

структуру и динамику летальности на догоспитальном этапе, выявлять ее связь с модифицируемыми и немодифицируемыми факторами, что позволит внедрить в клиническую практику новые подходы к организации дифференциальной диагностики и неотложной помощи пациентам на этапе СМП.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ажеганов А.Е. Опыт снижения летальности при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе. Материалы 4-го Российского научного форума «Догоспитальный этап медицинской помощи: традиции и стереотипы». — Москва, ЦДХ, 20-23 октября 2009 г., МЕДИ Экспо, — 2009. — С. 16.
2. Гришина А. А. Предикторы догоспитальной летальности при остром коронарном синдроме. Значение факторов риска в мужской и женской популяциях. Автореферат по медицине 14.00.05, Екатеринбург. — 2009. — С. 3.
3. Жуков В.Н., Девяткова Г.И., Тиунов В.К., Нелюбин В.В. Целевые показатели работы станции отделения СМП, их роль в улучшении качества оказания экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе // Неотложная терапия, М., 2008. — № 3-4. — С. 18-19.

**П. Б. Цывьян**

**ВЛИЯНИЕ ПЕРИКОНЦЕПЦИОННЫХ УСЛОВИЙ РАЗВИТИЯ  
НА ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА И ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА**

*Уральский государственный медицинский университет  
Уральский НИИ охраны материнства и младенчества  
г. Екатеринбург*

**Аннотация**

Периконцепционный период в развитии млекопитающих определен как весьма узкое по времени окно, охватывающее преконцепционный период и период от зачатия до имплантации эмбриона, воздействия в течение которого на мать и оплодотворенную яйцеклетку способны влиять на последующий рост и физиологические характеристики потомства. Исследования на человеке и животных моделях показали, что такие факторы как питание матери, условия культивирования эмбриона *in vitro*, воздействие на гаметы и эмбрион могут существенно влиять на состояние здоровья индивидуума в последующей жизни. Эпигенетические воздействия на ДНК и процессы организации хроматина являются наиболее вероятными механизмами реализации влияния факторов внешней среды на последующее развитие и фенотип. В обзоре уделяется особое внимание двум важным моментам раннего развития: гематогенезу и преимплантации. Обсуждаются долгосрочные эффекты модификации перимплантационных условий развития на последующее здоровье потомства.

**Ключевые слова:** эпигенетические воздействия, метилирование ДНК, питание матери, внутриутробное программирование заболеваний.

В настоящее время доказано, что риск возникновения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний определяется не только укладом жизни и генетической предрасположенностью, но может быть программируемо особенностями внутриутробного развития. Ретроспективные исследования, проведенные профессором Дэвидом Баркером и его коллегами из университета Саутхэмптона (Англия) в 80-х годах прошлого века, показали причинную связь между нарушением внутриутробного питания плода (суррогатным показателем которого является вес при рождении) и увеличением вероятности развития артери-

альной гипертензии, диабета 2-го типа в последующей жизни [5, 6, 14]. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные затем во многих странах мира, подтвердили связь между субоптимальным ростом плода и увеличенным риском развития диабета 2го типа, гипертензии, дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [8, 27].

В экспериментах на животных было показано, что ограничение питания по содержанию белка в начале беременности коррелировало с меньшим весом плаценты и массой новорожденного, а подобное воздействие во второй половине беременности приводило к рождению потомства с уменьшенным количеством подкожно-жирового слоя [15, 24]. На животных моделях было установлено, что ранние стадии развития беременности были особенно чувствительны к ограничению поступления белка с пищей [15]. Раннее ограничение питания овец приводит к изменениям функции сердечно-сосудистой системы, уровня циркулирующего кортизола у плодов и развитию гипертрофии сердечной мышцы у ягнят в последующей жизни [12, 13]. Более того, результаты экспериментов на мышах показали, что ограничение поступления белка к матери имеет значение не только во время беременности. Если это ограничение начиналось в преконцепционный период и продолжалось в течение беременности, то изменения сердечно-сосудистой системы (гипертензия) были еще более выражены [29]. Настоящий обзор посвящен исследованию механизмов и путей периконцепционного программирования здоровья и заболеваний.

