

doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-50-56

Обзорная статья / Review article

Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте

Ю.А. Петров✉, ORCID: 0000-0002-2348-8809, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

А.Д. Купина, ORCID: 0000-0003-1676-4649, e-mail: anastasya1997@bk.ru

Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

В статье представлен литературный обзор отечественных и зарубежных источников, посвященных вопросам фетального программирования. Внутриутробное программирование представляет собой in utero-феномен, определяющий последующую восприимчивость организма к хроническим и острым заболеваниям, которая закладывается на клеточном и молекулярном уровнях. В настоящее время данное направление является перспективным и актуальным ввиду уменьшения показателей рождаемости во многих странах, появления большого количества маловесных детей и откладывания деторождения женщинами на более поздний возраст. В статье раскрыто влияние избытка и недостатка массы тела при рождении на частоту и структуру заболеваний в зрелом возрасте, а также ключевые звенья формирования инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, остеопороза, заболеваний сердечно-сосудистой системы, имеющих в основе различные нарушения внутриутробного развития. Причинами данных нарушений являются изменения синтеза фетальных и плацентарных гормонов, которые регулируют метаболизм (при дефиците массы тела – катаболическая направленность обмена веществ), перераспределяют кровоток и контролируют рост. Основными факторами, влияющими на программирование заболеваний у плода, являются: пищевой статус матери, функционирование фетоплацентарной системы, стресс, вредные привычки, состояние эндокринной и иммунной систем. Особое внимание уделено внутриутробному влиянию таких гормонов, как инсулин, кортизол, соматотропный гормон, и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Приведены современные данные о роли незаменимых аминокислот, витаминов и микроэлементов в развитии заболеваний во взрослом возрасте. Показано негативное влияние как недостаточного, так и избыточного содержания витаминов на внутриутробное развитие плода, а также указаны оптимальные сроки коррекции их баланса.

Ключевые слова: беременность, прегравидарная подготовка, фетальное программирование, метаболический синдром, артериальная гипертензия, сахарный диабет

Для цитирования: Петров Ю.А., Купина А.Д. Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте. *Медицинский совет*. 2020;(13):50–56. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-50-56.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fetal programming is a way to prevent diseases in adulthood (literature review)

Yuriy A. Petrov✉, ORCID: 0000-0002-2348-8809, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Anastasia D. Kupina, ORCID: 0000-0003-1676-4649, e-mail: anastasya1997@bk.ru

Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

The article presents the literary review of domestic and foreign sources on fetal programming. Intrauterine programming is the in utero phenomenon that determines the subsequent susceptibility of the body to chronic and acute diseases, which is laid down at the cellular and molecular levels. Currently, this direction is promising and relevant due to the decrease in fertility rates in many countries, the emergence of a large number of low birth weight children and the postponement of childbearing by women to a later age. The article discloses the influence of excess and underweight at birth on the frequency and structure of diseases in adulthood, as well as the key links in the formation of insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, obesity, osteoporosis, diseases of the cardiovascular system, which are based on various disorders of intrauterine development. The reasons for these disorders are changes in the synthesis of fetal and placental hormones, which regulate metabolism (with a deficit in body weight – the catabolic orientation of metabolism), redistribute blood flow and control growth. The main factors influencing the programming of diseases in the fetus are: nutritional status of the mother, the functioning of the feto-placental system, stress, bad habits, the state of the endocrine and immune systems. Particular attention is paid to the intrauterine effect of hormones such as insulin, cortisol, growth hormone and the renin-angiotensin-aldosterone system. The present-day data on the role of essential amino acids, vitamins and microelements in the development of diseases in adulthood are presented. The negative influence of both insufficient and excess vitamins on the intrauterine development of the fetus is shown, and the optimal terms for correcting their balance are indicated.

Keywords: pregnancy, pregravid preparation, fetal programming, metabolic syndrome, arterial hypertension, diabetes mellitus

For citation: Petrov Yu.A., Kupina A.D. Fetal programming is a way to prevent diseases in adulthood (literature review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):50–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-50-56.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фетальное (внутриутробное) программирование в настоящее время привлекает все больше внимания ученых, врачей акушеров-гинекологов и неонатологов. Данное понятие можно рассматривать как второй этап в обеспечении успешного и благоприятного гестационного периода, закономерно следующий за прегравидарной подготовкой. К сожалению, в нашей стране готовятся к наступлению беременности только 9% девушек, при этом у 40% рождение ребенка даже не планируется [1]. Наблюдающаяся тенденция увеличения возраста принятия решения о рождении ребенка в России и других странах диктует необходимость развития профилактических программ, которые позволят снизить риски акушерских и перинатальных осложнений у данной группы женщин, так как известно, что с возрастом накапливаются общесоматические и гинекологические заболевания, увеличивается процент девушек с теми или иными гинекологическими манипуляциями в анамнезе, которые могут стать причиной осложнений¹ [2, 3].

