

Е.Н. Сазонова^{1,2}, О.В. Каплиева¹, О.А. Лебедько^{1,2}, Н.А. Цимбалест¹, И.Г. Яковенко¹, Ю.Б. Малофей¹

ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²Хабаровский филиал ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства, 680022, ул. Воронежская, 49, кор. 1, e-mail: iomid@yandex.ru, г. Хабаровск

Резюме

Синдром задержки развития плода с быстрым постнатальным ростом является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии в отдаленные возрастные периоды. Этот феномен описан как «фетальное программирование» и обусловлен адаптивным ответом плода на неблагоприятные условия внутриутробного развития с участием эпигенетических изменений. Внутриутробная гипоксия (ВУГ) является основной причиной «фетального программирования». ВУГ снижает пролиферативную и повышает апоптотическую активность кардиомиоцитов плода и новорожденных, что обуславливает структурные и функциональные нарушения состояния сердца в последующие периоды онтогенеза.

Ключевые слова: внутриутробная гипоксия, окислительный стресс, фетальное программирование, сердечно-сосудистая патология.

E.N. Sazonova^{1,2}, O.V. Kaplieva¹, O.A. Lebedko^{1,2}, N.A. Zimbalist¹, I.G. Yakovenko¹, Yu.B. Malofey¹

FETAL PROGRAMMING OF HEART PATHOLOGY

¹Far Eastern State Medical University;

²Khabarovsk branch of federal state budgetary institution «Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration» Research Institute of Maternity and Childhood, Khabarovsk

Summary

The syndrome of intrauterine growth restriction combined with catch-up postnatal growth is a risk factor of cardiovascular pathology development in adult. This phenomenon is described as «fetal programming» and is due to the fetus adaptive response to the adverse conditions of intrauterine development including the epigenetic changes. Intrauterine hypoxia (IUH) is the main cause of «fetal programming». IUH reduces the proliferative and increases the apoptotic activity of cardiomyocytes of the fetus and newborns, resulting in structural and functional cardiac disorders in subsequent periods of ontogenesis.

Key words: intrauterine hypoxia, oxidative stress, fetal programming, cardiovascular pathology.

В 90-х гг. XX века D. Barker (2003) выявил связь между низкой массой тела новорожденного и развитием у этого индивидуума в отдаленные возрастные периоды сердечно-сосудистой патологии. Низкая, по отношению к сроку гестации, масса тела новорожденного описывается как синдром задержки развития плода (ЗРП) и является распространенной патологией: встречается в России в 5-17 % всех беременностей [8]. Причины ЗРП многочисленны и включают материнские факторы (артериальная гипертензия, преэклампсия, сахарный диабет, заболевания легких, анемия, хроническая почечная недостаточность, антифосфолипидный синдром, недостаточное питание и вредные привычки); плодные факторы (генетические заболевания, врожденные пороки развития, внутриутробная инфекция, многоплодная беременность); плацентарные факторы (плацентарная недостаточность) [57].

Ретроспективное исследование более 37 000 пациентов, рожденных в Хартфордшире (Великобритания) в 1911–1939 гг., выявило двукратное повышение риска смерти от ишемической болезни сердца у лиц, имевших низкую массу тела при рождении [58]. Описана высокая частота артериальной гипертензии у подростков и взрослых, родившихся с ЗРП [35]. Выраженная корреляция между низкой массой тела при рождении и

гипертензией в отдаленные возрастные периоды имеет место вне зависимости от таких факторов образа жизни, как курение, использование алкоголя, неправильное питание [29].

Еще более выраженная корреляция было обнаружена между развитием сердечно-сосудистой патологии в зрелом возрасте и пондеральным индексом (масса тела/рост³) при рождении. Низкий пондеральный индекс свидетельствует об асимметричной ЗРП, когда масса плода снижается непропорционально длине его тела. У лиц с низким пондеральным индексом при рождении, смертность от ишемической болезни сердца была в 5 раз выше, чем в группе лиц, рожденных с нормальными массо-ростовыми показателями. Наибольший риск развития ишемической болезни сердца выявлен у лиц с «наверстывающим» постнатальным ростом, т. е. когда ребенок, родившийся с низким пондеральным индексом, имел быстрое нарастание массы тела после рождения [32].

D. Barker и С. Hales (2003), пытаясь объяснить причины отдаленных последствий патологии внутриутробного развития, предложили теорию «фетального программирования». Суть теории заключается в формировании адаптивного ответа плода на неблагоприятные условия внутриутробного развития. В условиях

недостатка кислорода и нутриентов происходит «перепрограммирование» регуляторных систем и формируется «экономный фенотип», выражающийся в снижении метаболической активности клеток [28]. Эти изменения являются компенсаторными и направлены на выживание организма плода, развивающегося в дефицитных условиях. Однако, в постнатальном периоде, когда кислород и нутриенты поступают в организм в достаточном количестве, изменения функционирования клеток организма обуславливают предрасположенность к целому ряду заболеваний, включая сердечно-сосудистую патологию [9].

Внутриутробная гипоксия как ведущая причина задержки развития плода

Основными факторами, определяющими рост плода, является доступность для развивающегося организма нутриентов и кислорода. Важнейшую роль в этом процессе занимает плацента. D. Barker (2003) показал, что наибольший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний имеют новорожденные с ЗРП с увеличенными плацентами [9]. Такие дети характеризуются в 3 раза большим риском развития артериальной гипертензии, чем дети с нормальными гравиметрическими показателями при рождении [56]. Гиперплазия плаценты, в свою очередь, является компенсаторно-приспособительной реакцией на фетоплацентарную недостаточность и хроническую гипоксию плода [10]. Гипоксия плода – универсальный компонент любого нарушения внутриутробного развития. Большинство повреждающих факторов реализуют свой эффект в системе «мать–плацента–плод» через гипоксию [11]. Плод испытывает кислородное голодание при проживании беременной в условиях высокогорья; патологии дыхательной и/или сердечно-сосудистой систем, анемии беременной женщины; преэклампсии; вредных привычках беременной (курение, использование алкоголя) [24].

Относительно низкое содержание кислорода в тканях плода является естественным физиологическим состоянием антенатального развития млекопитающих. Напряжение кислорода в артериальной крови плода составляет 20-30 мм рт. ст. (после рождения этот показатель достигает 100 мм рт. ст.) [36]. Относительная гипоксия в эмбриогенезе – необходимое условие клеточной пролиферации и роста тканей. Гипоксия необходима для нормального морфогенеза сердца, особенно для ремоделирования сердечной трубки и роста коронарных сосудов [66]. Вместе с тем, невысокая концентрация кислорода в тканях плода определяет недостаточное развитие антиоксидантных систем клеток и их низкую устойчивость к окислительному стрессу [21]. По мере развития плаценты, поступление кислорода к тканям плода увеличивается, что приводит к активации свободнорадикальных процессов, накоплению физиологических концентраций активированных кислородных метаболитов (АКМ) [55]. Этот «физиологический» окислительный стресс запускает эпигенетические механизмы клеточной дифференцировки [27]. Таким образом, для нормальных процессов морфогенеза во время внутриутробного развития, правильного соотношения пролиферации и дифференци-

ровки клеток необходим тонкий баланс оксигенации и формирования АКМ [59].

