

© А.А. Вялкова, Б.А. Фролов, Е.В. Савельева, С.А. Чеснокова, 2020
УДК 616-092.19 : 618.2/3.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-28-41

*А.А. Вялкова**, *Б.А. Фролов*, *Е.В. Савельева*, *С.А. Чеснокова*

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЕГО РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра факультетской педиатрии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлен анализ фундаментальных данных по проблеме стресса и его роли в развитии заболеваний. Научные данные о роли стресса в патологии детского возраста свидетельствуют о чрезвычайной патогенетической значимости стресса. Доказано, что стресс имеет три связанных между собой грани: стресс, как звено в механизме адаптации, стресс, как звено в патогенезе болезней, и адаптация к стрессорным ситуациям, как естественная профилактика стрессорных заболеваний. Научное обоснование основной эволюционно-детерминированной роли стресса, как звена адаптации, свидетельствует о возможности приобретать ту или иную степень резистентности к стрессорным ситуациям. Предотвращение уменьшения чрезмерности стресс-реакции и снижение возможности ее трансформации в звено патогенеза заболеваний ограничивает комплекс механизмов, обозначаемых как стресс-лимитирующая система. Важными являются сведения о развитии и координации стрессовой реакции, которые обеспечиваются сложным комплексом механизмов нейроэндокринной регуляции, объединенных понятием «стресс-реализующая система». Наиболее распространенными формами стресса являются гипоксия плода, метаболические нарушения, токсические воздействия, приводящие к неконтролируемому окислительному стрессу на клеточном и тканевом уровне с развитием осложнений беременности, синдрома задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР), стойких изменений и патологических состояний. По мере роста плода потоки кислорода и питательных веществ от матери через плаценту увеличиваются, что сопровождается увеличением риска формирования патологии мозга, сердца, печени и почек с развитием в последующей жизни мультиорганной патологии. Доказано, что окислительный стресс в сочетании со стрессом недостаточного питания в пренатальном периоде увеличивает риск формирования эндокринопатий, заболеваний почек и ряда других хронических заболеваний во взрослом состоянии.

В практическом плане особый интерес представляют отрицательные последствия стресса. Раннее выявление психосоциальных и симпатомиметических факторов, вызывающих стресс, является основой профилактики патологии детского возраста.

Ключевые слова: пренатальный стресс, эндокринопатии, заболевания почек, дети, ранняя диагностика

*А.А. Vyalkova**, *B.A. Frolov*, *E.V. Savelyeva*, *S.A. Chesnokova*

PRENATAL STRESS AND ITS ROLE IN CHILDREN'S PATHOLOGY: HISTORICAL ASPECTS AND THE CURRENT STATUS OF THE QUESTION (REVIEW OF LITERATURE)

Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

The article presents an analysis of fundamental data on the problem of stress and its role in the development of stressful diseases. Scientific evidence on the role of stress in childhood pathology indicates the extreme pathogenetic significance of stress. It is proved that stress has three interconnected faces: stress as a link in the adaptation mechanism, stress as a link in the pathogenesis of diseases and adaptation to stressful situations as a natural prevention of stressful diseases. The scientific substantiation of the main evolutionarily determined role of stress as an adaptation link indicates the possibility of acquiring some degree of resistance to stressful situations. Prevention of reducing the excess of stress reactions and reducing the possibility of its transformation into a link in the pathogenesis of diseases limits the complex of mechanisms designated as a stress-limiting system. Important information is the development and coordination of the stress response, which is provided by a complex set of mechanisms of neuroendocrine regulation, united by the concept of "stress-implementing system". The most common forms of stress are fetal hypoxia, metabolic disturbances, and toxic effects leading to uncontrolled oxidative stress at the cellular and tissue levels with the development of pregnancy complications, intrauterine growth retardation syndrome (IUGR), persistent changes and pathological conditions. As the fetus grows, the flow of oxygen and nutrients from the mother through the placenta increases, which is accompanied by an increased risk of the formation of pathologies of the brain, heart, liver and kidneys with the development of a multi-organ pathology

*Вялкова А.А. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(922)625-88-75; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

* A.A. Vyalkova. 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Orenburg State Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(922)625-88-75; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

in the subsequent life. It has been proven that oxidative stress combined with stress of malnutrition in the prenatal period increases the risk of endocrinopathies, kidney diseases, and a number of other chronic diseases in the adult state. In practical terms, the negative effects of stress are of particular interest. Early detection of psychosocial and sympathomimetic factors causing stress is the basis for the prevention of childhood pathology.