ИСТОРИЯ ФОРМИРОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Понятие о фетальном программировании не ново. Еще в середине прошлого века военный голод в Нидерландах подтолкнул ученых к исследованию влияния недостаточности питания на детей, рожденных во время или после этого голода. Был сделан вывод, что дети, рожденные от голодавших матерей, имели высокий риск и большую частоту развития сахарного диабета, патологий сердечно-сосудистой системы, ожирения различной этиологии и других неинфекционных заболеваний. Программирование плода происходит внутриутробно во время эмбрионального развития, являющегося критическим периодом, в течение которого формируются органы и ткани [4]. Недостаточное питание в это время приводит к неизбежным изменениям определенных структурных, физиологических и метаболических процессов у плода. Позже, в конце XX в., эпидемиолог Д. Баркер выдвинул гипотезу о так называемом «Thrifty-фенотипе», или «экономном фенотипе». Он предполагал, что плод, развивающийся в условиях нехватки ресурсов, в дальнейшем на молекулярно-генетическом уровне выбирает данную тактику в течение всей жизни, что сказывается на направленности метаболических процессов и программирует развитие всех органов и тканей ребенка, предрасполагая его к определенным постнатальным заболеваниям [5]. Критический период совпадает с моментом быстрой дифференцировки клеток. Таким образом, внутриутробное программирование следует рассматривать как процесс поддержания или прекращения воздействия на стимулы, которые возникают в критической точке развития плода [6].

Патогенез рахита демонстрирует, что дефицит питания в критических ранних этапах жизни приводит к дальнейшему изменению структуры тканей. Современная доктрина предполагает, что внутриутробное программирование может оказывать влияние на заболевания во взрослом возрасте. То есть «память» организма о дефиците питательных веществ на ранних стадиях развития превращается в патологию, которая определяет будущее заболевания [7]. Эта идея основана на исследованиях, которые демонстрируют изменение артериального давления, концентрации холестерина, реакции инсулина на глюкозу, метаболизма, работы эндокринной и иммунной системы при недостаточном питании в утробе [8].

ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ

Пищевой статус матери, который является важным аспектом, влияющим на программирование организма, включает такие факторы, как вес матери, рацион питания, кровообращение в матке и плацентарной ткани, а также генетические особенности. Плод приспосабливается к материнскому дефициту питания через изменения синтеза фетальных и плацентарных гормонов, которые регулируют метаболизм, перераспределяют кровотоки и контролируют рост [4]. Непосредственный метаболический ответ плода на недоедание заключается в преобладании катаболической направленности процессов в целях получения энергии. Внутриутробный дефицит питательных веществ приводит к тому, что зависимость метаболизма от основного энергетического субстрата – глюкозы снижается и увеличивается окисление других продуктов, таких как аминокислоты и молочная кислота. Длительное голодание ассоциировано с внутриутробной задержкой роста, сокращением использования различных субстратов и снижением скорости обмена веществ, что способствует повышению жизнеспособности плода [3]. Таким образом, можно предположить, что метаболический процесс, направленный на накопление глюкозы, продолжается и во взрослом возрасте, а формирование повышенной резистентности к инсулину является результатом аналогичного процесса, связанного со снижением скорости окисления в периферических тканях, не чувствительных к инсулину [9].

В конце беременности, когда органы и ткани быстро развиваются, любые задержки роста оказывают значительное влияние на формирование органов и вызывают диспропорции в их размерах. Во время замедления роста плод пытается защитить самые важные ткани, в первую очередь головного мозга, которые имеют решающее значение в обеспечении выживания с первых секунд после рождения за счет перераспределения кровотока, что приводит к нарушению развития печени и других висцеральных тканей брюшной полости [6]. Изменения наблюдаются и в функционировании эндокринной системы плода: инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) играют ключевую роль в контроле роста и быстро реагируют на изменения питания [10]. Снижение потребления пищи беременной и

¹ Планирование беременностей в России: итоговый отчет по результатам выборочного обследования репродуктивного здоровья российских женщин. ВОРЗ-2011. Раздел 4.6.