Ранние кардиальные последствия неблагоприятных условий внутриутробного развития

Хотя эмбриональный морфогенез сердца физиологически протекает при невысоком напряжении кислорода, хроническая внутриутробная гипоксия (ВУГ) оказывает мощное повреждающее действие на сердце плода, вследствие высокой метаболической активности кардиомиоцитов (КМЦ) [44]. Наиболее чувствительными к гипоксическому воздействию оказываются КМЦ субэндокардиальных слоев миокарда желудочков, где локализуются клетки периферического отдела проводящей системы сердца [11]. Это может способствовать формированию аберрантных путей проведения, являющихся потенциальным анатомическим субстратом жизнеугрожающих аритмий [4].

Недостаточность кислородного снабжения *in utero* приводит к истончению миокарда камер сердца, дилатации желудочков, отслойке эпикарда [49], увеличению перикарда [63]. Под влиянием ВУГ уменьшается количество КМЦ в развивающемся сердце. Это происходит за счет снижения пролиферативной активности КМЦ и активации их апоптоза. ВУГ индуцирует возрастание содержания в ткани миокарда провоспалительного цитокина TNF-альфа [42], который является мощным активатором апоптоза. Апоптозу также способствует формирующаяся под действием гипоксии гиперэкспрессия Fas-рецепторов, имеющих высокую аффинность к TNF-альфа [4]. Кроме того, активируется митохондриальный путь апоптоза, поскольку в сердце новорожденных белых крыс, подвергнутых ВУГ, выявлены проявления окислительного стресса на тканевом уровне [5].

Под действием ВУГ изменяется процесс дифференцировки клеток миокарда: выход незрелых КМЦ из клеточного цикла с их ранней дифференцировкой. Плоды крыс 21 суток гестации, подвергнутые гипоксическому воздействию с 15 по 21 сутки гестации, имеют больший, чем в контроле, процент бинуклеарных КМЦ [18], по-видимому, за счет преждевременного прекращения цитокинеза КМЦ. При этом фетальные КМЦ гипертрофированы, что является попыткой компенсации структурного дефицита сократительных элементов сердца [15, 18].

Гипертрофия КМЦ, в условиях дефицита структурных элементов, приводит к формированию диспропорционального варианта постнатального морфогенеза сердца [4]. У новорожденных (однодневных) белых крыс, подвергнутых ВУГ, имеет место достоверное уменьшение абсолютной и относительной массы сердца; существенное снижение пролиферативной активности КМЦ [5]. Все это свидетельствует о выраженном структурном дефиците сердца у новорожденных животных после антенатального гипоксического воздействия.

Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы встречается у 40-60 % новорожденных детей, перенесших ВУГ [13, 7]. У таких детей высока вероятность формирования стойких структурных изменений миокарда, нарушений сер-

дечного ритма и проводимости [1, 7, 12]. Патологической основой постгипоксического поражения миокарда являются нарушения вегетативной регуляции коронарных сосудов и снижение коронарного кровотока, ухудшение реологических свойств крови и энергетического обмена КМЦ с резким уменьшением образования макроэргических соединений в митохондриях КМЦ [2, 13, 7]. Структурные изменения миокарда в виде очаговой дистрофии, кардиосклероза провоцируют разные варианты нарушений сердечного ритма и проводимости [1, 2]. У каждого третьего ребенка, перенесшего перинатальную гипоксию, до 3-летнего возраста сохраняются остаточные явления в виде снижения контрактильных свойств миокарда, неполной блокады правой ножки пучка Гиса (симптом, указывающий на повышение давления в системе малого круга кровообращения) [7, 12, 13]. Атипично протекающий процесс перемоделирования проводящей ткани сердца может способствовать формированию тяжелых аритмий [4] с преобладанием тахизависимых форм [4, 7].

Отдаленные кардиальные последствия неблагоприятных условий внутриутробного развития

В литературе приводятся сведения о влиянии неблагоприятных условий внутриутробного развития на функционирование сердечной-сосудистой системы в отдаленные периоды онтогенеза. Наиболее часто анализируются последствия хронической ВУГ и недостаточного поступления белка в организм матери во время беременности. В обоих случаях имеет место сходство наблюдаемых эффектов, что позволяет предполагать единые патогенетические механизмы кардиальных последствий неблагоприятного протекания антенатального периода развития.

Самцы белых крыс, подвергнутые ВУГ, имеют сниженную массу тела в 2-месячном [5] и 12-месячном возрасте [51]. У 60-суточных самцов белых крыс, подвергнутых ВУГ, регистрируется уменьшение абсолютной и относительной массы сердца [5], что свидетельствует о сохранении структурного дефицита органа.

Половозрелое потомство крыс-самок, испытывавших алиментарный дефицит белка во время беременности, имеет повышенное артериальное давление [33, 19]. У взрослых морских свинок, подвергнутых ВУГ, наблюдается повышение среднего артериального давления; снижение ударного объема, сердечного выброса; уменьшение фракции выброса [60]. У 60-суточных белых крыс, подвергнутых ВУГ, электрокардиографически выявляется увеличение частоты сердечных сокращений [3]. По данным Зубенко С.И. и соавт. (2014), в миокарде 60-суточных крыс-самцов, подвергнутых ВУГ, регистрируется увеличение доли одноядерных КМЦ, что может отражать уменьшение суммарного генома клеток миокарда и приводить к снижению функциональных резервов миокарда при патологии.

Гипертрофические изменения КМЦ у животных, родившихся с ЗРП, сохраняются до взрослого возраста [41]. Гипертрофия миокарда описана у 4-6 месячного потомства крыс-самок, получавших низкобелковую диету во время беременности [33]. По данным Rueda-Clausen C.F., et al. (2009), 12-месячные крысы-самцы,

подвергнутые ВУГ, имеют признаки гипертрофии левого желудочка.

Для взрослого потомства крыс-самок, получавших низкобелковую диету во время беременности, характерно нарушенное восстановление после ишемии/реперфузии сердца [22]. Меньшая устойчивость сердца к повреждающему действию ишемии/реперфузии наблюдается у половозрелых животных, подвергнутых ВУГ. Причем эффект проявляется как *in vitro* (на изолированном перфузируемом сердце), так и *in vivo* [52].