В настоящее время международный проект «Геном» практически завершен, при этом было идентифицировано около 30 тысяч генов человека. Однако в ходе внутриутробного и постнатального развития экспрессируется только порядка 6 тысяч генов. Остальные 24 тысячи представляют собой своеобразный генетический резерв, который может быть реализован при изменении условий существования организма во внутриутробный период и после рождения. То какие гены и в какой последовательности могут быть экспрессированы находится в значительной мере под контролем так называемых эпигенетических (дословно надгенетических) факторов. К числу этих факторов

относятся уровень снабжения плода кислородом, потоки питательных веществ, физические и химические составляющие внутренней среды и окружения организма плода.

Эпигенетическое влияние на геном заключается в изменении специфической «упаковки» хроматина, результирующей в экспрессии, либо депрессии данного гена. Это означает, что эпигенетические факторы способны влиять на состояние специфических фрагментов ДНК без изменения нуклеотидной последовательности самой молекулы. Это свойство лежит в основе феномена, когда при наличии одного генотипа возможно получение разных фенотипов [7, 17]. У млекопитающих такие модификации возможны при метилировании сериновых остатков в гистоне [17]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что факторы окружающей среды способны существенно влиять на эпигенетическое ремоделирование, имеющее место в ходе раннего эмбрионального периода, меняя состояние метилирования гистонов, что в свою очередь, модулирует экспрессию генов и, в конечном счете, состояние здоровья потомства [19, 37].

Гаметогенез млекопитающих — это высокоорганизованный во времени процесс реализации определенных событий, проявляющийся в дифференциации и продуцировании высокоспециализированных гаплоидных гамет. Однако, несмотря на центральную роль гаметогенеза в репродукции и развитии, механизмы, регулирующие этот процесс, до сих пор далеко не изучены. В экспериментах, как *in vitro*, так и *in vivo*, гаметы, как правило, оказываются в не физиологических условиях, что само по себе может влиять на состояние потомства, и существенно снижает возможности адекватной интерпретации результатов экспериментов.

Оогенез млекопитающих продемонстрировал свою чувствительность к условиям окружающей среды, таким образом, экспрессия генов оплодотворенной яйцеклетки и blastocysts может быть изменена [33, 34]. В экспериментах на культуре ооцитов *in vitro* и в экспериментах с ограничением белка в рационе матери было продемонстрировано, что дифференциация, саморазвитие и созревание яйцеклеток меняются [35]. Это может иметь существенное влияние на развитие эмбриона и дальнейшее состояние здоровья потомства.

Подобная зависимость имеется не только у грызунов, но и у домашних животных (овец), что позволило скотоводам вывести эмпирическую зависимость между питанием матери до зачатия, в различные периоды беременности и массой тела новорожденных [4].

Стремительное развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) привело к тому, что все большее количество будущих матерей подвергается значительному прекоцепционному воздействию. Одним из таких является процедура индукции суперовуляции, являющаяся рутинным этапом процесса экстракорпорального оплодотворения. Для этого используются большие дозы гормонов, вызывающие одновременное созревание и овуляцию нескольких ооцитов. В экспериментах на мышах суперовуляция существенно влияла на процессы метилирования ДНК эмбриона и плода [11, 29]. Кроме того, этот эффект передавался через поколение и проявлялся в изменении процессов метилирования в сперматозоидах потомства [31]. Относительно сперматогенеза было также показано значительное влияние факторов внешней среды и прекоцепционных условий на качество спермы и процессы метилирования при созревании сперматозоидов [26].

Относительно короткое время от оплодотворения до имплантации содержит ряд важных событий. Они представлены первым делением (расщеплением), момент наступления которого является определенным индикатором правильного хода процесса развития, и активацией эмбрионального генома [20]. В это время (в стадию морулы) клеточная масса эмбриона становится более компактной, происходит формирование бластоцисты. В эту стадию эмбрион состоит из двух клеточных популяций: наружной поляризованной трофобласты и внутреннего слоя, состоящего из плюрипотентных не поляризованных клеток. Из этих двух линий развиваются собственно плацента и плодовые клетки [20]. Процессы метилирования ДНК протекают по-разному в этих двух клеточных популяциях. Это становится важным поворотным пунктом в развитии эмбриона, и принадлежность этих клеток к двум линиям может быть предсказана по асимметрии модификации гистонов хроматина бластомеров в стадию расщепления [32].