связанное с этим снижение материнского ИФР, вероятно, провоцирует снижение уровня инсулина, уровня глюкозы у плода и ИФР, который является проводником соматотропного гормона (СТГ) [11]. Данные изменения приводят к уменьшению транспорта аминокислот и глюкозы от матери к плоду и в конечном счете замедляют скорость роста плода [12]. В условиях ограниченного поступления питательных веществ гормоны контроля роста анаболического действия, такие как инсулиноподобный фактор роста-1 и инсулин, снижаются, в то время как концентрация катаболических гормонов – глюкокортикоидов, регулирующих дифференцировку клеток, увеличивается [4].

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

В ходе проведенного в Англии наблюдения за 16 000 человек было установлено, что уровень смертности от ишемической болезни сердца в два раза выше среди людей с низкой массой тела при рождении, чем в группе с высокой массой при рождении (табл.) [13].

- **Таблица.** Смертность от ишемической болезни сердца в зависимости от массы тела при рождении [13]
- **Table.** Mortality rate due to coronary heart disease depending on birth weight [13]

| Масса тела при рождении (кг) | Стандартизированный коэффициент смертности | Количество смертей |
|------------------------------|--|--------------------|
| Менее 2,50 | 100 | 57 |
| 2,51–2,95 | 81 | 137 |
| 2,96–3,40 | 80 | 298 |
| 3,41–3,86 | 74 | 289 |
| 3,87–4,30 | 55 | 103 |
| Более 4,31 | 65 | 57 |
| Всего | 74 | 941 |

Также была выявлена обратная корреляция между весом при рождении и величиной артериального давления в зрелом возрасте. У данной группы взрослых были отмечены резистентность к инсулину, артериальная гипертензия, повышенные концентрации фибриногена и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, что является основными составляющими метаболического синдрома [14, 15]. Отношение риска развития метаболического синдрома в зависимости от текущего индекса массы тела было в 18 раз выше в группе с низкой массой тела при рождении, чем в группе с высокой массой тела при рождении.

В когортном исследовании подтверждена связь между низкой массой тела при рождении и высоким риском развития ишемической болезни сердца во взрослом возрасте. Установлена связь между внутриутробной гипотрофией и сахарным диабетом. В наблю-

дениях было выявлено, что у детей с низким индексом Пондерала (отношение массы тела при рождении к росту при рождении) показатель распространенности сахарного диабета 2-го типа в среднем в 3 раза выше. Причем индекс Пондерала имеет более сильную связь с сахарным диабетом, чем изолированные показатели массы тела при рождении [4].

ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Резистентность к инсулину может быть обусловлена адаптационными процессами плода к неблагоприятной внутриутробной среде в критический период развития, что приводит к программированию экспрессии генов [16]. Инсулин играет важную роль в росте ребенка в антенатальном периоде. В постнатальном периоде в течение первых двух лет жизни дети с дефицитом массы тела при рождении обычно способны наверстать упущенное за счет увеличения скорости роста и набора веса. Динамические изменения, происходящие в этот период, свидетельствуют о критической роли жировой ткани в развитии метаболических осложнений. Ряд ученых считает, что напряженные процессы ускоренного роста данных детей приводят к повышению риска развития центрального ожирения и резистентности к инсулину в возрасте от 2 до 4 лет [17]. Данные наблюдения привели к формированию термина «синдром маленького ребенка», описывающего метаболические изменения у детей с малой массой тела при рождении [18]. Самый высокий риск кардио-метаболических заболеваний регистрируется у мужчин и женщин с признаками дефицита в раннем возрасте (учитывается вес при рождении или в раннем детстве), а также у взрослых людей, которые приобрели избыточную массу тела, – «small becoming big» («маленький становится большим») [19]. Тем не менее в настоящее время известно, что не только новорожденные с установленной внутриутробной гипотрофией, но и с массой тела, превышающей среднестатистические показатели при рождении, имеют повышенный риск развития метаболических нарушений.

Матери с сахарным диабетом имеют не только гипергликемию, но и повышенный уровень циркулирующих липидов и аминокислот. Поджелудочная железа и печень плода в ответ на это стимулируют секрецию инсулина и инсулиноподобных факторов роста, которые обеспечивают повышение гормонов роста у плода, что приводит к формированию диабетической макросомии [20]. Установлено, что воспалительный процесс является связующим звеном между инсулинорезистентностью, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [21]. Адипокины и цитокины влияют на чувствительность к инсулину за счет их способности изменять передачу сигналов инсулина; эти молекулы также являются модуляторами воспаления [22]. Адипонектин, который вырабатывается жировой тканью, действует как инсулин-сенситизирующий, антиатерогенный и противовоспалительный гормон. У женщин с гестационным сахар-