Keywords: prenatal stress, endocrinopathies, kidney disease, children, early diagnosis

Для цитирования: Вялкова А.А., Фролов Б.А., Савельева Е.В., Чеснокова С.А. Пренатальный стресс и его роль в патологии детского возраста: исторические аспекты и современное состояние вопроса (обзор литературы). *Нефрология* 2020;24(3):28-41. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-28-41

For citation: Vyalkova A.A., Frolov B.A., Savelyeva E.V., Chesnokova S.A. Prenatal stress and its role in pathology childhood (review of literature). *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3)28-41. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-28-41

Понятие «стресс», заимствованное из физики (напряжение, давление, сила, прикладываемые к системе), введено в медицину Гансом Селье (1936) и охарактеризовано им как «общий адаптационный синдром» [1]. Тем самым подчеркивалась адаптивная направленность стресса как общей неспецифической психосоматической реакции организма в ответ на любое предъявляемое к нему требование [2]. При этом подразумевалось, что стресс-реакция представляет собой обычный и закономерный ответ не только на прямое повреждающее действие, но и на любые другие стимулы. Формирование и развитие этой реакции подчиняются общим закономерностям приспособительных реакций организма [3, 4], которые проявляются в том, что изменения в органах и системах при стрессорных воздействиях зависят от генетических особенностей организма, его исходного функционального состояния, характера и интенсивности самого воздействия, а также времени, прошедшего после его нанесения. Соответственно последствия стресс-реакции могут быть как положительными, так и отрицательными. Положительная, конструктивная стрессовая реакция, повышающая адаптивные возможности, была обозначена Г. Селье как эустресс, а ослабляющий, чрезмерно сильный и продолжительный стресс, выступающий патологической детерминантой, – как дистресс [5]. В практическом плане наибольший интерес представляют отрицательные последствия стресса. Сосредоточенность на этой стороне проблемы зачастую нивелирует адаптивную сущность стресса, реализуемую в том числе путем приобретения устойчивости и к самому стрессорному воздействию, т.е. путем адаптации к стрессу. Таким образом, «Проблема стресса... имеет три связанных между собой грани: стресс как звено в механизме адаптации, стресс как звено в патогенезе заболеваний и, наконец, адаптация к стрессорным ситуациям и естественная профилактика стрессорных заболеваний» [6].

Факторы, вызывающие стресс, называются

стрессорами. Исходя из особенностей их действия на организм, они могут быть разделены на две группы: психосоциальные и симпатомиметические. Первые из них (речь, письмо, образы, воспоминания, отношения в группах) выступают в роли триггеров стресс-реакции в силу их когнитивной интерпретации, требующей участия неокортекса и лимбической системы как центра эмоциональной интеграции. «Эмоции, как отражение мозгом человека и высших животных какой-либо актуальной потребности и вероятности (возможности) ее удовлетворения» [7] придают окраску когнитивной деятельности, способствуя принятию решения в отношении действующего стрессора на альтернативной основе: восприятие его как угрозы или ее отсутствие. В результате либо формируется посыл, обеспечивающий развитие стрессорной реакции, либо он отсутствует. Ответ на действие второй группы стрессоров (температура, давление, физическая нагрузка, гипоксия, амфетамины) не требует участия неокортекса и лимбической системы, а непосредственно замыкается на регуляторных центрах гипоталамуса, ствола мозга и ретикулярной формации.

Развитие и координация стрессовой реакции обеспечиваются сложным комплексом механизмов нейроэндокринной регуляции [8], объединенных понятием «стресс-реализующая система» [9]. Ее центральное звено включает три основных группы нейронов: 1) нейроны паравентрикулярных ядер (ПВЯ) гипоталамуса, продуцирующие кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и участвующие в стимуляции продукции АКТГ аденогипофизом, а тем самым – в активации гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГТАКС); 2) нейроны ПВЯ, продуцирующие аргинин-вазопрессин (АВ); 3) группы нейронов, продуцирующих катехоламины (КА), главным образом, норадреналин (НА), центром которых служит область так называемого синего пятна. Между нонапетидергической системой, продуцирующей АВ и ГТАКС, существует тесное взаимо-

действие в виде колокализации АВ и КРГ в нейросекреторных терминалях, а также стимулирующего действия АВ на синтез КРГ и аффинность КРГ-рецепторов [10]. Предполагается, что АВ влияет и на активность симпатической системы, обеспечивая на центральном уровне реализацию защитного агрессивного поведения. Периферические звенья представлены нейромедиаторами и гормонами симпато-адреналовой системы (САС) и трех основных эндокринных осей, вовлекаемых в стрессовую реакцию: ГГКС (глюкокортикоиды), соматотропной (СТГ, соматомедины) и тиреотропной (T_3 , T_4).