Манипуляции с уровнем метилирования ДНК стволовых клеток мыши, полученных из линии плодовых клеток бластоцисты, имеют далеко идущие последствия для дифференциации стволовых клеток [25]. В этой связи становление и организация определенной картины процесса метилирования на этапе раннего эмбрионального развития чрезвычайно важны. В ходе преимплантационного развития изменение метаболических условий, чувствительности к стимулирующим воздействиям заменимых и незаменимых аминокислот, влияние ростовых факторов и изменения плотности рецепторов к ним происходит в строгой пространственно-временной последовательности [13]. Материнский организм обеспечивает создание определенной среды в полости маточных труб, которая соответствует требованиям этой последовательности. Собственно на этом этапе начинается процесс плодово-материнского взаимодействия, представляющего собой своеобразный диалог, где в роли сообщений выступают продукты метаболизма, ростовые факторы и ряд других биологически активных веществ.

Манипуляции с культурой клеток и целыми эмбрионами *in vitro* широко распространены для лечения бесплодия у человека, сохранения и спасения исчезающих видов животных. Однако, несмотря на технические успехи в области этих подходов и разработке все более оптимальных сред для культивирования клеток, условия для эмбриона, достигаемые *in vitro*, все еще не полностью воспроизводят условия внутри материнского организма [10]. Эта оценка явилась результатом измерения скорости деления клеток бластоцисты, определения массы клеток трофобласты и будущего плода, экспрессии генов эмбриона и его последующей выживаемости [10].

Оказалось, что уровень выживания эмбрионов после переноса в матку зависел от среды в которой они культивировались и от количества манипуляций, проведенных с ними в условиях *in vitro* [22]. Таким образом, в настоящее время накопилось достаточно фактов, позволяющих утверждать, что манипуляции с эмбрионом и изменения состава культуральной среды имеют далеко идущие последствия, простирающиеся не только на преимплантационный период, но и на время развития плода в матке, здоровье после рождения и в после-

дующей жизни [22]. На крупном рогатом скоте и овцах был обнаружен так называемый синдром «крупного потомства» [28]. Было показано, что культивирование эмбрионов в среде, напоминающей внутриматочную среду с высоким содержанием прогестерона и плазмы матери, приводило после переноса эмбриона в матку к рождению животных с большим, чем у интактных, весом. У таких новорожденных было изменено отношение размеров внутренних органов к размерам тела и наблюдался более высокий уровень перинатальной смертности [28, 36].

Относительно недавно было показано, что эффекты культивирования эмбрионов могут распространяться даже на следующие поколения. При этом даже на мышах второго поколения наблюдалось изменение соотношения внутренних органов [22]. Есть предположение, что механизм этой «памяти» имеет эпигенетическую природу [22].

С развитием технологий искусственного и вспомогательного оплодотворения от 1% до 3% родов в экономически развитых странах мира приходится на ВРТ [21]. Все это сопровождается увеличением количества исследований, посвященных здоровью, рожденных в результате ВРТ детей. Одним из первых феноменов, с которым столкнулись исследователи, было увеличение процента преждевременных родов и низкий вес детей при рождении [9]. Часто это связывали с увеличением количества многоплодных беременностей, являющихся результатом переноса нескольких эмбрионов при искусственном оплодотворении [30]. Однако при более детальном изучении оказалось, что дети из одноплодных беременностей также имели более высокий риск преждевременного рождения и низкий вес [16]. У ряда детей были обнаружены незначительные, но специфические изменения ЦНС [18].

### **Вывод.**

В настоящее время накопилось большое количество данных, показывающих, что такие факторы как питание матери, дисбаланс гормонов, культивирование эмбрионов *in vitro* и другие влияния окружающей среды могут вызвать значительные последствия и влиять

на качество гамет и развитие эмбриона. Все это является очевидным и практическим отражением справедливости теории «внутриутробного» или как более правильно назвать, «перинатального» программирования заболеваний и состояния здоровья.