ным диабетом снижается концентрация адипонектина и повышается уровень фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Предполагают, что ФНО- α и ИЛ-6 подавляют экспрессию адипонектина. Лептин представляет собой гормон, который вырабатывается главным образом адипоцитами и плацентой, участвующий в регуляции массы тела путем взаимодействия с нейропептидом Y в гипоталамусе [18]. Помимо подавления аппетита за счет снижения чувства голода, лептин также способен регулировать липидный обмен. В исследованиях выявлен повышенный уровень лептина у матерей с гестационным сахарным диабетом и, наоборот, пониженные показатели данного гормона у детей с макросомией. Лептин, являясь провоспалительным фактором, может способствовать развитию воспалительного состояния при гестационном диабете [10]. У детей с низким уровнем лептина наблюдается увеличение веса, а в дальнейшем развивается ожирение. Согласно гипотезе «метаболической памяти», эти изменения на внутриутробном и неонатальном этапах приводят к тенденции повышенного потребления пищи, увеличивают риск избыточного веса, ожирения и формирования диабетогенного статуса у потомства на протяжении всей взрослой жизни [7]. Пример метаболической памяти обнаружен K. Franke et al. [12], в наблюдении которых было показано, что беременность на фоне сахарного диабета у крыс изменяет дифференцировку гипоталамических нейронов новорожденных. Нарушения дифференцировки нейронов данной области удалось избежать путем нормализации гликемии у беременных животных [12]. Кроме того, метаболический импринтинг может обуславливать межпоколенческий эффект, при котором дети в постнатальном развитии имеют более высокий риск развития ожирения. При этом ребенок женского пола имеет повышенный риск формирования гестационного сахарного диабета, тем самым вновь подвергая будущее поколение позднему метаболическому риску [8, 18].

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА В ФЕТАЛЬНОМ ПРОГРАММИРОВАНИИ

В исследованиях выявлено, что изменения уровня соматотропного гормона (СТГ) и кортизола, наблюдающиеся при внутриутробной задержке роста и развитии плода, ассоциированы с высоким риском развития остеопороза и переломов в дальнейшем. Предполагают, что внутриутробное ограничение роста приводит к нарушению чувствительности ростовой пластинки к СТГ и кортизолу. В когортных исследованиях показана повышенная частота развития остеопороза во взрослом возрасте у детей с более высоким темпом роста [4].

Экспериментальные модели программирования плода, включающие ограничение белка в гестационный период, материнский стресс, гипоксию и плацентарную недостаточность, демонстрируют, что сосудистая дисфункция и гипертензия ассоциированы с заметным увеличением экспрессии глюкокортикоидов и/или сниже-

нием экспрессии 11 β -HSD2 (фермент, контролирующий процессы деактивации кортизола в почечной ткани, тем самым препятствуя проявлению симптомов гиперальдостеронизма) [23]. В этих исследованиях воздействие экзогенных глюкокортикоидов приводило к снижению количества нефронов, формированию сосудистой дисфункции, изменениям в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), нарушениям в оси *гипоталамус – гипофиз – надпочечники* и гипертензии у детей [18, 24]. Снижение количества нефронов может повлиять на экскреторную функцию почек, что способствует программированию артериальной гипертензии у плода. Известно, что сосудистая дисфункция является основным звеном в патогенезе гипертензии и развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний. Во многих клинических исследованиях наблюдалось нарушение сосудистой функции у здоровых детей с низким весом при рождении, что позволяет предположить, что данные нарушения программирования плода предшествуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [10, 18]. Эндотелиальные клетки сосудов играют ключевую роль в сердечно-сосудистой системе, так как секретируют вазоактивные вещества, функции которых заключаются в регуляции вазодилатации, вазоконстрикции и роста кровеносных сосудов. Нарушения развития плода, вызванные дефицитом питания, плацентарной недостаточностью или гипоксией, приводят к сосудистой дисфункции вследствие нарушения продукции эндотелий-зависимого оксида азота (NO) [25]. Во время внутриутробной гипоксии возникает дисбаланс вазоактивных факторов и программируется увеличение общего периферического сопротивления, что способствует развитию гипертензии в дальнейшем.

