмоциональным функционированием недоношенных детей в последующей жизни [272, 273]. Эпигенетические изменения обнаружены в гиппокампе крыс после неонатального стресса [268].

ЗНАЧЕНИЕ КОНТАКТА С МАТЕРЬЮ

Доказан позитивный эффект постоянного контакта с матерью (метод кенгуру) недоношенных детей на их последующее нейро-когнитивное развитие [274]. Такой контакт снижает стресс-ответы у недоношенных детей, подвергавшихся манипуляциям в ОРИТН [230, 275]. Массаж, осуществляемый матерью, и просто кожный контакт с ней значительно уменьшали концентрацию кортизола в моче недоношенных [276]. Проведение матерью водных процедур (ванночки) у детей, состояние которых позволяло это делать, существенно снижало стресс-ответы вегетативной и эндокринной систем [277]. Несомненный положительный эффект показан у недоношенных при начале кормления грудью [258].

Таким образом, не только факт преждевременного рождения, но и условия выхаживания, а также количество и качество медицинских процедур, которым подвергаются недоношенные дети, вызывают долговременные соматические и неврологические последствия у таких детей, проявляющиеся в последующей жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенное выше позволяет считать, что к сегодняшнему дню накоплен достаточный экспериментальный и клинический материал по проблеме перинатального программирования состояния здоровья и вероятности развития заболеваний в последующей жизни человека. Эта концепция важна для эволюционной биологии, поскольку подчеркивает и объясняет роль фенотипической пластичности как механизма, позволяющего в условиях неблагоприятного воздействия внешней среды через эпигенетическое модулирование получить оптимальный фенотип.

Таким образом, у данной работы есть не только теоретический, но и значимый практический аспект, требующий пересмотра и дополнения современной политики управления общественным здоровьем. Авторы, погруженные в проблему программирования более пятнадцати лет [278–280], полагают, что практическое решение ее должно соответствовать требованиям современной медицины, сформулированными принципом «4П».

Новая медицина должна быть: персонифицированной, предиктивной (предсказующей), профилактической и партисипативной (то есть требующей активного участия в профилактике и лечении самого пациента). Концепция программирования и ее клиническое воплощение полностью соответствует такому подходу. Хотелось бы подчеркнуть, что, вероятно, термин «программирование», несущий некий смысл детерминированной предопределенности, не вполне соответствует современной сути концепции и, скорее всего, будет заменен на термин «кондиционирование». Последнее нужно понимать как увеличение вероятности возникновения нового состояния организма (фенотипа) в меняющихся условиях окружающей среды.

Очевидно, что это научное направление открывает широкие перспективы не только для теоретических исследований, но и разработки новых методов профилактики, лечения заболевания еще на этапе внутриутробного развития, а также новых принципов организации помощи матерям и детям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker D. J. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 301: 1111, 1990.
2. Barker D. J. , Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1: 1077–1081, 1986.
3. Gluckman P. D., Hanson M. A. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 56: 311–317, 2004.
4. Gluckman P. D., Lillycrop K. A., Vickers M. H., Pleasants A. B., Phillips E. S., Beedle A. S., Burdge G. C., Hanson M. A. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 12796–12800, 2007.
5. Godfrey K., Robinson S., Barker D. J., Osmond C., Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ* 312: 410–414, 1996.
6. Godfrey K. M., Gluckman P. D., Hanson M. A. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 21: 199–205, 2010.
7. DOHaD. International Society for Developmental Origins of Health and Disease, <http://www.mrc-leu.soton.ac.uk/dohad/index.asp>
8. Gluckman P. D., Hanson M. A. *The Developmental Origins of Health and Disease*. New York: Springer, 2006, 275.
9. Freud S. *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud*. London: Vintage, 1999.
10. Kermack W., McKendrick A., McKinlay P. Death rates in Great Britain and Sweden : some general regularities and their significance. *Lancet* 223: 1934.
11. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Preventive Social Med* 31: 91–95, 1977.

12. Dörner G., Rodekamp E., Plagemann A. Maternal deprivation and overnutrition in early postnatal life and their primary prevention: historical reminiscence of an “ecologic experiment” in Germany. *Hum Ontogenet* 2: 51–59, 2008.

13. Plagemann A. “Fetal programming” and “functional teratogenesis”: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinatal Med* 32: 297-305, 2004.

14. Koletzko B. Developmental origins of adult disease : Barker's or Dorner's hypothesis? *Am J Hum Biol* 17: 381–382, 2005.

15. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 156: 38–50, 1991.

16. Barker D. J. , Larsen G., Osmond C., Thornburg K. L., Kajantie E., Eriksson J. G. The placental origins of sudden cardiac death. *Int J Epidemiol* 41: 1394–1399, 2012.

17. Ковтун О.П., Цывьян П. Б. Внутривутробное программирование заболеваний детей и взрослых. *Успехи физиологических наук* 1: 68–75, 2008.

18. Godfrey K. The “developmental origins” hypothesis : epidemiology. In : *Developmental Origins of Health and Disease*, edited by Gluckman P, Hanson M. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 2006, p. 6–32.

19. Chan M. Linking child survival and child development for health, equity, and sustainable development. *Lancet* 381: 1514–1515, 2013.

20. United Nations. *A New Global Partnership : Eradicate Poverty and Transform Economies Through Sustainable Development. The Report of the High-Level Panel of Eminent Persons on the Post-2015 Development Agenda.* New York: UN, 2013.

21. De Prins F. A., Van Assche F. A. Intrauterine growth retardation and development of endocrine pancreas in the experimental rat. *Biol Neonate* 41: 16–21, 1982.

22. Higgins M. W., Keller J. B., Metzner H. L., Moore F. E., Ostrander L. D., Jr *Studies of blood pressure in Tecumseh, Michigan.*

II. Antecedents in childhood of high blood pressure in young adults. *Hypertension* 2: 117–123, 1980.

23. Gennser G., Rymark P., Isberg P. E. Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *Br Med J* 296: 1498–1500, 1988.

24. Forsen T., Eriksson J. G., Tuomilehto J., Osmond C., Barker D. J. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 319: 1403–1407, 1999.

25. Leon D. A. Fetal growth and adult disease. *Eur J Clin Nutr* 52 Suppl 1: S72–S82, 1998.

26. Li C. C., Copley J. E., Cowley M. J., Preiss T., Martin D. I., Suter C. M. A sustained dietary change increases epigenetic variation in isogenic mice. *PLoS Genet* 7 : e1001380, 2011.

27. Rich-Edwards J. W., Stampfer M. J., Manson J. E., Rosner B., Hankinson S. E., Colditz G. A., Willett W. C., Hennekens C. H. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 315 : 396–400, 1997.

28. Skilton M. R., Evans N., Griffiths K. A., Harmer J. A., Celermajer D. S. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 365: 1484–1486, 2005

29. Huxley R., Neil A., Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 360 : 659–665, 2002.

30. Curhan G. C., Chertow G. M., Willett W. C., Spiegelman D., Colditz G. A., Manson J. E., Speizer F. E., Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 94 : 1310–1315, 1996.

31. Curhan G. C., Willett W. C., Rimm E. B., Spiegelman D., Ascherio A. L., Stampfer M. J. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 94 : 3246–3250, 1996.