Адаптивный результат стресса носит многовекторный характер. При участии САС он проявляется в стимуляции активности систем жизнеобеспечения (кровообращения, дыхания, гемостаза), которая поддерживается энергомобилизующим и перераспределительным эффектами КА. Первый из них достигается активацией гликогенолиза и гидролиза триацилглицеридов (ТАГ) с возрастанием в циркуляции глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК). Второй – за счет увеличения кровотока в органах с повышенной активностью благодаря образованию в них метаболитов (аденозин, NO, простаиноиды) – вазодилаторов. Важным представляется липотропный эффект КА за счет усиления активности липаз и фосфолипаз при участии ионов Ca^{2+} , а также умеренной липопероксидации (ПОЛ), индуцируемой образованием активных форм кислорода (АФК) [11]. Благодаря этому эффекту происходят лабилизация мембран, возрастание их проницаемости, что сказывается на экспрессии рецепторов, активности липидзависимых мембранных белков, включая мембранные насосы, каналы ионной проницаемости и мембрано-связанные ферменты [6, 9]. Существенное адаптивное значение имеет перераспределение в кровотоке костно-мозгового пула сегментоядерных нейтрофилов – важнейшего звена естественного иммунитета. Эта реакция «мобилизации накопленных клеточных резервов» отражает готовность организма к блокированию и ликвидации биологические агрессивного материала, а также к восстановлению структуры и функции ткани в случае ее повреждения. Таким образом, осуществляется принцип мультипараметрического взаимодействия результатов деятельности различных систем для достижения оптимального приспособительного результата [4].

Адаптивные последствия активации ГГКС реализуются благодаря способности глюкокортикоидов (ГК) поддерживать и усиливать функцио-

нальные эффекты КА; обеспечивать гликемию (глюконеогенез); активировать распад белка, способствуя перераспределению пластического материала в функционально активные органы и ткани; ограничивать лабилизацию мембран при встраивании их в липидный бислои. Роль T_3 , T_4 проявляется увеличением общего фона метаболизма и определенного синергизма с КА. Что касается СТГ, то, помимо гликемии и активации анаболических процессов, важной стороной его действия является стимуляция репаративных процессов и иммунной системы, осуществляемая через соматомедины [12].

Трансформация стресс-реакции из общего неспецифического звена адаптации в общее неспецифическое звено патогенеза заболеваний обусловлена ее избыточностью, т.е. повышенной активацией стресс-реализующей системы. Отрицательные последствия такой избыточности опосредуются, прежде всего, усилением липотропного эффекта стресса благодаря формированию «липидной триады» [6], объединяющей чрезмерную активацию липаз и фосфолипаз, детергентное действие избытка СЖК и лизофосфатидов, а также повышенную активацию ПОЛ. Негативные последствия этой триады в соответствии с существующими представлениями [13] обусловлены окислением тиоловых (сульфгидрильных) групп белков, накоплением продуктов липопероксидации (гидроперекисей, альдегидов, кетонов) и уменьшением стабильности липидного бислоя мембран. В свою очередь окисленные белки легко подвергаются деградации под влиянием протеаз, а окисление фосфолипидов увеличивает их подверженность гидролизу фосфолипазой A_2 в результате возрастания сродства к ферменту. Таким образом, формируется определенная последовательность включения механизмов повреждения биомембраны, при которой активация ПОЛ обеспечивает действие фосфолипаз, после чего нарушения в мембранном бислое происходят уже независимо от уровня ПОЛ и даже при его подавлении. Еще один «порочный круг», формирующийся в результате активации липидной триады, связан с возрастанием проницаемости мембран для ионов Ca^{2+} , что приводит к избытку этого катиона в клетке и активации им фосфолипаз, способствующей усугублению дезинтеграции липидного бислоя. В связи с этим выраженный избыток Ca^{2+} в клетке (10^{-6} – 10^{-5} моль) представляет для нее опасность и расценивается как один из ключевых механизмов клеточной гибели [16]. Результатом служат структурные и функциональные нарушения кле-