РААС – еще одна система, активно участвующая в регуляции артериального давления и программировании сердечно-сосудистых заболеваний. У крыс блокировка РААС в нефрогенный период приводит к заметному снижению количества нефронов [26]. Согласно гипотезе экономного фенотипа, перераспределение кровотока в критических органах, таких как мозг и сердце, происходит за счет изменения кровоснабжения печени, почек, мышечной ткани и кожи, что связано с действием факторов, индуцируемых гипоксией (HIFs) [27]. HIF регулирует несколько путей ответа на гипоксию, включая симпатическую нервную систему, посредством стимуляции тирозин-гидроксилазы. Многочисленные модели программирования плода подтвердили увеличение количества циркулирующих катехоламинов при плацентарной недостаточности и ограничение белка в гестационный период [18, 28]. Показано, что денервация почек задерживает развитие артериальной гипертензии в препубертатном периоде и устраняет гипертензию у взрослых людей с внутриутробной задержкой роста в анамнезе [27]. Все вышеописанные изменения в фенотипе, по-видимому, способствуют развитию гипертензии в ответ на действие определенных повреждающих факторов, что подчеркивает сложность путей программирования сердечно-сосудистой системы.


ВИТАМИНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ ВО ВНУТРИУТРОБНОМ ПРОГРАММИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Известно, что недостаток витаминов, микро- и макроэлементов во время беременности нарушает формирование и развитие всех органов и тканей плода, повышает риск развития заболеваний во взрослом возрасте вследствие изменения направленности эпигенетического регулирования онтогенеза и гормонального дисбаланса [2]. Особое значение имеет поступление достаточного количества белка. Заменяемые и незаменимые аминокислоты являются структурными элементами генетического материала, гормонов, ферментов, а также поддерживают гомеостаз. Установлено, что аргинин улучшает кровоснабжение плаценты, обеспечивают рост плода на всех этапах внутриутробного развития, нормализует уровень глюкозы, что позволяет снизить риск развития сахарного диабета в постнатальном периоде [9]. Глицин способствует уменьшению количества жировой ткани, препятствует развитию артериальной гипертензии и оказывает противовоспалительное действие после рождения. В наблюдениях за животными выявлено, что L-карнитин стимулирует рост мышечной массы и нормализует уровень глюкозы за счет увеличения чувствительности тканей к инсулину [29, 30].

Несмотря на то что более 90% женщин в нашей стране принимают необходимые витамины и микроэлементы в период гестации, около трети будущих матерей начинают беспокоиться о дефиците данных веществ только во второй половине беременности [2]. В среднем беременная обращается в женскую консультацию и становится на учет на 8–12-й нед., когда уже произошла закладка главных органов и систем, то есть по завершению критического периода [1]. Необходимо информировать молодых девушек о возможностях прегравидарной подготовки и ее преимуществах. Также в недавних исследованиях показано, что дефицит фолиевой кислоты нарушает процессы роста и развития матки у беременных, приводит к различным порокам развития у плода (дефекты нервной трубки, пороки сердечно-сосудистой системы, патология дыхательной системы и др.), при

этом, согласно результатам метаанализа, потребление фолиевой кислоты повышает риск развития бронхиальной астмы у ребенка [31–34]. Избыток витамина B9 связан с нарушением гистонового метилирования и структуры ДНК, что может в будущем привести к развитию ряда заболеваний, а также увеличивает риск формирования инсулинорезистентности и ожирения у ребенка. В сочетании с цианокобаламином фолиевая кислота может стать причиной когнитивных расстройств и анемии [9]. Таким образом, не только дефицит питательных веществ оказывает негативное влияние на формирование органов и систем плода, но и их избыток может привести к развитию различных заболеваний в более позднем возрасте [35–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С точки зрения эволюции фетальное программирование не предназначено для продления жизни человека, а, скорее, обеспечивает механизм адаптации плода к условиям внутриутробной среды. Программирование плода предрасполагает к определенным болезням во взрослом возрасте и является важной областью изучения на современном этапе развития медицинской науки вследствие низкой рождаемости и старения населения в развитых странах. Однако механизмы программирования внутриутробных заболеваний или их предпосылок остаются неизученными, что делает эту проблему актуальной и необходимой для исследования на клеточном и молекулярном уровнях, также следует уделить больше внимание и изучить роль питания и других факторов. В настоящее время установлено, что здоровье плода – это фундамент здоровья взрослого человека, что обусловлено и социально-демографической составляющей: тенденцией низкой рождаемости и поздних родов. Понимание роли и механизмов фетального программирования, оказывающего влияние на здоровье в будущем, имеет важное практическое значение в современной науке. 