32. Mook-Kanamori D. O., Ay L., Hofman A., van Duijn C. M., Moll H. A., Raat H., Hokken-Koelega A. C. S., Jaddoe V. W. V. No association of obesity gene FTO with body composition at the age of

6 months. The Generation R Study. *J Endocrinol Invest* 34 : 16–20, 2011.

33. Hult M., Tornhammar P., Ueda P., Chima C., Bonamy A. K., Ozumba B., Norman M. Hypertension, diabetes and overweight : looming legacies of the Biafran famine. *PloS One* 5: e13582, 2010.

34. Wang P. X., Wang J. J., Lei Y. X., Xiao L., Luo Z. C. Impact of fetal and infant exposure to the Chinese Great Famine on the risk of hypertension in adulthood. *PloS One* 7 : e49720, 2012.

35. Neel J. V. Diabetes mellitus : a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 14 : 353–362, 1962.

36. Hanson M. A., Gluckman P. D., Ma R. C., Matzen P., Biesma R. G. Early life opportunities for prevention of diabetes in low and middle income countries. *BMC Public Health* 12 : 1025, 2012.

37. Harvey N., Cooper C. The developmental origins of osteoporotic fracture. *J Br Menopause Soc* 10 : 14–15, 29, 2004.

38. Steffensen F. H., Sorensen H. T., Gillman M. W., Rothman K. J., Sabroe S., Fischer P., Olsen J. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology* 11 : 185–188, 2000.

39. Nilsson E., Stalberg G., Lichtenstein P., Cnattingius S., Olausson P. O., Hultman C. M. Fetal growth restriction and schizophrenia : a Swedish twin study. *Twin Res Hum Genet* 8 : 402–408, 2005.

40. Michels K. B., Trichopoulos D., Robins J. M., Rosner B. A., Manson J., Hunter D. J., Colditz G. A., Hankinson S. E., Speizer F. E., Willett W. C. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 348 : 1542–1546, 1996.

41. St. Clair D., Xu M., Wang P., Yu Y., Fang Y., Zhang F., Zheng X., Gu N., Feng G., Sham P., He L. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959–1961. *JAMA* 294 : 557–562, 2005.

42. Susser E., Neugebauer R., Hoek H. W., Brown A. S., Lin S., Labovitz D., Gorman J. M. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 53 : 25–31, 1996.

43. Developmental Origins of Health and Disease. In : *Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice*, edited by Creasy Resnick. Philadelphia, PA : Saunders Elsevier, 2013.

44. Wei J. N., Li H. Y., Sung F. C., Lin C. C., Chiang C. C., Li C. Y., Chuang L. M. Birth weight correlates differently with cardiovascular risk factors in youth. *Obesity* 15 : 1609–1616, 2007.

45. Gamborg M., Byberg L., Rasmussen F., Andersen P. K., Baker J. L., Bengtsson C., Canoy D., Droyvold W., Eriksson J. G., Forsen T., Gunnarsdottir I., Jarvelin M. R., Koupil I., Lapidus L., Nilssen T. I., Olsen S. F., Schack-Nielsen L., Thorsdottir I., Tuomainen T. P., Sorensen T. I., NordNet Study. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood : meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies. *Am J Epidemiol* 166 : 634–645, 2007.

46. Pettitt D. J., Aleck K. A., Baird H. R., Carraher M. J., Bennett P. H., Knowler W. C. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 37 : 622–628, 1988.

47. Lawlor D. A., Najman J. M., Sterne J., Williams G. M., Ebrahim S., Davey Smith G. Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age : findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Circulation* 110 : 2417–2423, 2004.

48. Reynolds R. M., Allan K. M., Raja E. A., Bhattacharya S., McNeill G., Hannaford P. C., Sarwar N., Lee A. J., Bhattacharya S., Norman J. E. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ* 347 : f4539, 2013.

49. Catalano P. M., Ehrenberg H. M. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG* 113 : 1126–1133, 2006.

50. Whitaker R. C. Predicting preschooler obesity at birth : the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics* 114: e29–36, 2004.

51. Harpsøe M. C., Basit S., Bager P., Wohlfahrt J., Benn C. S., Nohr E. A., Linneberg A., Jess T. Maternal obesity, gestational weight

gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol* 131 : 1033–1040, 2013.

52. Leermakers E. T., Sonnenschein-van der Voort A. M., Gaillard R., Hofman A., de Jongste J. C., Jaddoe V. W., Duijts L. Maternal weight, gestational weight gain and preschool wheezing. The Generation R Study. *Eur Respir J* 42 : 1234–1243, 2013.

53. Arenz S., Ruckerl R., Koletzko B., von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review. *Int J Obesity Relat Metab Disorders* 28 : 1247–1256, 2004.

54. Stettler N., Stallings V. A., Troxel A. B., Zhao J., Schinnar R., Nelson S. E., Ziegler E. E., Strom B.L. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood : a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 111 : 1897–1903, 2005.

55. Bateson P., Gluckman P. *Plasticity, Robustness, Development and Evolution*. Cambridge, UK : Cambridge Univ. Press, 2011.

56. West-Eberhard M. J. *Developmental Plasticity and Evolution*. Oxford, UK : Oxford Univ. Press, 2003.

57. Spector T. *Identically Different : Why You Can Change Your Genes*. London : Weidenfeld & Nicolson, 2012.

58. Reynolds R. M., Osmond C., Phillips D. I., Godfrey K. M. Maternal BMI, parity, and pregnancy weight gain: influences on offspring adiposity in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 5365–5369, 2010.

59. Young T. K., Martens P. J., Taback S. P., Sellers E. A., Dean H. J., Cheang M., Flett B. Type 2 diabetes mellitus in children: prenatal and early infancy risk factors among native Canadians. *Arch Pediatr Adolescent Med* 156: 651–655, 2002.

60. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T., Deb D, D'Udine B., Foley R. A., Gluckman P., Godfrey K., Kirkwood T., Lahr M. M., McNamara J., Metcalfe N. B., Monaghan P., Spencer H. G., Sultan S. E. Developmental plasticity and human health. *Nature* 430: 419–421, 2004.

61. Ghalambor C. K., McKay J. K., Carroll S. P., Reznick D. N. Adaptive versus non-adaptive phenotypic plasticity and the potential for contemporary adaptation in new environments. *Funct Ecol* 21 : 394–407, 2007.

62. Godfrey K. M., Lillycrop K. A., Burdge G. C., Gluckman P. D., Hanson M. A. Non-imprinted epigenetics in fetal and postnatal development and growth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 71 : 57–63, 2013.

63. Rowland T. W., Hubbell J. P., Jr, Nadas AS. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 83 : 815–820, 1973.

64. Pigliucci M. *Phenotypic Plasticity : Beyond Nature and Nurture*. Baltimore, MD : Johns Hopkins Univ. Press, 2001.

65. Woltereck R. Weitere experimentelle untersuchungen uber artveranderung speziell uber das wesen quantitativer artunterschiede bei daphniden. *Verh Dtsch Zool Gesellschaft* 19 : 1909.

66. Bayol S. A., Simbi B. H., Stickland N. C. A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol* 567 : 951–961, 2005.