Взрослые животные, подвергнутые ВУГ, демонстрируют нефизиологическую реакцию на аэробные физические упражнения. Здоровые животные (контрольная группа – не подвергавшиеся ВУГ) на умеренную аэробную физическую нагрузку реагируют улучшением показателей сердечно-сосудистой системы и снижением продукции АКМ (супероксид-анион радикала) в ткани сердца. Крысы-самцы, подвергнутые ВУГ, реагируют на аэробные физические упражнения, повышением генерации АКМ и ухудшением показателей работы сердца. По-видимому, для крыс-самцов, подвергнутых ВУГ, режим физических тренировок является чрезмерным стрессором [50].

В миокарде взрослых животных, подвергнутых ВУГ, выявлено повышенное отложение коллагена, проявления кардиосклероза [5, 65].

Многие авторы отмечают существенные половые отличия в состоянии сердечно-сосудистой системы взрослых экспериментальных животных, имевших неблагоприятное течение внутриутробного периода. Результаты большинства исследований указывают на большую уязвимость сердца у особей мужского пола, при отсутствии выраженных морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы у особей женского пола [51, 50, 60]. Вместе с тем, имеются данные о сходных изменениях у половозрелых животных обоего пола, перенесших ВУГ [51], а также о преимущественных изменениях некоторых показателей состояния сердца у половозрелых самок, родившихся с ЗРП [18]. Таким образом, хотя половой диморфизм кардиальных нарушений у особей, подвергнутых нарушению пренатального развития, многократно описан в литературе, сведения о преимущественном поражении сердца у особей мужского пола нельзя назвать однозначными.

Механизмы фетального программирования патологии сердца

Поражение сердца и других жизненно важных органов у половозрелых млекопитающих, имевших неблагоприятные условия внутриутробного развития, нельзя считать просто следствием постгипоксических деструктивных нарушений. Накоплены многочисленные подтверждения роли эпигенетических изменений (негеномных модификаций наследственного материала), как ведущего патогенетического фактора фетального программирования. Эпигенетические механизмы включают изменения метилирования ДНК; модификацию гистонов; экспрессию некодирующих РНК, включая miRNA [46,54,26]. Эпигенетический процесс тонко регулируется во время внутриутробного развития, определяя экспрессию генов клетки и ее дифференцировку. Вместе с тем, эпигенетические

процессы уязвимы и легко подвергаются дизрегуляции, что существенно изменяет работу генома. Хроническая ВУГ индуцирует эпигенетические изменения в КМЦ. Показано изменение метилирования ДНК ряда генов в тканях сердца после хронической гипоксии в антенатальном периоде [45]. К эпигенетическим изменениям приводят компенсаторные реакции клетки на неблагоприятное воздействие через многочисленные пути внутриклеточной сигнализации.

Кислородный гомеостаз в тканях плода тонко регулируется HIF (hypoxia-inducible factor) факторами. ВУГ повышает уровень белка HIF-1 альфа в сердце плода крыс [15]. HIF представляет собой гетеродимерный комплекс, включающий кислород-зависимую альфа-субъединицу и конститутивно экспрессируемую бета-субъединицу. В присутствии кислорода альфа-субъединица деградирует под влиянием кислород-зависимой пролил-гидроксилазы. В отсутствие кислорода, альфа-субъединица сохраняется и накапливается, обеспечивая повышение концентрации HIF в клетке. HIF работает как транскрипционный фактор, который связывается с промотерами генов, необходимыми для ответа клетки на гипоксию. При острой гипоксии HIF «включает» механизмы, увеличивающие доставку кислорода к тканям (эритропоэз, ангиогенез, вазодилатация), снижает потребление кислорода (снижает окислительный метаболизм и активирует гликолиз), регулирует клеточную пролиферацию, апоптоз и аутофагию [30], в том числе и через эпигенетические изменения.

Важную роль в патогенезе фетального программирования играют АКМ [59]. Подростки, рожденные с ЗРП, имеют более высокую активность перекисного окисления липидов в сыворотке крови [23]. У односуточных крысят, перенесших антенатальную гипоксию, регистрируется выраженная стимуляция свободнорадикального окисления и снижение активности антиоксидантной системы в тканях сердца [5]. У половозрелых крыс-самцов, подвергнутых ВУГ, выявлен окислительный стресс на тканевом уровне: в миокарде зарегистрирован повышенный уровень окисленного глутатиона и малонового диальдегида [53]. У взрослых морских свинок-самцов, подвергнутых ВУГ, имеет место нарушение активности работы респираторной цепи митохондрий [60], что определяет усиленную генерацию АКМ. АКМ способны прямо взаимодействовать с ДНК, вызывая генетические и эпигенетические нарушения [20].

Одним из наиболее значимых в внутриклеточной и межклеточной сигнализации АКМ является оксид азота (NO). Сведения о влиянии ВУГ на уровень NO в тканях сердца противоречивы. По данным Thompson L.P., Dong Y. (2005), в сердце плодов морских свинок после ВУГ имеет место снижение активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) почти на 30%; в сердцах взрослых животных, перенесших ВУГ, напротив, зарегистрировано возрастание активности eNOS более чем на 60 %. Вместе с тем, Li G., et al. (2003), сообщают о снижении активности eNOS в сердцах половозрелых крыс, перенесших ВУГ [37]. Об уменьшении активности NO-синтазы в сердечно-сосудистой системе млекопитающих, подвергнутых ВУГ, свиде-

тельствуют данные о снижении эндотелий-зависимой вазорелаксации, ассоциированной со недостаточной продукцией NO эндотелием [40].

Еще одним тканевым регулятором, участвующим в ответе миокарда на ВУГ, может быть аденозин. Гипоксия приводит к 100-кратному возрастанию уровня аденозина. Действие аденозина на КМЦ через специфические A1-рецепторы может приводить к угнетению пролиферации КМЦ [63].

Неблагоприятные условия внутриутробного развития вызывают стойкое нарушение функционирования защитных систем клетки. У взрослых животных, перенесших ВУГ, после искусственной гипертермии в КМЦ было снижено накопление белка HSP70 [38]. Эти изменения могут лежать в основе высокого апоптического индекса в миокарде млекопитающих, перенесших неблагоприятные воздействия в антенатальном периоде развития, поскольку HSP70 тормозит апоптоз по каспаз-зависимому и каспаз-независимому механизмам [14].