Поступила / Received 12.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2020

Принята в печать / Accepted 03.09.2020

Список литературы

1. Радзинский В.Е. *Прегравидарная подготовка: клинический протокол*. М.: StatusPraesens; 2016. 80 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/pre-gravidarnaya-podgotovka-klinicheskiy-protokol-mezhdistsiplinarnoy-assotsiatsii-spetsialistov-repr/>.
2. Петров Ю.А., Березовская К.Е., Купина А.Д. Принципы соблюдения прегравидарной подготовки как метода перспективной медицины. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2019;21(5):17–22. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-5-17-22.
3. Петров Ю.А. *Здоровье семьи – здоровье нации*. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицинская книга; 2020. 320 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42657382>.
4. 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;60(6):506–519. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.506.
5. Barker D.J.P., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077–1081. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1.
6. Джобава Э.М. Фетальное программирование. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):10–15. doi: 10.18565/aig.2018.3.10-15.
7. Yessoufou A., Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of «metabolic memory». *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:218598. doi: 10.1155/2011/218598.
8. Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1215–1222. doi: 10.1093/ije/dyt133.
9. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):10–17. doi: 10.14341/OMET2015310-17.
10. Fowden A.L., Forhead A.J. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004;127(5):515–526. doi: 10.1530/rep.1.00033.
11. Геннадик А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения. *Ожирение и метаболизм*. 2010;(2):10–15. Режим доступа: <https://endojournals.ru/index.php/omet/article/viewFile/5203/3021>.
12. Franke K., Harder T., Aerts L., Melchior K., Fahrenkrog S. et al. Programming of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Res*. 2005;1031(2):276–283. doi: 10.1016/j.brainres.2004.11.006.

13. Barker DJ. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*. 1997;13(9):807–813. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900797001937>.
14. Rochlani Y, Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215–225. doi: 10.1177/1753944717711379.
15. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
16. Ford E.S., Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. 2008;152(2):160–164. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.056.
17. Ibáñez L., Ong K., Dunger D.B., de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2153–2158. doi: 10.1210/jc.2005-2778.
18. Perrone S., Santacroce A., Picardi A., Buonocore G. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(2):172–181. doi: 10.5409/wjcp.v5.i2.172.
19. Fall C.H. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. *Indian J Pediatr*. 2013;80(1):13–20. doi: 10.1007/s12098-012-0834-5.
20. 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*. 2010;95(12):5365–5369. doi: 10.1210/jc.2010-0697.
21. Fraser A., Tilling K., Macdonald-Wallis C., Sattar N., Brion M.J., Benfield L. et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*. 2010;121(23):2557–2564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906081.
22. Atebo J.M., Grissa O., Yessoufou A., Hichami A., Dramane K.L., Moutairou K. et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4137–4143. doi: 10.1210/jc.2006-0980.
23. Baserga M., Hale M.A., Wang Z.M., Yu X., Callaway C.W., McKnight R.A., Lane R.H. Uteroplacental insufficiency alters nephrogenesis and downregulates cyclooxygenase-2 expression in a model of IUGR with adult-onset hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(5):R1943–R1955. doi: 10.1152/ajpregu.00558.2006.
24. Kapoor A., Petropoulos S., Matthews S.G. Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids. *Brain Res Rev*. 2008;57(2):586–595. doi: 10.1016/j.brainres-rev.2007.06.013.
25. Deniz R., Baykus Y., Ustebay S., Ugur K., Yavuzkir Ş., Aydin S. Evaluation of elabela, apelin and nitric oxide findings in maternal blood of normal pregnant women, pregnant women with pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and umbilical arteries and venues of newborns. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(7):907–912. doi: 10.1080/01443615.2019.1572727.
26. Saez F., Castells M.T., Zuasti A., Salazar F., Reverte V., Loria A., Salazar F.J. Sex differences in the renal changes elicited by angiotensin II blockade during the nephrogenic period. *Hypertension*. 2007;49(6):1429–1435. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087957.
27. Ojeda N.B., Johnson W.R., Dwyer T.M., Alexander B.T. Early renal denervation prevents development of hypertension in growth-restricted offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:1212–1216. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04754.x.
28. Wilkins S.E., Abboud M.I., Hancock R.L., Schofield C.J. Targeting Protein-Protein Interactions in the HIF System. *Chem Med Chem*. 2016;11(8):773–786. doi: 10.1002/cmdc.201600012.
29. Fernandez-Twinn D.S., Ozanne S.E. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212(1):78–96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05978.x.
30. Brenseke B., Prater M.R., Bahamonde J., Gutierrez J.C. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *J Pregnancy*. 2013;2013:368461. doi: 10.1155/2013/368461.
31. Han Y.Y., Celedón J.C. Maternal Folate Intake during Pregnancy and Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):155–156. doi: 10.1164/rccm.201608-1713ED.
32. Parr C.L., Magnus M.C., Karlstad Ø., Haugen M., Refsum H., Ueland P.M. et al. Maternal Folate Intake during Pregnancy and Childhood Asthma in a Population-based Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):221–228. doi: 10.1164/rccm.201604-0788OC.
33. Wang T., Zhang H.P., Zhang X., Liang Z.A., Ji Y.L., Wang G. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(6):538–546. doi: 10.4168/aaair.2015.7.6.538.
34. Li W., Xu B., Cao Y., Shao Y., Wu W., Zhou J. et al. Association of maternal folate intake during pregnancy with infant asthma risk. *Sci Rep*. 2019;9(1):8347. doi: 10.1038/s41598-019-44794-z.
35. Teixeira J.A., Castro T.G., Wall C.R., Marchioni D.M., Berry S., Morton S.M., Grant C.C. Effects of folic acid food fortification scenarios on the folate intake of a multi-ethnic pregnant population. *Public Health Nutr*. 2019;22(4):738–749. doi: 10.1017/S1368980018003026.
36. Skaaby T., Taylor A.E., Jacobsen R.K., Møllehave L.T., Friedrich N., Thuesen B.H. et al. Associations of genetic determinants of serum vitamin B12 and folate concentrations with hay fever and asthma: a Mendelian randomization meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(2):264. doi: 10.1038/s41430-017-0037-2.
37. Trivedi M.K., Sharma S., Rifas-Shiman S.L., Camargo C.A. Jr., Weiss S.T., Oken E. et al. Folic acid in pregnancy and childhood asthma: A US cohort. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(4):421–427. doi: 10.1177/0009922817729482.