67. Lewontin R. C. Annotation : the analysis of variance and the analysis of causes. *Am J Hum Genet* 26: 400–411, 1974.

68. Bateson P., Gluckman P., Hanson M. The biology of developmental plasticity and the predictive adaptive hypothesis. *J Physiol* 592 : 2357–2368, 2014.

69. Lande R. Adaptation to an extraordinary environment by evolution of phenotypic plasticity and genetic assimilation. *J Evol Biol* 22 : 1435–1446, 2009.

70. Backhed F., Manchester J. K., Semenkovich C. F., Gordon J. I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 979–984, 2007.

71. Kramer M. S., Matush L., Vanilovich I., Platt R. W., Bogdanovich N., Sevkovskaya Z., Dzikovich I., Shishko G., Collet J. P., Martin R. M., Smith G. D., Gillman M. W., Chalmers B., Hodnett E., Shapiro S.

A randomized breast-feeding promotion intervention did not reduce child obesity in Belarus. *J Nutr* 139 : 417S–421S, 2009.

72. Turnbaugh P. J., Gordon J. I. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol* 587 : 4153–4158, 2009.

73. Cardwell C. R., Stene L. C., Joner G., Cinek O., Svensson J., Goldacre M. J., Parslow R. C., Pozzilli P., Brigis G., Stoyanov D., Urbonaite B., Sipetic S., Schober E., Ionescu-Tirgoviste C., Devoti G., de Beaufort C. E., Buschard K., Patterson C. C. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus : a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 51 : 726–735, 2008.

74. Whyte L. Internal factors in evolution. *Acta Biotheor* 17 : 33, 1965.

75. Lachmann M., Jablonka E. The inheritance of phenotypes: an adaptation to fluctuating environments. *J Theoretical Biol* 181 : 1–9, 1996.

76. Galton F. *English Men of Science : Their Nature and Nurture*. London : Appleton, 1875.

77. Hanson C. *Eugenics, Literature, and Culture in Post-war Britain*. Routledge, 2012.

78. Keller E. F. *The Mirage of a Space Between Nature and Nurture*. Durham, N. C.: Duke Univ. Press, 2010.

79. Schmalhausen I. *Factor of Evolution : The Theory of Stabilizing Selection*, edited by Dobzhansky T. Chicago, IL: Univ. of Chicago Press, 1986.

80. Waddington C. H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature* 150: 563–565, 1942.

81. Burgess D. J. Histone modification at the gene level. *Nature Rev Cancer* 12 : 156, 2012.

82. Feinberg A. P. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature* 447 : 433–440, 2007.

83. Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F., Ropero S., Setien F., Ballestar M. L., Heine-Suner D., Cigudosa J. C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen

P., Vaag A., Stephan Z., Spector T. D., Wu Y. Z., Plass C., Esteller M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 10604–10609, 2005.

84. Hart R., Norman R. J. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part I : General health outcomes. *Hum Reprod Update* 19 : 232–243, 2013.

85. Van Montfoort A. P., Hanssen L. L., de Sutter P., Viville S., Geraedts J. P., de Boer P. Assisted reproduction treatment and epigenetic inheritance. *Hum Reprod Update* 18 : 171–197, 2012.

86. Lillycrop K. A., Phillips E. S., Jackson A. A., Hanson M. A., Burdge G. C. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 135 : 1382–1386, 2005.

87. Waterland R. A., Jirtle R. L. Transposable elements : targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 23 : 5293–5300, 2003.

88. De-Regil L. M., Fernandez-Gaxiola A. C., Dowswell T., Pena-Rosas J. P. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* CD007950, 2010.

89. Lewis R. M., Cleal J. K., Hanson M. A. Review: placenta, evolution and lifelong health. *Placenta* 33 Suppl : S28–S32, 2012.

90. Jones H. N., Powell T. L., Jansson T. Regulation of placental nutrient transport—a review. *Placenta* 28 : 763–774, 2007.

91. Nettle D., Frankenhuis W. E., Rickard I. J. The evolution of predictive adaptive responses in human life history. *Proc R Soc Biol Sci* 280 : 20131343, 2013.

92. Godfrey K. M., Haugen G., Kiserud T., Inskip H. M., Cooper C., Harvey N. C., Crozier S. R., Robinson S. M., Davies L., Southampton Women's Survey Study. Hanson MA. Fetal liver blood flow distribution: role in human developmental strategy to prioritize fat deposition versus brain development. *PloS One* 7 : e41759, 2012.

93. Moritz K. M., Cullen-McEwen L. A. Kidney development and fetal programming. In : *Early Life Origins of Health and Disease*. New York : Springer, 2006, p. 130–144.

94. Burdge G. C., Hoile S. P., Uller T., Thomas N. A., Gluckman P. D., Hanson M. A., Lillycrop K. A. Progressive, transgenerational changes in offspring phenotype and epigenotype following nutritional transition. *PloS One* 6 : e28282, 2011.

95. Li M., Sloboda D. M., Vickers M. H. Maternal obesity and developmental programming of metabolic disorders in offspring : evidence from animal models. *Exp Diabetes Res* 2011 : 592408, 2011.

96. Grossniklaus U., Kelly B., Ferguson-Smith A. C., Pembrey M., Lindquist S.. Transgenerational epigenetic inheritance : how important is it? *Nature Rev Genet* 14 : 228–235, 2013.

97. Hughes V. Epigenetics: the sins of the father. *Nature* 507 : 22–24, 2014.

98. Carrell D. T., Hammoud S. S. The human sperm epigenome and its potential role in embryonic development. *Mol Hum Reprod* 16 : 37–47, 2010.

99. Rassoulzadegan M., Grandjean V., Gounon P., Vincent S., Gillot I., Cuzin F. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* 441 : 469–474, 2006.

100. Wagner G. P., Pavlicev M., Cheverud J. M. The road to modularity. *Nature Rev Genet* 8 : 921–931, 2007.

101. Kiani J., Grandjean V., Liebers R., Tuorto F., Ghanbarian H., Lyko F., Cuzin F., Rassoulzadegan M. RNA-mediated epigenetic heredity requires the cytosine methyltransferase Dnmt2. *PLoS Genet* 9 : e1003498, 2013.

102. Anway M. D., Cupp A. S., Uzumcu M., Skinner M. K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308 : 1466–1469, 2005.

103. Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Skinner M. K. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PloS One* 8 : e55387, 2013.

104. Drake AJ, Walker BR, Seckl JR. Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R34-R38, 2005.

105. Ng S. F., Lin R. C., Laybutt D. R., Barres R., Owens J. A., Morris M. J. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 467 : 963–966, 2010.

106. Wei Y., Yang C. R., Wei Y. P., Zhao Z. A., Hou Y., Schatten H., Sun Q. Y. Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 111 : 1873–1878, 2014.

107. Hillman S., Peebles D. M., Williams D. J. Paternal metabolic and cardiovascular risk factors for fetal growth restriction : a case-control study. *Diabetes Care* 36: 1675–1680, 2013.

108. Savage T., Derraik J. G., Miles H. L., Mouat F., Hofman P. L., Cutfield W. S. Increasing paternal age at childbirth is associated with taller stature and less favourable lipid profiles in their children. *Clin Endocrinol* 80 : 253–260, 2014.