Гипоксическое воздействие на беременных самок белых крыс с 15 по 21 сутки гестации приводит к уменьшению концентрации белка протеинкиназы С эпсилон и ее мРНК в сердце плодов. Сходные результаты были получены на изолированных сердцах и культуре КМЦ. Эффект связан с метилированием промотера гена протеинкиназы С эпсилон, т.е. имеет эпигенетические механизмы [45]. Индуцированное гипоксией снижение экспрессии мРНК протеинкиназы С эпсилон в ткани сердца опосредуется накоплением внутриклеточных АКМ [45]. У взрослых животных, перенесших ВУГ, имеет место снижение экспрессии гена протеинкиназы С эпсилон и высокая уязвимость к ишемически-реперфузионным повреждениям миокарда [38]. Известно, что протеинкиназа С эпсилон играет ведущую роль в кардиопротекции при ишемии/реперфузии [25].

Внутриклеточные изменения при/после гипоксического воздействия могут быть проявлением как прямого действия повреждающего фактора на клетки, так и опосредованного влияния через организменные регуляторные системы. В организме, внутриутробно подвергнутом повреждающим воздействиям, имеет место повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем с нарушением реакции организма на стресс [9]. Механизмы этих нейроэндокринных изменений, включая особенности функционирования 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы плаценты при ВУГ, подробно описаны в литературе [62]. Для организмов, развивавшихся антенатально в неблагоприятных условиях, характерен высокий базальный уровень глюкокортикоидов и пролонгированная стимуляция продукции глюкокортикоидов в ответ на стресс. При этом отмечают снижение функционирования отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [62]. При ВУГ, вероятно в качестве компенсаторной реакции в ответ на избыток глюкокортикоидов в крови, уменьшается экспрессия рецепторов к глюкокортикоидам в сердце плода. Эффект обусловлен эпигенетическими механизмами: гиперметилированием и даун-регуляцией экзона рецептора к глюкокортикоидам. Сниженная

представленность рецепторов к глюкокортикоидам сохраняется и во взрослом возрасте. Индуцированная ВУГ даун-регуляция гена рецептора к глюкокортикоидам в сердце имеет функциональные последствия. Показано, что глюкокортикоиды обеспечивают кардиопротективный эффект при миокардиальной ишемии/реперфузии. [64]. Соответственно, снижение представленности рецепторов к глюкокортикоидам на КМЦ уменьшает их устойчивость к ишемически-реперфузионному повреждению.

У организмов, подвергшихся неблагоприятным воздействиям в антенатальном периоде, регистрируется высокая активность симпатoadреналовой системы [9, 47] при исследовании сердечного ритма новорожденных предположили наличие обратной зависимости между степенью активности симпатической нервной системы и массой тела при рождении. Хроническая ВУГ приводит к усилению симпатических влияний на сердце и изменению барорефлекторных влияний у взрослых особей [31], что может быть важным патогенетическим звеном развития гипертонии. Еще одной из причин повышенного артериального давления у организмов, родившихся с ЗРП, может быть возрастание активности ренин-ангиотензиновой системы [34]. Половозрелое потомство крыс-самок, испытывавших алиментарный дефицит белка во время беременности, имеют усиленный вазоконстрикторный ответ на ангиотензин 2 [19].

Указанные патогенетические факторы кардиальных последствий нарушения антенатального развития взаимодействуют между собой. ВУГ индуцирует HIF-1 α , который «запускает» образование miRNA-210, miRNA-210 вызывает эпигенетические изменения, в том числе, супрессирует рецепторы к глюкокортикоидам КМЦ, что приводит к гибели КМЦ плода, находящегося в гипоксических условиях [39].

Истоки кардиальных «болезней цивилизации» (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, кардиосклероз) находятся в антенатальном периоде онтогенеза. Универсальный повреждающий фактор в системе «мать-плод» – внутриутробная гипоксия вызывает существенное нарушение морфогенеза сердца, приводит к структурному дефициту органа. Особенностью онтогенетического формирования

сердца млекопитающих является быстрое нарастание «клеточного резерва» с увеличением количества КМЦ в антенатальном и раннем постнатальном периоде развития; затем, «переход» к полиплоидизации, как формы увеличения «геномного резерва»; а затем резкое уменьшение активности процессов синтеза ДНК и пролиферации КМЦ. Дальнейший рост сердца осуществляется, преимущественно, за счет процессов внутриклеточной гипертрофии. Поэтому, возникший вследствие внутриутробной гипоксии, структурный дефицит обуславливает недостаточность резервов сердца в отдаленные возрастные периоды. У взрослых млекопитающих, имевших неблагоприятное протекание внутриутробного периода, сохраняются многочисленные структурные отклонения в миокарде на фоне выраженного окислительного стресса. Патологические изменения, нередко, не только не уменьшаются с возрастом, но даже отмечается их усугубление, что связывают со стойкими эпигенетическими изменениями в клетках.

Важнейшим вопросом профилактики кардиальных последствий неблагоприятного течения антенатального периода онтогенеза является «перепрограммирование» эпигенетических изменений. Оптимальным временем «перепрограммирования», по-видимому, является ранний постнатальный период онтогенеза. Так, у крыс активная пролиферация КМЦ продолжается примерно до 15 суток постнатального онтогенеза. Можно предположить, что этот период является «окном воздействия» для устранения неблагоприятных последствий внутриутробной гипоксии для сердца, поскольку ДНК-метилтрансферазная активность тесно связана с ДНК-синтетической активностью клеток [64].

Поиск факторов и воздействий, способных устранить эпигенетические изменения и восстановить нормальную экспрессию генов в организме, внутриутробно развивавшемся в неблагоприятных условиях, является целью наших дальнейших исследований.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00020.

Funding: The reported study was funded by RFBR, project number 19-015-00020.

Литература

1. Бойченко А.Д., Сенаторова А.В., Гончар М.А., Кондратова И.Ю. Типы диастолической дисфункции желудочков сердца у новорожденных в ранний неонатальный период // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 10-16.
2. Виноградова И.В., Иванов Д.О. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 343-347.
3. Граф А.В., Маслова М.В., Маклакова А.С. и др. Влияние гипоксии в период раннего органогенеза на деятельность сердца и норадренергический компонент регуляции в постнатальном периоде // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 484-486.
4. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П. Перинатальная гипоксия как индуктор апоптоза кардиомиоцитов новорожденных // Світ медицини та біології. – 2014. – № 1 (143). – С. 169-176.
5. Зубенко С.И., Лю Янь, Жульков М.О. и др. Влияние антенатальной гипоксии на тканевую гомеостаз миокарда белых крыс: ранние и отдаленные последствия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – № 3. – С. 294-297.
6. Кравцова Л.А. и др. Сравнительный анализ влияний гипоксии на характеристики ЭКГ у детей первых месяцев жизни и экспериментальных животных // Вестник аритмологии. – 2000. – № 18. – С. 45-48.
7. Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б., и др. Динамика структурных и функциональных пара-