References

1. Radzinskii V.E. *Pregavid preparation: clinical protocol*. Moscow: StatusPraesens; 2016. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://old.praesens.ru/pregavidarnaya-podgotovka-klinicheskiy-protokol-mezhdistsiplinarnoy-assotsiatsii-spetsialistov-repr/>.
2. Petrov Yu.A., Berezovskaya K.E., Kupina A.D. Principles of compliance with pregravid preparation as a method of perspective medicine. *Zdorove i obrazovanie v XXI veke = Health and Education Millennium*. 2019;21(5):17–22. (In Russ.) doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-5-17-22.
3. Petrov Yu.A. *Family Health – Nation's Health*. 2nd ed. Moscow: Medical Book; 2020. 320 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42657382>.
4. 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;60(6):506–519. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.506.
5. Barker D.J.P., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077–1081. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1.
6. Jobava E.M. Fetal programming. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2018;5(3):10–15. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.3.10-15.
7. Yessoufou A., Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of «metabolic memory». *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:218598. doi: 10.1155/2011/218598.
8. Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1215–1222. doi: 10.1093/ije/dyt135.
9. Dzgoeva F.Kh. Intrauterine nutrition: fetal programming of metabolic syndrome. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2015;12(3):10–17. (In Russ.) doi: 10.14341/OMET2015310-17.
10. Fowden A.L., Forhead A.J. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004;127(5):515–526. doi: 10.1530/rep.1.00033.
11. Gennadinik A.G., Nelaeva A.A. The role of insulin-like growth factor-I in metabolism, regulation of cell renewal and aging processes. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2010;(2):10–15. (In Russ.) Available at: <https://endojournals.ru/index.php/omet/article/viewFile/5203/3021>.
12. Franke K., Harder T., Aerts L., Melchior K., Fahrenkrog S. et al. Programming of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Res*. 2005;1031(2):276–283. doi: 10.1016/j.brainres.2004.11.006.
13. Barker DJ. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*. 1997;13(9):807–813. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900797001937>.
14. Rochlani Y, Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215–225. doi: 10.1177/1753944717711379.
15. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
16. Ford E.S., Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. 2008;152(2):160–164. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.056.
17. Ibáñez L., Ong K., Dunger D.B., de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2153–2158. doi: 10.1210/jc.2005-2778.
18. Perrone S., Santacroce A., Picardi A., Buonocore G. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(2):172–181. doi: 10.5409/wjcp.v5.i2.172.
19. Fall C.H. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. *Indian J Pediatr*. 2013;80(1):13–20. doi: 10.1007/s12098-012-0834-5.
20. 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*. 2010;95(12):5365–5369. doi: 10.1210/jc.2010-0697.
21. Fraser A., Tilling K., Macdonald-Wallis C., Sattar N., Brion M.J., Benfield L. et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring

- obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*. 2010;121(23):2557–2564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906081.
22. Atègbo J.M., Grissa O., Yessoufou A., Hichami A., Dramane K.L., Moutairou K. et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4137–4143. doi: 10.1210/jc.2006-0980.
 23. Baserga M., Hale M.A., Wang Z.M., Yu X., Callaway C.W., McKnight R.A., Lane R.H. Uteroplacental insufficiency alters nephrogenesis and down-regulates cyclooxygenase-2 expression in a model of IUGR with adult-onset hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(5):R1943–R1955. doi: 10.1152/ajpregu.00558.2006.
 24. Kapoor A., Petropoulos S., Matthews S.G. Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids. *Brain Res Rev*. 2008;57(2):586–595. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.013.
 25. Deniz R., Baykus Y., Ustebay S., Ugur K., Yavuzkir Ş., Aydin S. Evaluation of elabela, apelin and nitric oxide findings in maternal blood of normal pregnant women, pregnant women with pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and umbilical arteries and venules of newborns. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(7):907–912. doi: 10.1080/01443615.2019.1572727.
 26. Saez F., Castells M.T., Zuasti A., Salazar F., Reverte V., Loria A., Salazar F.J. Sex differences in the renal changes elicited by angiotensin II blockade during the nephrogenic period. *Hypertension*. 2007;49(6):1429–1435. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087957.
 27. Ojeda N.B., Johnson W.R., Dwyer T.M., Alexander B.T. Early renal denervation prevents development of hypertension in growth-restricted offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:1212–1216. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04754.x.
 28. Wilkins S.E., Abboud M.I., Hancock R.L., Schofield C.J. Targeting Protein-Protein Interactions in the HIF System. *Chem Med Chem*. 2016;11(8):773–786. doi: 10.1002/cmdc.201600012.
 29. Fernandez-Twinn D.S., Ozanne S.E. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212(1):78–96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05798.x.
 30. Brenseke B., Prater M.R., Bahamonde J., Gutierrez J.C. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *J Pregnancy*. 2013;2013:368461. doi: 10.1155/2013/368461.
 31. Han Y.Y., Celedón J.C. Maternal Folate Intake during Pregnancy and Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):155–156. doi: 10.1164/rccm.201608-1713ED.
 32. Parr C.L., Magnus M.C., Karlstad Ø., Haugen M., Refsum H., Ueland P.M. et al. Maternal Folate Intake during Pregnancy and Childhood Asthma in a Population-based Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):221–228. doi: 10.1164/rccm.201604-0788OC.
 33. Wang T., Zhang H.P., Zhang X., Liang Z.A., Ji Y.L., Wang G. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(6):538–546. doi: 10.4168/aaair.2015.7.6.538.
 34. Li W., Xu B., Cao Y., Shao Y., Wu W., Zhou J. et al. Association of maternal folate intake during pregnancy with infant asthma risk. *Sci Rep*. 2019;9(1):8347. doi: 10.1038/s41598-019-44794-z.
 35. Teixeira J.A., Castro T.G., Wall C.R., Marchioni D.M., Berry S., Morton S.M., Grant C.C. Effects of folic acid food fortification scenarios on the folate intake of a multi-ethnic pregnant population. *Public Health Nutr*. 2019;22(4):738–749. doi: 10.1017/S1368980018003026.
 36. Skaaby T., Taylor A.E., Jacobsen R.K., Møllehave L.T., Friedrich N., Thuesen B.H. et al. Associations of genetic determinants of serum vitamin B12 and folate concentrations with hay fever and asthma: a Mendelian randomization meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(2):264. doi: 10.1038/s41430-017-0037-2.
 37. Trivedi M.K., Sharma S., Rifas-Shiman S.L., Camargo C.A. Jr., Weiss S.T., Oken E. et al. Folic acid in pregnancy and childhood asthma: A US cohort. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(4):421–427. doi: 10.1177/0009922817729482.

Вклад авторов

Концепция статьи – Петров Ю.А.

Написание текста – Купина А.Д., Петров Ю.А.

Обзор литературы – Купина А.Д.

Contribution of authors

Concept of the article – Yuriy A. Petrov

Text development – Anastasia D. Kupina, Yuriy A. Petrov

Literature review – Anastasia D. Kupina

Информация об авторах:

Петров Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Купина Анастасия Дмитриевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; e-mail: anastasya1997@bk.ru

Information about the authors:

Yuriy A. Petrov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Anastasia D. Kupina, Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; e-mail: anastasya1997@bk.ru