109. Pembrey M. E., Bygren L. O., Kaati G., Edvinsson S., Northstone K., Sjöström M., Golding J., Team A. S. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 14 : 159–166, 2006.

110. Marczylo E. L., Amoako A. A., Konje J. C., Gant T. W., Marczylo T. H. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: a potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics* 7 : 432–439, 2012.

111. Tsyvian P. B., Bashmakova N. V., Kovtun O. P., Makarenko L. V., Pestryaeva L. A. Maternal and newborn infants amino acid concentrations in obese women born themselves with normal and small for gestational age birth weight. *J Developmental Origins of Health and Disease* 6 : 278–284, 2015.

112. McMillen I. C., Robinson J. S. Developmental origins of the metabolic syndrome : prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 85 : 571–633, 2005.

113. Poston L. Developmental programming and diabetes: the human experience and insight from animal models. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24 : 541–552, 2010.

114. Remmers F., Delemarre-van de Waal H. A. Developmental programming of energy balance and its hypothalamic regulation. *Endocr Rev* 32 : 272–311, 2011.

115. Gluckman P. D., Hanson M. A., Spencer H. G., Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease : implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* 272 : 671–677, 2005.

116. Hales C. N., Barker D. J. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60 : 5–20, 2001.

117. Pike K. C., Hanson M. A., Godfrey K. M. Developmental mismatch : consequences for later cardiorespiratory health. *BJOG* 115 : 149–157, 2008.

118. Gluckman P. D., Hanson M. A., Beedle A. S. Early life events and their consequences for later disease : a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 19 : 1–19, 2007.

119. Aerts L., Holemans K., Van Assche F. A. Maternal diabetes during pregnancy : consequences for the offspring. *Diabetes Metab Rev* 6 : 147–167, 1990.

120. Simmons R. A., Saponitsky-Kroyter I., Selak M. A. Progressive accumulation of mitochondrial DNA mutations and decline in mitochondrial function lead to beta-cell failure. *J Biol Chem* 280 : 28785–28791, 2005.

121. Bouret S. G. Leptin, nutrition, and the programming of hypothalamic feeding circuits. *Nestle Nutrition Workshop Series Paediatric Programme* 65 : 25–35, 2010.

122. Poston L. Intergenerational transmission of insulin resistance and type 2 diabetes. *Prog Biophys Mol Biol* 106 : 315–322, 2011.

123. Jansson T. B. Low-dose infusion of atrial natriuretic peptide in the conscious guinea pig increases blood flow to the placenta of growth-retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 166 : 213–218, 1992.

124. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol* 572 : 25–30, 2006.

125. Dahlgren J., Nilsson C., Jennische E., Ho H. P., Eriksson E., Niklasson A., Bjorntorp P., Albertsson Wikland K., Holmang A. Prenatal cytokine exposure results in obesity and gender-specific programming. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281 : E326–E334, 2001.

126. Yzidorczyk C., Gobeil F., Jr, Cambonie G., Lahaie I., Le N. L., Samarani S., Ahmad A., Lavoie J. C., Oligny L.L, Pladys P., Hardy P., Nuyt A. M. Exaggerated vasomotor response to ANG II in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet during gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291 : R1060-R1068, 2006.

127. Bruce K. D, Hanson M. A. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *J Nutr* 140 : 648–652, 2010.

128. Башмакова Н. В., Цывьян П. Б., Пестряева Л. А. Связь исходов беременности с метаболизмом аминокислот у плода и ожирением у матери. *Акушерство и гинекология* 6 : 46–51, 2016.

129. Aihie Sayer A., Dunn R., Langley-Evans S., Cooper C. Prenatal exposure to a maternal low protein diet shortens life span in rats. *Gerontology* 47 : 9–14, 2001.

130. Bertram C. E., Hanson M. A. Animal models and programming of the metabolic syndrome. *Br Medical Bull* 60 : 103–121, 2001.

131. Blackmore H. L., Piekarz A. V., Fernandez-Twinn D. S., Mercer J. R., Figg N., Bennett M., Ozanne S. E. Poor maternal nutrition programmes a pro-atherosclerotic phenotype in ApoE^{-/-} mice. *Clin Sci* 123 : 251–257, 2012.

132. Brawley L., Torrens C., Anthony F. W., Itoh S., Wheeler T., Jackson A. A., Clough G. F., Poston L., Hanson M. A. Glycine rectifies vascular dysfunction induced by dietary protein imbalance during pregnancy. *J Physiol* 554 : 497–504, 2004.

133.Boegehold M. A. Endothelium-dependent control of vascular tone during early postnatal and juvenile growth. *Microcirculation* 17 : 394–406, 2010.

134.Boegehold M. A. The effect of high salt intake on endothelial function: reduced vascular nitric oxide in the absence of hypertension. *J Vasc Res* 50 : 458–467, 2013.

135.Tarry-Adkins J. L., Chen J. H., Smith N. S., Jones R. H., Cherif H., Ozanne S. E. Poor maternal nutrition followed by accelerated postnatal growth leads to telomere shortening and increased markers of cell senescence in rat islets. *FASEB J* 23 : 1521–1528, 2009.

136.Tarry-Adkins J. L., Martin-Gronert M. S., Fernandez-Twinn D. S., Hargreaves I., Alfaradhi M. Z., Land J. M., Aiken C. E., Ozanne S. E. Poor maternal nutrition followed by accelerated postnatal growth leads to alterations in DNA damage and repair, oxidative and nitrosative stress, and oxidative defense capacity in rat heart. *FASEB J* 27 : 379–390, 2013.

137.Freinkel N. Banting Lecture 1980 : of pregnancy and progeny. *Diabetes* 29 : 1023–1035, 1980.

138.Samuelsson A. M., Morris A., Igosheva N., Kirk S. L., Pombo J. M., Coen C. W., Poston L., Taylor P. D. Evidence for sympathetic origins of hypertension in juvenile offspring of obese rats. *Hypertension* 55 : 76–82, 2010.

139.Cagampang F. R., Poore K. R., Hanson M. A. Developmental origins of the metabolic syndrome : body clocks and stress responses. *Brain Behav Immunity* 25 : 214–220, 2011.

140.Boubred F., Buffat C., Simeoni U. The developing kidney and the fetal origins of adult cardiovascular disease. *Nephrol Fluid/Electrolyte* 139, 2012.

141.Lukaszewski M. A., Eberle D., Vieau D., Breton C. Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 305 : E1195E-1207, 2013.

142.Lanham S. A., Roberts C., Hollingworth T., Sreekumar R., Elahi M. M., Cagampang F. R., Hanson M. A., Oreffo R.O. Maternal

high-fat diet: effects on offspring bone structure. *Osteoporosis Int* 21 : 1703–1714, 2010.

143. Weiss A., Leinwand L. A. The mammalian myosin heavy chain gene family. *Annu Rev Cell Dev Biol* 12 : 417–439, 1996.

144. Van Rooij E., Sutherland L. B., Qi X., Richardson J. A., Hill J., Olson E. N. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science* 316 : 575–579, 2007.

145. Watkins A. J., Lucas E. S., Torrens C., Cleal J. K., Green L., Osmond C., Eckert J. J., Gray W. P., Hanson M. A., Fleming T. P. Maternal low-protein diet during mouse pre-implantation development induces vascular dysfunction and altered renin-angiotensin-system homeostasis in the offspring. *Br J Nutr* 103 : 1762–1770, 2010.