Следует подчеркнуть, что программирование заболеваний в перинатальный период не является необратимым процессом. В настоящее время доказано существование так называемого «тысячедневного окна» возможностей репрограммирования [18]. Под этим термином понимают период внутриутробного развития и два первых года жизни ребенка. В течение этого времени можно путем лечебных и профилактических мероприятий воздействовать на процессы экспрессии генов и вернуть траекторию развития организма в нормальное русло. Однако это возможно только при условии понимания патогенеза процесса программирования. В этом смысле значительную помощь при разработке профилактических и лечебных мероприятий может оказать знание так называемых маркеров внутриутробного программирования. Анализ литературы и наши собственные исследования позволили составить список известных на сегодняшний день маркеров [1-3]. К их числу относятся: изменение соотношения размеров внутренних органов к размерам тела (печень, почки); изменение специфических мест отложения жира; динамика изменения биометрических показателей в первые пять лет жизни; изменение соотношения липопротеинов низкой и высокой плотности; изменение аминокислотного спектра плазмы крови; наличие инсулин резистентности; 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); изменение активности ренин-ангиотезиновой системы. Дальнейшие исследования проблемы перинатального программирования могут не только расширить список таких маркеров, но и разработать конкретные лечебно-профилактические мероприятия по улучшению здоровья будущего поколения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Внутриутробное программирование заболеваний детей и взрослых. Успехи физиологических наук. 2008; 1: 68-75.
2. Tsyvian P.B., Kovtun O.P., Kovalev V.V. Left ventricular isovolumic relaxation time in human embryo: relationship with cardiac afterload in pre- and postnatal hypertension. *J. Developmental Origins of Health and Disease*. 2011; 2: Suppl. 1, PIII-271.
3. Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Перинатальное программирование артериальной гипертензии у ребенка. Вестник РАМН. 2013; 6: 34-38.
4. Armstrong DG, McEvoy TG, Baxter G. Effect of dietary energy and protein on bovine follicular dynamics and embryo production in vitro: associations with the ovarian insulin-like growth factor system. *Biol Reprod*. 2001; 64 (9): 1624-32.
5. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *Br Med J*. 1988; 297 (1): 134-35.
6. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J*. 1989; 298 (3): 564-67.
7. Bernal A.J., Jirtle R.L. Epigenomic disruption: the effect of early developmental exposures. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88 (10): 938-44.
8. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Br Med J*. 2001; 322 (7): 949-53.
9. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet*. 2005; 365 (12): 1807-16.
10. Fernandez-Gonzalez R, Moreira P, Bilbao A. Longterm effect of in vitro culture of mouse embryos with serum on mRNA expression of imprinting genes, development, and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101 (10): 5880-85.
11. Fortier AL, Lopes FL, Darricarrere N, Martel J, Trasler JM. Superovulation alters the expression of imprinted genes in the midgestation mouse placenta. *Hum Mol Genet*. 2008; 17 (12): 1653-65.
12. Gardner DS, Pearce S, Dandrea J. Peri-implantation undernutrition programs blunted angiotensin II evoked baroreflex responses in young adult sheep. *Hypertension*. 2004;43 (10): 1290-96.
13. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schoolcraft WB. Noninvasive assessment of human embryo nutrient consumption as a measure of developmental potential. *Fertil Steril*. 2001; 76 (9):1175-80.
14. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol*. 2007; 19 (1): 1-19.
15. Godfrey KM, Barker DJ, Robinson S, Osmond C. Maternal birthweight and diet in pregnancy in relation to the infant's thinness at birth. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104 (4): 663-67.
16. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br Med J*. 2004; 328 (1): 261-62.
17. Kim JK, Samaranyake M, Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66 (5): 596-612.
18. Koletzko B, Brands B, Chourdakis M, Cramer S, Grote V, Hellmuth C, Kirchberg F, Prell C, Rzehak P, Uhl O, Weber M. The power of programming and the early nutrition project: opportunities for health promotion by nutrition during the first thousand days of life and beyond. *Ann Nutr Metab*. 2014; 54 (3-4): 187-96.
19. Kwong WY, Miller DJ, Ursell E. Imprinted gene expression in the rat embryo-fetal axis is altered in response to periconceptional maternal low protein diet. *Reproduction*. 2006; 132 (2): 265-77.
20. Lonergan P, Khatir H, Piumi F, Rieger D, Humblot P, Boland MP. Effect of time interval from insemination to first cleavage on the developmental characteristics, sex ratio and pregnancy rate after transfer of bovine embryos. *J Reprod Fertil*. 1999; 117 (1): 159-67.
21. Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2009; 91 (3): 305-15.
22. Mahsoudi B, Li A, O'Neill C. Assessment of the long-term and transgenerational consequences of perturbing preimplantation embryo development in mice. *Biol Reprod*. 2007; 77 (6): 889-96.
23. Mansouri-Attia N, Sandra O, Aubert J. Endometrium as an early sensor of in vitro embryo manipulation technologies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (12): 5687-92.
24. Moore VM, Davies MJ. Diet during pregnancy, neonatal outcomes and later health. *Reprod Fertil Dev*. 2005; 17 (2): 341-48.
25. Ng RK, Dean W, Dawson C. Epigenetic restriction of embryonic cell lineage fate by methylation of Elf5. *Nat Cell Biol*. 2008; 10 (11): 1280-90.
26. Polyzos A, Schmid TE, Pina-Guzman B, Quintanilla-Vega B, Marchetti F. Differential sensitivity of male germ cells to mainstream and sidestream tobacco smoke in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009; 237 (2): 298-305.
27. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*. 1998; 351 (1): 173-77.
28. Sinclair KD, McEvoy TG, Maxfield EK. Aberrant fetal growth and development after vitroculture of sheep zygotes. *J Reprod Fertil*. 1999; 116 (1): 177-86.