- метров сердца у детей первого года жизни, перенесших транзиторную ишемию миокарда в раннем неонатальном периоде // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 53-59.
8. Макаров И.О. и др. Задержка роста плода. Врачебная тактика: учебное пособие. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 56 с.
9. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития // *Проблемы эндокринологии*. – 2010. – № 6. – С. 32-40.
10. Серов В.Н. и др. *Практическое акушерство: руководство для врачей*. – М.: Медицина, 1989. – 512 с.
11. Соколова Н.А Маслова М.В., Маклакова А.С., Ашмарин И.П. Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами // *Успехи физиологических наук*. – 2002. – Т. 33, № 2. – С. 56-67.
12. Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б., Левчин А.М. Динамика показателей постгипоксической неонатальной дисфункции миокарда в течение первого года жизни // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 4. Режим доступа: <http://www.science-education.ru> (дата обращения 28.03.2019).
13. Тарасова А.А., Белова Ю.Н., Острейков И.Ф., Подкопаев В.Н. Состояние сердца у новорожденных детей с постгипоксической ишемией миокарда на фоне кардиотропной терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2013. – № 2. – С. 24-29.
14. Arya R., Mallik M., Lakhota S.C. Heat shock genes – integrating cell survival and death // *J. Biosci.* – 2007. – Vol. 32, № 3. – С. 595-610.
15. Bae S., Xiao Y., Li G., et al. Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2003. – Vol. 285, № 3. – P. 983-990.
16. Barker D. The midwife, the coincidence and the hypothesis // *BMJ*. – 2003. – Vol. 327, № 7429. – С. 1428-1430.
17. Botting K.J., McMillen I.C., Forbes H., et al. Chronic hypoxemia in late gestation decreases cardiomyocyte number but does not change expression of hypoxia-responsive genes // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – № 3. – С. 000531.
18. Botting K.J., Loke X.Y., Zhang S., et al. IUGR decreases cardiomyocyte endowment and alters cardiac metabolism in a sex- and cause-of-IUGR-specific manner // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2018. – Vol. 315, № 1. – С. 48-67.
19. Cambonie G., Comte B., Zyzdorzyc C., et al. Antenatal antioxidant prevents adult hypertension, vascular dysfunction, and microvascular rarefaction associated with in utero exposure to a low-protein diet // *American Journal of Physiology*. – 2007. – Vol. 292, № 3. – P. 1236-1245.
20. Cerda S., Weitzman S.A. Influence of oxygen radical injury on DNA methylation // *Mutation Research*. – 1997. – Vol. 386, № 2. – С. 141-152.
21. Dennery P.A. Oxidative stress in development: nature or nurture? // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2010. – Vol. 49, № 7. – С. 1147-1151.
22. Elmes M.J., Gardner D.S., Langley-Evans S.C. Fetal exposure to a maternal low-protein diet is associated with altered left ventricular pressure response to ischaemia-reperfusion injury // *British Journal of Nutrition*. – 2007. – Vol. 98, № 1. – С. 93-100.
23. Franco M.C.P., Kawamoto E.M., Gorjão R., et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant status in children born small for gestational age: evidence of lipid peroxidation // *Pediatric Research*. – 2007. – Vol. 62, № 2. – С. 204-208.
24. Giussani D.A., Davidge S.T. Developmental programming of cardiovascular disease by perinatal hypoxia // *Journal of developmental origins of health and disease*. – 2013. – Vol. 4. – С. 328-37.
25. Gray M.O., Zhou H.Z., Schafhalter-Zoppoth I., et al. Preservation of base-line hemodynamic function and loss of inducible cardioprotection in adult mice lacking protein kinase C epsilon // *The Journal of biological chemistry*. – 2004. – Vol. 279. – С. 3596-3604.
26. Greenland S., Senn S., Rothman K., Carlin J., et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: A guide to misinterpretations // *European Journal of Epidemiology*. – 2016. – Vol. 31, № 4. – С. 337-350.
27. Hitchler M.J., Domann F.E. An epigenetic perspective on the free radical theory of development // *Free radical biology & medicine*. – 2007. – Vol. 43, № 7. – С. 1023-1036.
28. Hales C.N., Barker D.J.P. The thrifty phenotype hypothesis // *British Medical Bulletin*. – 2001. – № 60. – С. 5-20.
29. Huxley R.R., Shiell A.W., Law C.M. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature // *Journal of hypertension*. – 2000. – Vol. 18, № 7. – С. 815-831.
30. Kaelin W.G., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway // *Molecular cell*. – 2008. – Vol. 30. – С. 393-402.
31. Kane A.D., Herrera E.A., Camm E.J., Giussani D.A. Vitamin C prevents intrauterine programming of in vivo cardiovascular dysfunction in the rat // *Circulation Journal*. – 2013. – Vol. 77, № 10. – С. 2604-2611.
32. Kwon E.J., Kim Y.J. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. // *Obstet Gynecol Sci*. – 2017. – Vol. 60, № 6. – С. 506-519.
33. Langley-Evans S.C., Phillips G.J., Benediktsson R., et al. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat // *Placenta*. – 1996. – Vol. 17. – P. 169-172.
34. Langley-Evans S.C., Sherman R.C., Welham S.J., et al. Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system // *Biochemical Society Transactions*. – 1999. – Vol. 27, № 2. – С. 88-93.
35. Lau C., Rogers J.M. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood // *Birth defects research. Part C, Embryo today*. – 2004. – Vol. 72, № 4. – С. 300-312.
36. Lawrence J., Xiao D, Xue Q., et al. Prenatal nicotine exposure increases heart susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult offspring // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – Vol. 324, № 1. – С. 331-341.