146. Watkins A. J., Platt D., Papenbrock T., Wilkins A., Eckert J. J., Kwong W. Y., Osmond C., Hanson M., Fleming T. P. Mouse embryo culture induces changes in postnatal phenotype including raised systolic blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 5449–5454, 2007.

147. Bertram C., Khan O., Ohri S., Phillips D. I., Matthews S. G., Hanson M. A. Transgenerational effects of prenatal nutrient restriction on cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Physiol* 586 : 2217–2229, 2008.

148. Gluckman P. D., Hanson M. A., Beedle A. S. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. *BioEssays* 29 : 145–154, 2007.

149. Cleal J. K., Poore K. R., Newman J. P., Noakes D. E., Hanson M. A., Green L. R. The effect of maternal undernutrition in early gestation on gestation length and fetal and postnatal growth in sheep. *Pediatr Res* 62 : 422–427, 2007.

150. Poore K. R., Cleal J. K., Newman J. P., Boullin J. P., Noakes D. E., Hanson M. A., Green L. R. Nutritional challenges during development induce sex-specific changes in glucose homeostasis in the adult sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292 : E32–E39, 2007.

151. Alfaradhi M. Z., Ozanne S. E. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet.* 2 : 27–33, 2011.

152. Ayyavoo A., Savage T., Derraik J. G., Hofman P. L., Cutfield W. S. First-born children have reduced insulin sensitivity and higher daytime blood pressure compared to later-born children. *J Clin Endocrinol Metab* 98 : 1248–1253, 2013.

153. Lawlor D. A., Mortensen L., Andersen A. M. Mechanisms underlying the associations of maternal age with adverse perinatal outcomes: a sibling study of 264 695 Danish women and their firstborn offspring. *Int J Epidemiol* 40 : 1205–1214, 2011.

154. Stene L. C., Magnus P., Lie R. T., Sovik O., Joner G. Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 323 : 369, 2001.

155. Brand A. P., Greenwood S. L., Glazier J. D., Bennett E. J., Godfrey K. M., Sibley C. P., Hanson M. A., Lewis R. M. Comparison of l-serine uptake by human placental microvillous membrane vesicles and placental villous fragments. *Placenta* 31 : 456–459, 2010.

156. Lewis R. M., Glazier J., Greenwood S. L., Bennett E. J., Godfrey K. M., Jackson A. A., Sibley C. P., Cameron I. T., Hanson M. A. l-Serine uptake by human placental microvillous membrane vesicles. *Placenta* 28 : 445–452, 2007.

157. Cleal J. K., Brownbill P., Godfrey K. M., Jackson J. M., Jackson A. A., Sibley C. P., Hanson M. A., Lewis R. M. Modification of fetal plasma amino acid composition by placental amino acid exchangers in vitro. *J Physiol* 582 : 871–882, 2007.

158. Sibley C. P., Coan P. M., Ferguson-Smith A. C., Dean W., Hughes J., Smith P., Reik W., Burton G. J., Fowden A. L., Constancia M. Placental-specific insulin-like growth factor 2 (Igf2) regulates the diffusional exchange characteristics of the mouse placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 8204–8208, 2004.

159. Cetin I., Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta* 30 Suppl A : S77–82, 2009.

160. Rossant J., Cross J. C. Placental development : lessons from mouse mutants. *Nature Rev Genet* 2 : 538–548, 2001.

161. Burton G. J., Jauniaux E., Watson A. L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. *Am J Obstet Gynecol* 181 : 718–724, 1999.

162. Constancia M., Hemberger M., Hughes J., Dean W., Ferguson-Smith A., Fundele R., Stewart F., Kelsey G., Fowden A., Sibley C., Reik W. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature* 417 : 945–948, 2002.

163. Chen P. Y., Ganguly A., Rubbi L., Orozco L. D., Morselli M., Ashraf D., Jaroszewicz A., Feng S., Jacobsen S. E., Nakano A., Devaskar S. U., Pellegrini M. Intrauterine calorie restriction affects placental DNA methylation and gene expression. *Physiol Genomics* 45 : 565–576, 2013.

164. Vaughan O. R., Sferruzzi-Perri A. N., Coan P. M., Fowden A. L. Adaptations in placental phenotype depend on route and timing of maternal dexamethasone administration in mice. *Biol Reprod* 89 : 80, 2013.

165. Bouchard L., Hivert M. F., Guay S. P., St-Pierre J., Perron P., Brisson D. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes* 61 : 1272–1280, 2012.

166. Mazzi E. A., Soliman K. F. Epigenetics and nutritional environmental signals. *Integr Comp Biol*. 54 : 21–30, 2014.

167. Seckl J. R. Glucocorticoids, feto-placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and the early life origins of adult disease. *Steroids* 62 : 89–94, 1997.

168. Langley-Evans S. C., Phillips G. J., Benediktsson R., Gardner D. S., Edwards C. R., Jackson A. A., Seckl J. R. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta* 17 : 169–172, 1996.

169. Radaelli T., Varastehpour A., Catalano P., Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 52 : 2951–2958, 2003.

170.Desoye G., Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 30 Suppl 2 : S120–126, 2007.

171.Redman C. W. Preeclampsia : a multi-stress disorder. *Rev Med Intern* 32 Suppl 1: S41–44, 2011.

172.. Ruchat S. M., Houde A. A., Voisin G., St-Pierre J., Perron P., Baillargeon J. P., Gaudet D., Hivert M. F., Brisson D., Bouchard L. Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics* 8: 935–943, 2013.

173.Challier J. C., Basu S., Bintein T., Minium J., Hotmire K., Catalano P. M., Hauguel-de Mouzon S. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta* 29 : 274–281, 2008.

174.Lewis R. M., Greenwood S. L., Cleal J. K., Crozier S. R., Verrall L., Inskip H. M., Cameron I. T., Cooper C., Sibley C. P., Hanson M. A., Godfrey K. M. Maternal muscle mass may influence system A activity in human placenta. *Placenta* 31 : 418–422, 2010.

175.Houde A. A., Guay S. P., Desgagne V., Hivert M. F., Baillargeon J. P., St-Pierre J., Perron P., Gaudet D., Brisson D., Bouchard L. Adaptations of placental and cord blood ABCA1 DNA methylation profile to maternal metabolic status. *Epigenetics* 8 : 1289–1302, 2013.

176.Welch G. N., Upchurch G. R., Jr, Loscalzo J. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease. *Hosp Pract* 32 : 81–82, 85, 88–92, 1997.

177.Stein Z., Susser M. Fertility, fecundity, famine : food rations in the dutch famine 1944/5 have a causal relation to fertility, and probably to fecundity. *Hum Biol* 47 : 131–154, 1975.

178.Roseboom T. J., van der Meulen J. H., Ravelli A. C., Osmond C., Barker D. J., Bleker O. P. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life : an overview. *Twin Res* 4 : 293–298, 2001.

179.Blanco C. E., Chen V., Maertzdorf W., Bamford O.S., Hanson M. Effect of hyperoxia (PaO₂ 50–90 mmHg) on fetal breathing

movements in the unanaesthetized fetal sheep. *J Dev Physiol* 14 : 235–241, 1990.