29. Shi W, Haaf T. Aberrant methylation patterns at the two-cell stage as an indicator of early developmental failure. *Mol Reprod Dev.* 2002; 63 (3): 329-34.
30. Steel AJ, Sutcliffe A. Long-term health implications for children conceived by IVF/ICSI. *Hum Fertil.* 2009; 12 (1): 21-27.
31. Stouder C, Deutsch S, Paoloni-Giacobino A. Superovulation in mice alters the methylation pattern of imprinted genes in the sperm of the offspring. *Reprod Toxicol.* 2009; 28 (4): 536-41.
32. Thurston A, Lucas ES, Allegrucci C, Steele W, Young LE. Region-specific DNA methylation in the preimplantation embryo as a target for genomic plasticity. *Theriogenology.* 2007; 68 (Suppl 1): S98-S106.
33. Watkins AJ, Ursell E, Panton R. Adaptive responses by mouse early embryos to maternal diet protect fetal growth but predispose to adult onset disease. *Biol Reprod.* 2008; 78 (2): 299-306.
34. Watson AJ, De SP, Caveney A. Impact of bovine oocyte maturation media on oocyte transcript levels, blastocyst development, cell number, and apoptosis. *Biol Reprod.* 2000; 62 (3): 355-64.
35. Wakefield SL, Lane M, Schulz SJ. Maternal supply of omega-3 polyunsaturated fatty acids alter mechanisms involved in oocyte and early embryo development in the mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294 (3): E425-E434.
36. Wells DN, Misica PM, Tervit HR. Production of cloned calves following nuclear transfer with cultured adult mural granulosa cells. *Biol Reprod.* 1999; 60 (6): 996-1005.
37. Young LE, Fernandes K, McEvoy TG. Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture. *Nat Genet.* 2001; 27 (1): 153-54

**А. В. Чубатов, Н. Н. Бабич**

## **АНАЛИЗ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

*Уральский государственный медицинский университет  
Кафедра внутренних болезней № 3  
г. Екатеринбург*

### **Аннотация**

В статье приводятся результаты описательного исследования на основе анализа факторов риска и лечебных мероприятий у 100 пациентов с фибрилляцией предсердий, отражающие оценку индекса назначения врачами и применения пациентами антитромботической терапии.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, анализ факторов риска и лечебных мероприятий, антитромботическая терапия.

Фибрилляция предсердий, одна из наиболее частых форм сердечных аритмий, также является одной из наиболее значимых причин развития ишемического инсульта. Фибрилляция предсердий — независимый предиктор развития первого инсульта. При неклапанной фибрилляции предсердий, доля которой составляет 70%, риск развития инсульта увеличивается минимум в 5 раз, при клапанной, доля которой составляет в среднем 20% — в 18 раз.

Инсульт является третьей по частоте причиной смертности в большинстве развитых стран.

По материалам аутопсий одной из клиник г. Москвы каждый третий «сосудистый» больной страдает фибрилляцией предсердий, в 68% случаев у больных фибрилляцией предсердий встречаются тромботические осложнения различной локализации, из них у 67% диагностированы ишемические инсульты.

Все это очередной раз доказывает необходимость применения антикоагулянтов. Однако в амбулаторной практике, согласно результатам опроса врачей, больше половины специалистов считают наиболее важной задачей — восстановление синусового ритма и назначение аце-