37. Li G., Xiao Y., Estrella J.L., et al. Effect of fetal hypoxia on heart susceptibility to ischemia and reperfusion injury in the adult rat // *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. – 2003. – Vol. 10. – P. 265-274.
38. Li G., Bae S., Zhang L. Effect of prenatal hypoxia on heat stress-mediated cardioprotection in adult rat heart // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. 1712-1719.
39. Martinez S.R., Ma Q., Dasgupta C., et al. MicroRNA-210 suppresses glucocorticoid receptor expression in response to hypoxia in fetal rat cardiomyocytes // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 46. – P. 80249-80264.
40. Morton J.S., Rueda-Clausen C.F., Davidge S.T. Mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in male and female, young and aged offspring born growth restricted // *American Journal of Physiology*. – 2010. – Vol. 298, № 4. – C. 930-938.
41. Murotsuki J., Challis J.R., Han V.K., et al. Chronic fetal placental embolization and hypoxemia cause hypertension and myocardial hypertrophy in fetal sheep // *The American journal of physiology*. – 1997. – Vol. 272. – P. 201-207.
42. Oh C., Dong Y., Liu H., Thompson L.P. Intrauterine hypoxia upregulates proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in fetal guinea pig hearts // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2008. – Vol. 199, № 1. – C. 78.e1-6.
43. Patterson A.J., Chen M., Xue Q., et al. Chronic prenatal hypoxia induces epigenetic programming of PKC ϵ gene repression in rat hearts // *Circulation research*. – 2010. – Vol. 107. – P. 365-373.
44. Patterson A., Zhang L. Hypoxia and Fetal Heart Development // *Current molecular medicine*. – 2010. – Vol. 10. – P. 653-666.
45. Patterson A.J., Xiao D., Xiong F., et al. Hypoxia-derived oxidative stress mediates epigenetic repression of PKC ϵ gene in foetal rat hearts // *Cardiovascular Research*. – 2012. – Vol. 93, № 2. – P. 302-310.
46. Perera F., Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease // *Reproductive toxicology*. – 2011. – Vol. 31. – P. 363-373.
47. Phillips D.I., Barker D.J., Hales C.N. Thinness at birth and insulin resistance in adult life // *Diabetologia*. – 1994. – № 37. – P. 150-154.
49. Ream M., Ray A.M., Chandra R., Chikaraishi D.M. Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – C. 583-595.
50. Reyes L.M., Kirschenman R., Quon A., et al. Aerobic exercise training reduces cardiac function in adult male offspring exposed to prenatal hypoxia // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, № 5. – P. 489-498.
51. Rueda-Clausen C.F., Morton J.S., Davidge S.T. Effects of hypoxia-induced intrauterine growth restriction on cardiopulmonary structure and function during adulthood. // *Cardiovascular research*. – 2009. – Vol. 81, № 4. – C. 713-722.
52. Rueda-Clausen C.F., Morton J.S., Lopaschuk G.D., Davidge S.T. Long-term effects of intrauterine growth restriction on cardiac metabolism and susceptibility to ischaemia/reperfusion // *Cardiovascular Research*. – 2011. – Vol. 90, № 2. – C. 285-294.
53. Rueda-Clausen C.F., Morton J.S., Oudit G.Y., et al. Effects of hypoxia-induced intrauterine growth restriction on cardiac siderosis and oxidative stress // *Journal of developmental origins of health and disease*. – 2012. – Vol. 3, № 5. – C. 350-357.
54. Sato F., Tsuchiya S., Meltzer S.J., Shimizu K. MicroRNAs and epigenetics // *FEBS J*. – 2011. – Vol. 278. – C. 1598-1609.
55. Schafer F.Q., Buettner G.R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2001. – Vol. 30, № 11. – P. 1191-1212.
56. Stanner S.A., Bulmer K., Andres C., et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study // *Br. Med. J.* – 1997. – № 315. – P. 1342-1349.
57. Suhag A., Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and diagnosis // *Curr. Obstetr. Gynecol. Rep.* – 2013. – Vol. 2. – C. 102-111.
58. Syddall H.E., Sayer A.A., Simmonds S.J., et al. Birth weight, infant weight gain and cause-specific mortality: the Herfordshire Cohort Study // *American journal of epidemiology*. – 2005. – Vol. 161, № 1. – P. 1074-1080.
59. Thompson L.P., Al-Hasan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming // *Journal of Pregnancy*. – Vol. 2012. – Article ID 582748. – 8 с. – doi:10.1155/2012/582748. – Июль. 2012. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/582748> (дата обращения 28.03.2019).
60. Thompson L.P., Chen L., Polster B.M., et al. Prenatal hypoxia impairs cardiac mitochondrial and ventricular function in guinea pig offspring in a sex-related manner // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2018. – Vol. 315, № 6. – P. 1232-1241.
61. Thompson L.P., Dong Y. Chronic hypoxia decreases endothelial nitric oxide synthase protein expression in fetal guinea pig hearts // *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. – 2005. – Vol. 12, № 6. – P. 388-395.
62. Viltart O., Vanbesien-Mailliot C.C.A. Impact of prenatal stress on neuroendocrine programming // *Scientific World J.* – 2007. – Vol. 7. – P. 1493-1537.
63. Wendler C.C., Amatya S., McClaskey C., et al. A1 adenosine receptors play an essential role in protecting the embryo against hypoxia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – Vol. 104, № 23. – C. 9697-9702.
64. Xiong F., Lin T., Song M., et al. Antenatal hypoxia induces epigenetic repression of glucocorticoid receptor and promotes ischemic-sensitive phenotype in the developing heart // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2016. – Vol. 91. – C. 160-171.
65. Xu Y., Williams S.J., O'Brien D., Davidge S.T. Hypoxia or nutrient restriction during pregnancy in rats leads to progressive cardiac remodeling and impairs postischemic recovery in adult male offspring // *FASEB journal*. – 2006. – Vol. 20. – C. 1251-1253.
66. Yue X., Tomanek R.J. Stimulation of coronary vasculogenesis/angiogenesis by hypoxia in cultured embryonic hearts // *Developmental Dynamics*. – 1999. – Vol. 216, № 1. – C. 28-36.