180. 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* 13 : E586–594, 2016.

181. Gluckman P. D. Clinical review 68 : the endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 80 : 1047–1050, 1995.

182. McCaffery A., Simpson S. A gregarizing factor present in the egg pod foam of the desert locust *Schistocerca gregaria*. *J Exp Biol* 201 : 347–363, 1998.

183. Boonstra R., Hik D., Singleton G. R., Tinnikov A. The impact of predator-induced stress on the snowshoe hare cycle. *Ecol Monogr* 68 : 371–394, 1998.

184. Lee T. M., Smale L., Zucker I., Dark J. Influence of daylength experienced by dams on post-natal development of young meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*). *J Reprod Fertil* 81 : 337–342, 1987.

185. Harris A., Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav* 59 : 279–289, 2011.

186. Van den Bergh B. R., Mulder E. J., Mennes M., Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child : links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 29 : 237–258, 2005.

187. Villar J., Klebanoff M., Kestler E. The effect on fetal growth of protozoan and helminthic infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 74 : 915–920, 1989.

188. Farley D., Tejero M. E., Comuzzie A. G., Higgins P. B., Cox L., Werner S. L., Jenkins S. L., Li C, Choi J., Dick E. J., Jr, Hubbard G. B., Frost P., Dudley D. J., Ballesteros B., Wu G., Nathanielsz P. W., Schlabritz-Loutsevitch N. E. Feto-placental adaptations to maternal obesity in the baboon. *Placenta* 30 : 752–760, 2009.

189. Maloyan A., Muralimanoharan S., Huffman S., Cox L. A., Nathanielsz P. W., Myatt L., Nijland M. J. Identification and

comparative analyses of myocardial miRNAs involved in the fetal response to maternal obesity. *Physiol Gen* 45 : 889–900, 2013.

190. Fan L., Lindsley S. R., Comstock S. M., Takahashi D. L., Evans A. E., He G. W., Thornburg K. L., Grove K. L. Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring. *Int J Obesity* 37 : 254–262, 2013.

191. Huang Y., Yan X., Zhu M. J., McCormick R. J., Ford S. P., Nathanielsz P. W., Du M. Enhanced transforming growth factor-beta signaling and fibrogenesis in ovine fetal skeletal muscle of obese dams at late gestation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298 : E1254–E1260, 2010 .

192. Elahi M. M., Cagampang F. R., Mukhtar D., Anthony F. W., Ohri S. K., Hanson M. A. Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice. *Br J Nutr* 102 : 514–519, 2009.

193. Bruce K. D., Cagampang F. R., Argenton M., Zhang J., Ethirajan P. L., Burdge G. C., Bateman A. C., Clough G. F, Poston L., Hanson M. A., McConnell J. M., Byrne C. D. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology* 50 : 1796–1808, 2009.

194. Dudley K. J., Sloboda D. M., Connor K. L., Beltrand J., Vickers M. H. Offspring of mothers fed a high fat diet display hepatic cell cycle inhibition and associated changes in gene expression and DNA methylation. *PLoS One* 6 : e21662, 2011.

195. Carlin J., George R., Reyes T. M. Methyl donor supplementation blocks the adverse effects of maternal high fat diet on offspring physiology. *PLoS One* 8 : e63549, 2013.

196. Ribeiro A. M., Lima C., de Lira P. I. Low birth weight and obesity : causal or casual association? *Rev Pediatr* 33: 341–349, 2015.

197. Singhal A., Lucas A. Early origins of cardiovascular disease : is there a unifying hypothesis? *Lancet* 363 : 1642–1645, 2004.

198.Odijk J., Kull I., Borres M., Brandtzaeg P., Edberg U., Hanson L., Høst A., Kuitunen M., Olsen S., Skerfving S. Breastfeeding and allergic disease : a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 58 : 833–843, 2003.

199.Pilgaard K., Faerch K., Carstensen B., Poulsen P., Pisinger C., Pedersen O., Witte D. R., Hansen T., Jorgensen T., Vaag A. Low birthweight and premature birth are both associated with type 2 diabetes in a random sample of middle-aged Danes. *Diabetologia* 53 : 2526–2530, 2010.

200.Irving R. J., Belton N. R., Elton R. A., Walker B. R. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* 355 : 2135–2136, 2000.

201.Karter A. J., Rowell S. E., Ackerson L. M., Mitchell B. D., Ferrara A., Selby J. V., Newman B. Excess maternal transmission of type 2 diabetes. The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 22 : 938–943, 1999.

202.Dabelea D., Hanson R. L., Lindsay R. S., Pettitt D. J., Imperatore G., Gabir M. M., Roumain J., Bennett P. H., Knowler W. C. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 49 : 2208–2211, 2000.

203.Kaplan S. L., Grumbach M. M. Studies of a human and simian placental hormone with growth hormone-like and prolactin-like activities. *J Clin Endocrinol Metab* 24 : 80–100, 1964.

204.Barbour L. A., Shao J., Qiao L., Pulawa L.K., Jensen D. R., Bartke A., Garrity M., Draznin B., Friedman J. E. Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol* 186 : 512–517, 2002.

205.Egeland G. M., Skjaerven R., Irgens L. M. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes : population based study. *BMJ* 321 : 546–547, 2000.

206. Konig M., Shuldiner A. R. The genetic interface between gestational diabetes and type 2 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25 : 36–40, 2011.

207. Wells J. C. The programming effects of early growth. *Early Hum Dev* 83 : 743–748, 2007.

208. Ajslev T. A., Andersen C. S., Gamborg M., Sorensen T. I., Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota : the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obesity* 35 : 522–529, 2011.

209. Чистякова Г. Н., Газиева И. А., Цывьян П. Б., Ремизова И. И., Трапезникова Ю. М., Мазуров Д. О. Прогестерон-зависимые механизмы сосудистой регуляции в ранние сроки беременности после ВРТ Связь с особенностями гемодинамики плода. *Проблемы репродукции* 21 : 71–75, 2015.

210. McBride W. G. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 2 : 1.–358., 1961.

211. Dodic M., Abouantoun T., O'Connor A., Wintour E. M., Moritz K.M. Programming effects of short prenatal exposure to dexamethasone in sheep. *Hypertension* 40 : 729–734, 2002.

212. Naeye R. L. Effects of maternal cigarette smoking on the fetus and placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 85 : 732–737, 1978.

213. Ковтун О. П., Цывьян П. Б. Патофизиологические механизмы синдрома внезапной смерти новорожденных. *Вестн. Уральской медицинской академич. науки* 47: 71–74, 2014.

214. Behnke M., Smith V. C., Committee on Substance Abuse and the Newborn. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics* 131 : e1009-1024, 2013.

215. Bergman A., Heindel J. J., Jobling S., Kidd K. A., Zoeller R. T., Jobling S. K. State of the science of endocrine disrupting chemicals. Geneva : United Nations Environment Programme and World Health Organization; ISBN : 978 92 4 150503 1 2012.

216. Skinner M. K., Manikkam M., Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reprod Toxicol* 31 : 337–343, 2011.

217. Cagampang F. R., Torrens C., Anthony F. W., Hanson M. Developmental exposure to bisphenol A leads to cardiometabolic dysfunction in adult mouse offspring. *J Dev Origins Health Disease* 3 : 287–292, 2012.

218. Nuyt A. M., Alexander B. T. Developmental programming and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18 : 144–152, 2009.

219. Wells J. C. The thrifty phenotype : an adaptation in growth or metabolism? *Am J Hum Biol* 23 : 65–75, 2011.

220. Johnson L. J., Tricker P. J. Epigenomic plasticity within populations : its evolutionary significance and potential. *Heredity* 105 : 113–121, 2010.

221. West-Eberhard M. J. Phenotypic accommodation : adaptive innovation due to developmental plasticity, with or without genetic change. *Integr Comp Biol* 43 : 970–970, 2003.

222. Bateson P. Fetal experience and good adult design. *Int J Epidemiol* 30 : 928–934, 2001.

223. Lawn J. E., Kinney M. V., Belizan J. M., Mason E. M. Born Too Soon : Accelerating actions for prevention and care of 15 million newborns born too soon. *Reprod Health* 10 (Suppl 1) : S1–6, 2013.

224. Alderman H., Behrman J. R. Reducing the incidence of low birth weight in low-income countries has substantial economic benefits. *World Bank Research Observer* 21 : 25–48, 2006.

225. Alwan A. D., Galea G., Stuckler D. Development at risk : addressing noncommunicable diseases at the United Nations high-level meeting. *Bull WHO* 89 : 546–546a, 2011.

226. Chang H. H., Larson J., Blencowe H., Spong C. Y., Howson C.P., Cairns-Smith S., Lackritz E. M., Lee S. K., Mason E., Serazin A. C. Preventing preterm births : analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 381(9862) : 223–234, 2013.

227. Yang P., Chen Y. H., Yen C. F., Chen H. L. Psychiatric diagnoses, emotional-behavioral symptoms and functional outcomes in adolescents born preterm with very low birth weights. *Child Psychiatry and Human Development* 46(3) : 358–366, 2015.

228. Poets C. F., Roberts R. S., Schmidt B., Whyte R. K., Asztalos E. V., Bader D., Nelson H. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA* 314(6) : 595–603, 2015.

229. Koc O., Kavuncuoglu S., Ramoglu M. G., Aldemir E., Aktalay A., Eras Z. School performance and neurodevelopment of very low birth weight preterm infants : First report From Turkey. *Journal of Child Neurology* 31(2) : 170–176, 2016.

230. Lyngstad L. T., Tandberg B. S., Storm H., Ekeberg B. L., Moen A. Does skin-to-skin contact reduce stress during diaper change in preterm infants? *Early Human Development* 90(4) : 169–172, 2014.

231. Valeri B. O., Holsti L., Linhares M. B. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm : a systematic review. *Clinical Journal of Pain* 31(4) : 355–362, 2015.

232. Nist M. D. Biological embedding : evaluation and analysis of an emerging concept for nursing scholarship. *Journal of Advanced Nursing*, 73(2) : 349–360, 2017.

233. Buschdorf J. P., Meaney M. J. Epigenetics/programming in the HPA axis. *Comprehensive Physiology* 6(1) : 87–110, 2015.

234. Ortinau C., Neil J. The neuroanatomy of prematurity : normal brain development and the impact of preterm birth. *Clinical Anatomy* 28(2) : 168–183, 2015.

235. Nist D. M., Harrison T. M., Stewart D. K. The biological embedding of neonatal stress exposure : a conceptual model describing the mechanisms of stress-induced neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Res Nurs Health* 42(1) : 61–71, 2019.

236. Ball G., Aljabar P., Arichi T., Tusor N., Cox D., Merchant N., Counsell S. J. Machine-learning to characterise neonatal functional connectivity in the preterm brain. *Neuroimage* 124(Pt A) : 267–275, 2016.

237. Karolis V. R., Froudust-Walsh S., Brittain P. J., Kroll J., Ball G., Edwards A. D., Nosarti C. Reinforcement of the brain's rich-club architecture following early neurodevelopmental disruption caused by very preterm birth. *Cerebral Cortex* 26(3) : 1322–1335, 2016.

238. Anand K. J., Scalzo F. M. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biology of the Neonate* 77(2) : 69–82, 2000.

239. Volpe J. J., Kinney H. C., Jensen F. E., Rosenberg P. A. The developing oligodendrocyte : key cellular target in brain injury in the premature infant. *International Journal of Developmental Neuroscience* 29(4) : 423–440, 2011.

240. Subedi D., DeBoer M. D., Scharf R. J. Developmental trajectories in children with prolonged NICU stays. *Archives of Disease in Childhood* 102(1) : 29–34, 2016.

241. Aksic M., Radonjic N. V., Aleksic D., Jevtic G., Markovic B., Petronijevic N., Filipovic B. Longterm effects of the maternal deprivation on the volume and number of neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 73(3) : 394–403, 2013.

242. McPherson R. J., Gleason C., Mascher-Denen M., Chan M., Kellert B., Juul S. E. A new model of neonatal stress which produces lasting neurobehavioral effects in adult rats. *Neonatology* 92(1) : 33–41, 2007.

243. Huppertz-Kessler C. J., Poeschl J., Hertel R., Unsicker K., Schenkel J. Effects of a new postnatal stress model on monoaminergic neurotransmitters in rat brains. *Brain and Development* 34(4) : 274–279, 2012.

244. Smith G. C., Gutovich J., Smyser C., Pineda R., Newnham C., Tjoeng T. H., Inder T. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Annals of Neurology* 70(4) : 541–549, 2011.

245. Cong X., Wu J., Vittner D., Xu W., Hussain N., Galvin S., Henderson W. A. The impact of cumulative pain/stress on neurobehavioral development of preterm infants in the NICU. *Early Human Development* 108 : 9–16, 2017.

246. Cruz M. D., Fernandes A. M., Oliveira C. R. Epidemiology of painful procedures performed in neonates : A systematic review

of observational studies. *European Journal of Pain* 20(4) : 489–498, 2016.

247. Peng N. H., Bachman J., Jenkins R., Chen C. H., Chang Y. C., Chang Y. S., Wang T. M. Relationships between environmental stressors and stress biobehavioral responses of preterm infants in NICU. *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing* 23(4) : 363–371, 2009.

248. Zeiner V., Storm H., Doheny K. K. Preterm infants' behaviors and skin conductance responses to nurse handling in the NICU. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 29(15): 2531–2536, 2016.

249. Hansel A., Hong S., Camara R. J., von Kanel R. Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35(1) : 115–121, 2010.

250. Wieck A., Andersen S. L., Brenhouse H. C. Evidence for a neuroinflammatory mechanism in delayed effects of early life adversity in rats: relationship to cortical NMDA receptor expression. *Brain, Behavior, and Immunity* 28 : 218–226, 2013.

251. Weber M. D., Godbout J. P., Sheridan J. F. Repeated social defeat, neuroinflammation, and behavior : monocytes carry the signal. *Neuropsychopharmacology* 42(1) : 46–61, 2017.

252. Roque A., Ochoa-Zarzosa A., Torner L. Maternal separation activates microglial cells and induces an inflammatory response in the hippocampus of male rat pups, independently of hypothalamic and peripheral cytokine levels. *Brain, Behavior, and Immunity* 55 : 39–48, 2016.