Literature

1. Boichenko A.D., Senatorova A.V., Gonchar M.A., Kondratova I.Yu. Types of diastolic dysfunction of the heart ventricles in neonates in the early neonatal period // *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 10-16.
2. Vinogradova I.V., Ivanov D.O. Transitory myocardial ischemia in newborn // *Arterial Hypertension*. – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 343-347.
3. Graf A.V., Maslova M.V., Maklakova A.S., et al. Hypoxia during Organogenesis Has Irreversible Effects on the Heart and the Noradrenergic Regulatory Component in the Postnatal Period // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2006. – Vol. 142, № 11. – P. 484-486.
4. Zadnipyryany I.V., Tretyakova O.S., Sataeva T.P. Perinatal hypoxia as an inducer of apoptosis in neonatal cardiomyocytes // *World of Medicine and Biology*. – 2014. – № 1 (143). – P. 169-176.
5. Zubenko S.I., Liu Yan, Zhulkov M.O., et al. Effects of antenatal hypoxia on tissue homeostasis in the myocardium of albino rats: early and remote consequences // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2014. – № 3. – P. 294-297.
6. Kravtsova L.A., et al. Comparative analysis of the influence of hypoxia on ECG features in infants of the first months of life and experimental animals // *Bulletin of Arrhythmology*. – 2000. – № 18. – P. 45-48.
7. Lebedenko A.A., Tarakanova T.D., Kozyreva T.B., et al. Time course of cardiac structural and functional changes in babies in the first year of life who have sustained transient myocardial ischemia in the early neonatal period // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. – 2017. – Vol. 62, № 1. – P. 53-59.
8. Makarov I.O., et al. *Intrauterine Growth Restriction. Treatment tactics: Textbook. 3-rd edition*. – M.: MEDpress-inform, 2016. – 56 p.
9. Nagaeva E.V., Shiryaeva T.Yu. «Intrauterine programming» of hormone-metabolic processes and the syndrome of intrauterine growth retardation // *Problems of Endocrinology*. – 2010. – № 6. – P. 32-40.
10. Serov V.N., et al. *Practical Obstetrics: A guide for doctors*. – M.: Medicine, 1989. – 512 p.
11. Sokolova N.A., Maslova M.V., Maklakova A.S., Ashmarin I.P. Prenatal hypoxic stress: physiological and biochemical sequelae, correction with regulatory peptides // *Advances in Physiological Science*. – 2002. – Vol. 33, № 2. – P. 56-67.
12. Tarakanova T.D., Kozyreva T.B., Lechin A.M. Левчин А.М. The dynamics of posthypoxic neonatal myocardial dysfunction during the first year of life // *Modern Problems of Science and Education*. – 2017. – № 4. – Mode of access: <http://www.science-education.ru> (date of access: 28.03.2019).
13. Tarasova A.A., Belova Yu.N., Ostreikov I.F. Podkopaev V.N. Heart status in the newborn with posthypoxic myocardial ischemia during cardiotropic therapy // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. – 2013. – № 2. – P. 24-29.
14. Arya R., Mallik M., Lakhota S.C. Heat shock genes – integrating cell survival and death // *J. Biosci.* – 2007. – Vol. 32, № 3. – P. 595-610.
15. Bae S., Xiao Y., Li G., et al. Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2003. – Vol. 285, № 3. – P. 983-990.
16. Barker D. The midwife, the coincidence and the hypothesis // *BMJ*. – 2003. – Vol. 327, № 7429. – P. 1428-1430.
17. Botting K.J., McMillen I.C., Forbes H., et al. Chronic hypoxemia in late gestation decreases cardiomyocyte number but does not change expression of hypoxia-responsive genes // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – № 3. – P. 000531.
18. Botting K.J., Loke X.Y., Zhang S., et al. IUGR decreases cardiomyocyte endowment and alters cardiac metabolism in a sex- and cause-of-IUGR-specific manner // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2018. – Vol. 315, № 1. – P. 48-67.
19. Cambonie G., Comte B., Zydorczyk C., et al. Antenatal antioxidant prevents adult hypertension, vascular dysfunction, and microvascular rarefaction associated with in utero exposure to a low-protein diet // *American Journal of Physiology*. – 2007. – Vol. 292, № 3. – P. 1236-1245.
20. Cerda S., Weitzman S.A. Influence of oxygen radical injury on DNA methylation // *Mutation Research*. – 1997. – Vol. 386, № 2. – P. 141-152.
21. Dennery P.A. Oxidative stress in development: nature or nurture? // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2010. – Vol. 49, № 7. – P. 1147-1151.
22. Elmes M.J., Gardner D.S., Langley-Evans S.C. Fetal exposure to a maternal low-protein diet is associated with altered left ventricular pressure response to ischaemia-reperfusion injury // *British Journal of Nutrition*. – 2007. – Vol. 98, № 1. – P. 93-100.
23. Franco M.C.P., Kawamoto E.M., Gorjão R., et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant status in children born small for gestational age: evidence of lipid peroxidation // *Pediatric Research*. – 2007. – Vol. 62, № 2. – P. 204-208.
24. Giussani D.A., Davidge S.T. Developmental programming of cardiovascular disease by perinatal hypoxia // *Journal of developmental origins of health and disease*. – 2013. – Vol. 4. – P. 328-37.
25. Gray M.O., Zhou H.Z., Schafhalter-Zoppoth I., et al. Preservation of base-line hemodynamic function and loss of inducible cardioprotection in adult mice lacking protein kinase C epsilon // *The Journal of biological chemistry*. – 2004. – Vol. 279. – P. 3596-3604.
26. Greenland S., Senn S., Rothman K., Carlin J., et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: A guide to misinterpretations // *European Journal of Epidemiology*. – 2016. – Vol. 31, № 4. – C. 337-350.
27. Hitchler M.J., Domann F.E. An epigenetic perspective on the free radical theory of development // *Free radical biology & medicine*. – 2007. – Vol. 43, № 7. – P. 1023-1036.
28. Hales C.N., Barker D.J.P. The thrifty phenotype hypothesis // *British Medical Bulletin*. – 2001. – № 60. – P. 5-20.