253. Jung S. H., Wang Y., Kim T., Tarr A., Reader B., Powell N., Sheridan J. F. Molecular mechanisms of repeated social defeat-induced glucocorticoid resistance : Role of microRNA. *Brain, Behavior, and Immunity* 44 : 195–206, 2015.

254. Kinjo T., Ohga S., Ochiai M., Honjo S., Tanaka T., Takahata Y., Hara T. Serum chemokine levels and developmental outcome in preterm infants. *Early Human Development* 87(6) : 439–443, 2011.

255. Kuban K. C., O'Shea T. M., Allred E. N., Fichorova R. N., Heeren T., Paneth N., Leviton A. The breadth and type of systemic

inflammation and the risk of adverse neurological outcomes in extremely low gestation newborns. *Pediatric Neurology* 52(1) : 42–48, 2015.

256. Korzeniewski S. J., Romero R., Cortez J., Pappas A., Schwartz A. G., Kim C. J., Hassan S. S. A “multihit” model of neonatal white matter injury : cumulative contributions of chronic placental inflammation, acute fetal inflammation and postnatal inflammatory events. *Journal of Perinatal Medicine* 42(6) : 731–743, 2014.

257. Inomata K., Mizobuchi M., Tanaka S., Iwatani S., Sakai H., Yoshimoto S., Nakao H. Patterns of increases in interleukin-6 and C-reactive protein as predictors for white matter injury in preterm infants. *Pediatrics International* 56(6) : 851–855, 2014.

258. Weissman A., Aranovitch M., Blazer S., Zimmer E. Z. Heel-lancing in newborns : behavioral and spectral analysis assessment of pain control methods. *Pediatrics* 124(5) : e921–926, 2009.

259. Cong X., Ludington-Hoe S. M., McCain G., Fu P. Kangaroo Care modifies preterm infant heart rate variability in response to heel stick pain: pilot study. *Early Human Development* 85(9) : 561–567, 2009.

260. Salavitarbar A., Haidet K. K., Adkins C. S., Susman E. J., Palmer C., Storm H. Preterm infants’ sympathetic arousal and associated behavioral responses to sound stimuli in the neonatal intensive care unit. *Advances in Neonatal Care* 10(3) : 158–166, 2010.

261. Yiallourou S. R., Witcombe N. B., Sands S. A., Walker A. M., Horne R. S. The development of autonomic cardiovascular control is altered by preterm birth. *Early Human Development* 89(3) : 145–152, 2013.

262. Goffaux P., Lafrenaye S., Morin M., Patural H., Demers G., Marchand S. Preterm births : Can neonatal pain alter the development of endogenous gating systems? *European Journal of Pain* 12(7) : 945–951, 2008.

263. Bjelakovic B., Ilic S., Dimitrijevic L., Milovanovic B., Kostic G., Bjelakovic L., Lukic S. Heart rate variability in infants with central

coordination disturbance. *Early Human Development* 86(2) : 77-81, 2010.

264. Yamada J., Stevens B., de Silva N., Gibbins S., Beyene J., Taddio A., Koren G. Hair cortisol as a potential biologic marker of chronic stress in hospitalized neonates. *Neonatology* 92(1): 42–49, (2007).

265. Grunau R. E., Tu M. T., Whitfield M. F., Oberlander T. F., Weinberg J., Yu W., Scheifele D. Cortisol, behavior, and heart rate reactivity to immunization pain at 4 months corrected age in infants born very preterm. *Clinical Journal of Pain* 26(8) : 698–704, 2010.

266. Quesada A. A., Tristao R. M., Pratesi R., Wolf O. T. Hyper-responsiveness to acute stress, emotional problems and poorer memory in former preterm children. *Stress* 17(5) : 389–399, 2014.

267. Brummelte S., Chau C. M., Cepeda I. L., Degenhardt A., Weinberg J., Synnes A. R., Grunau R. E. Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrinology* 5 1: 151–163, 2015.

268. Weaver I. C., Cervoni N., Champagne F. A., D'Alessio A. C., Sharma S., Seckl J. R., Meaney M. J. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience* 7(8) : 847–854, 2004.

269. Chen J., Evans A. N., Liu Y., Honda M., Saavedra J. M., Aguilera G. Maternal deprivation in rats is associated with corticotrophin-releasing hormone (CRH) promoter hypomethylation and enhances CRH transcriptional responses to stress in adulthood. *Journal of Neuroendocrinology* 24(7) : 1055–1064, 2012.

270. Kantake M., Yoshitake H., Ishikawa H., Araki Y., Shimizu T. Postnatal epigenetic modification of glucocorticoid receptor gene in preterm infants: a prospective cohort study. *BMJ Open* 4(7) : e005318, 2014.

271. Sparrow S., Manning J. R., Cartier J., Anblagan D., Bastin M. E., Piyasena C., Boardman J. P. Epigenomic profiling of preterm infants reveals DNA methylation differences at sites associated with neural function. *Translational Psychiatry* 6 : e716, 2016.

272. Fumagalli M., Provenzi L., De Carli P., Dessimone F., Sirgiovanni I., Giorda R., Montirosso R. From early stress to 12-month development in very preterm infants : Preliminary findings on epigenetic mechanisms and brain growth. *PloS One* 13(1) : e0190602, 2018.

273. Montirosso R., Provenzi L., Fumagalli M., Sirgiovanni I., Giorda R., Pozzoli U., Borgatti R. Serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation associates with neonatal intensive care unit stay and 3-month-old temperament in preterm infants. *Child Development* 87(1) : 38–48, 2016.

274. Feldman R., Rosenthal Z., Eidelman A. I. Maternal-preterm skin-to-skin contact enhances child physiologic organization and cognitive control across the first 10 years of life. *Biological Psychiatry* 75(1) : 56–64, 2014.

275. Gao H., Xu G., Gao H., Dong R., Fu H., Wang D., Zhang H. Effect of repeated kangaroo mother care on repeated procedural pain in preterm infants : A randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies* 52(7) : 1157–1165, 2015.

276. Asadollahi M., Jabraeili M., Mahallei M., Asgari Jafarabadi M., Ebrahimi S. Effects of gentle human touch and field massage on urine cortisol level in premature infants : A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Caring Sciences* 5(3) : 187–194, 2016.

277. Fernandez D., Antolin-Rodriguez R. Bathing a premature infant in the intensive care unit : A systematic review. *Journal of Pediatric Nursing* 41 : 131–139, 2018.

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

279. Ковтун О. П., Цывьян П. Б. Поражение почек и перинатальное программирование артериальной гипертензии: результаты экспериментальных исследований. *Вопросы современной педиатрии* 16 : 481–486, 2017.

280. Ковтун О. П., Цывьян П. Б. Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии 64 : 19–25, 2019.

Учебное пособие

ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ
ЗДОРОВЬЯ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА:
ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Ковтун Ольга Петровна, **Цывьян** Павел Борисович

Корректор И.Ю. Бралкова
Дизайн, верстка ООО «Мегапринт»

Подписано в печать . Формат Усл.п.л. . Уч.-издат. л Тираж экз.
Заказ №

Отпечатано в