29. Huxley R.R., Shiell A.W., Law C.M. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature // *Journal of hypertension*. – 2000. – Vol. 18, № 7. – P. 815-831.
30. Kaelin W.G., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway // *Molecular cell*. – 2008. – Vol. 30. – P. 393-402.
31. Kane A.D., Herrera E.A., Camm E.J., Giusani D.A. Vitamin C prevents intrauterine programming of in vivo cardiovascular dysfunction in the rat // *Circulation Journal*. – 2013. – Vol. 77, № 10. – P. 2604-2611.
32. Kwon E.J., Kim Y.J. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. // *Obstet Gynecol Sci*. – 2017. – Vol. 60, № 6. – P. 506-519.
33. Langley-Evans S.C., Phillips G.J., Benediktsson R., et al. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat // *Placenta*. – 1996. – Vol. 17. – P. 169-172.
34. Langley-Evans S.C., Sherman R.C., Welham S.J., et al. Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system // *Biochemical Society Transactions*. – 1999. – Vol. 27, № 2. – P. 88-93.
35. Lau C., Rogers J.M. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood // *Birth defects research. Part C, Embryo today*. – 2004. – Vol. 72, № 4. – P. 300-312.
36. Lawrence J., Xiao D, Xue Q., et al. Prenatal nicotine exposure increases heart susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult offspring // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. – 2008. – Vol. 324, № 1. – P. 331-341.
37. Li G., Xiao Y., Estrella J.L., et al. Effect of fetal hypoxia on heart susceptibility to ischemia and reperfusion injury in the adult rat // *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. – 2003. – Vol. 10. – P. 265-274.
38. Li G., Bae S., Zhang L. Effect of prenatal hypoxia on heat stress-mediated cardioprotection in adult rat heart // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. – 2004. – Vol. 286. – P. 1712-1719.
39. Martinez S.R., Ma Q., Dasgupta C., et al. MicroRNA-210 suppresses glucocorticoid receptor expression in response to hypoxia in fetal rat cardiomyocytes // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 46. – P. 80249-80264.
40. Morton J.S., Rueda-Clausen C.F., Davidge S.T. Mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in male and female, young and aged offspring born growth restricted // *American Journal of Physiology*. – 2010. – Vol. 298, № 4. – P. 930-938.
41. Murotsuki J., Challis J.R., Han V.K., et al. Chronic fetal placental embolization and hypoxemia cause hypertension and myocardial hypertrophy in fetal sheep // *The American journal of physiology*. – 1997. – Vol. 272. – P. 201-207.
42. Oh C., Dong Y., Liu H., Thompson L.P. Intrauterine hypoxia upregulates proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in fetal guinea pig hearts // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2008. – Vol. 199, № 1. – P. 78.e1-6.
43. Patterson A.J., Chen M., Xue Q., et al. Chronic prenatal hypoxia induces epigenetic programming of PKC{epsilon} gene repression in rat hearts // *Circulation research*. – 2010. – Vol. 107. – P. 365-373.
44. Patterson A., Zhang L. Hypoxia and Fetal Heart Development // *Current molecular medicine*. – 2010. – Vol. 10. – P. 653-666.
45. Patterson A.J., Xiao D., Xiong F., et al. Hypoxia-derived oxidative stress mediates epigenetic repression of PKCε gene in foetal rat hearts // *Cardiovascular Research*. – 2012. – Vol. 93, № 2. – P. 302-310.
46. Perera F., Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease // *Reproductive toxicology*. – 2011. – Vol. 31. – P. 363-373.
47. Phillips D.I., Barker D.J., Hales C.N. Thinness at birth and insulin resistance in adult life // *Diabetologia*. – 1994. – № 37. – P. 150-154.
49. Ream M., Ray A.M., Chandra R., Chikaraishi D.M. Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. – 2008. – Vol. 295. – P. 583-595.
50. Reyes L.M., Kirschenman R., Quon A., et al. Aerobic exercise training reduces cardiac function in adult male offspring exposed to prenatal hypoxia // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. – 2015. – Vol. 309, № 5. – P. 489-498.
51. Rueda-Clausen C.F., Morton J.S., Davidge S.T. Effects of hypoxia-induced intrauterine growth restriction on cardiopulmonary structure and function during adulthood. // *Cardiovascular research*. – 2009. – Vol. 81, № 4. – C. 713-722.
52. Rueda-Clausen C.F., Morton J.S., Lopaschuk G.D., Davidge S.T. Long-term effects of intrauterine growth restriction on cardiac metabolism and susceptibility to ischemia/reperfusion // *Cardiovascular Research*. – 2011. – Vol. 90, № 2. – P. 285-294.
53. Rueda-Clausen C.F., Morton J.S., Oudit G.Y., et al. Effects of hypoxia-induced intrauterine growth restriction on cardiac siderosis and oxidative stress // *Journal of developmental origins of health and disease*. – 2012. – Vol. 3, № 5. – P. 350-357.
54. Sato F., Tsuchiya S., Meltzer S.J., Shimizu K. MicroRNAs and epigenetics // *FEBS J*. – 2011. – Vol. 278. – P. 1598-1609.
55. Schafer F.Q., Buettner G.R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2001. – Vol. 30, № 11. – P. 1191-1212.
56. Stanner S.A., Bulmer K., Andres C., et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study // *Br. Med. J*. – 1997. – № 315. – P. 1342-1349.
57. Suhag A., Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and diagnosis // *Curr. Obstetr. Gynecol. Rep*. – 2013. – Vol. 2. – C. 102-111.
58. Syddall H.E., Sayer A.A., Simmonds S.J., et al. Birth weight, infant weight gain and cause-specific mortality: the Herfordshire Cohort Study // *American journal of epidemiology*. – 2005. – Vol. 161, № 1. – P. 1074-1080.
59. Thompson L.P., Al-Hasan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming // *Journal of Pregnancy*. – Vol. 2012. – Article ID 582748. – 8 c. – doi:10.1155/2012/582748. – July. 2012. Mode of access:

<http://dx.doi.org/10.1155/2012/582748> (дата обращения 28.03.2019).

60. Thompson L.P., Chen L., Polster B.M., et al. Prenatal hypoxia impairs cardiac mitochondrial and ventricular function in guinea pig offspring in a sex-related manner // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2018. – Vol. 315, № 6. – P. 1232-1241.

61. Thompson L.P., Dong Y. Chronic hypoxia decreases endothelial nitric oxide synthase protein expression in fetal guinea pig hearts // *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* – 2005. – Vol. 12, № 6. – P. 388-395.

62. Viltart O., Vanbesien-Mailliot C.C.A. Impact of prenatal stress on neuroendocrine programming // *Scientific World J.* – 2007. – Vol. 7. – P. 1493-1537.

63. Wendler C.C., Amatya S., McClaskey C., et al. A1 adenosine receptors play an essential role in protecting the

embryo against hypoxia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, № 23. – P. 9697-9702.

64. Xiong F., Lin T., Song M., et al. Antenatal hypoxia induces epigenetic repression of glucocorticoid receptor and promotes ischemic-sensitive phenotype in the developing heart // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* – 2016. – Vol. 91. – P. 160-171.

65. Xu Y., Williams S.J., O'Brien D., Davidge S.T. Hypoxia or nutrient restriction during pregnancy in rats leads to progressive cardiac remodeling and impairs postischemic recovery in adult male offspring // *FASEB journal.* – 2006. – Vol. 20. – P. 1251-1253.

66. Yue X., Tomanek R.J. Stimulation of coronary vasculogenesis/angiogenesis by hypoxia in cultured embryonic hearts // *Developmental Dynamics.* – 1999. – Vol. 216, № 1. – P. 28-36.

Координаты для связи с авторами: Сазонова Елена Николаевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ДВГМУ, проректор по научной работе, тел. +7-924-206-34-63, e-mail: sazen@mail.ru; Каплиева Ольга Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ДВГМУ, декан педиатрического факультета, тел. +7-914-153-50-45, e-mail: habmed@rambler.ru; Лебедько Ольга Антоновна – д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства, тел. +7-914-543-42-85, e-mail: iomid@yandex.ru; Цимбалист Наталья Анатольевна – канд. фарм. наук, доцент, старший научный сотрудник ЦНИЛ ДВГМУ, тел. +7-924-210-75-01, e-mail: kfnat@yandex.ru; Яковенко Ирина Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедра нормальной и патологической физиологии ДВГМУ, тел. +7-909-841-21-19, e-mail: irin-yakovenk@ya.ru; Малофей Юлия Борисовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ ДВГМУ, тел. +7-924-412-88-26, e-mail: malofey2009@mail.ru.