точных мембран, сопровождающиеся утратой их барьерной и матричной функций. Эти нарушения играют определяющую роль в развитии таких распространенных патологий, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, язвенные поражения слизистой оболочки желудка, гиперхолестеринемия, бронхиальная астма и др. К числу отрицательных последствий избыточного стресса следует отнести и его иммуносупрессивный эффект, формирующий вторичный иммунодефицит, создающий угрозу инфекций, аутоиммунной патологии и снижающий противоопухолевую защиту [14, 15]. Анализ механизмов развития стрессовой иммунодепрессии свидетельствует о том, что в значительной степени она обусловлена нарушениями нейроиммунных взаимодействий как на уровне нейронов определенных структур мозга, так и на уровне иммунокомпетентных клеток [16].

Предотвращение/уменьшение чрезмерности стресс-реакции, т.е., по сути, снижение возможности ее трансформации в звено патогенеза заболеваний ограничивает комплекс механизмов, обозначаемых как стресс-лимитирующая система [9]. На центральном уровне эти механизмы представлены тормозными медиаторами: ГАМК, субстанцией P, пептидом дельта сна, серотонином, опиоидными пептидами, уменьшающими активность ГАКС и САС. К этой же группе относятся и мелатонин, обеспечивающий антистрессорную защиту мозга [17], лимитируя выраженность ПОЛ [18] и стимулируя ГАМК-ергические процессы в лимбических структурах и неокортексе. Периферические звенья стресс-лимитирующей системы представлены метаболитами, ограничивающими локальные эффекты стресса. Такое ограничение достигается снижением продукции катехоламинов надпочечниками (опиоидные пептиды), уменьшением высвобождения НА из симпатических терминалей, а также ослаблением его действия в органах-мишенях (простагландин E₂, аденозин) [6, 9, 19]. Важным механизмом периферической стресс-устойчивости служит феномен десенситизации адренергических рецепторов в форме уменьшения их плотности на клеточной мембране путем разобщения рецепторов, их интернализации или понижающей (down) регуляции [20]. Среди внутриклеточных факторов протекции центральное место занимают белки теплового шока (БТШ) – стресс-индуцируемые шапероны с Мм 60, 70 и 90 кДа. Их защитная роль заключается в предотвращении образования «незаконных» связей между реакционноспособными радикалами на поверхности пептидов, препятствии дена-

турации и восстановлении третичной структуры частично поврежденных белков [21], удалении денатурированных белков с помощью аутофагии [22, 23], а также в ограничении механизмов апоптотической гибели клеток [24]. Увеличение продукции БТШ синхронизировано с активацией антиоксидантного респонсивного элемента – ARE (antioxidant responsive element). Наряду с факторами транскрипции Nf-kB, AP-1, p53, ARE относится к числу редокс-чувствительных элементов, но в отличие от последних, отвечающих на внешние сигналы, участвует в поддержании внутриклеточного гомеостаза при апоптозинулирующих, канцерогенных и стрессорных воздействиях [25, 26]. Регионы ARE выявлены в промоторных участках многих генов, продукты которых выполняют или непосредственно защитную роль (гемоксигеназа, тиоредоксин, глутатион-редуктаза), или восполняют уровень расходуемых интермедиатов (цистин-глутамат-транспортная система), или обеспечивают репаративную функцию важнейших макромолекул в клетке в ситуациях с нарушением клеточного редокс-баланса. Именно поэтому контролируемая ARE активность регулирующих генов рассматривается как универсальная система клеточной защиты. Анализ факторов стресс-лимитирующей системы позволил сформулировать концепцию феномена адаптационной стабилизации структур (ФАСС), согласно которой мобилизация и увеличение мощности этих факторов при повторных умеренных стрессорных воздействиях способны обеспечить защиту клеточных структур в условиях повреждающего действия выраженного стресса [27], то есть, по сути, определен механизм адаптации к стрессу, который в силу своей универсальности дает защитный эффект.

Очевидно, что эволюционно-детерминированная роль стресса, как неспецифического звена фенотипической адаптации, не может быть полноценно реализована в пренатальном периоде в связи с незрелостью морфофункциональных систем плода и, в первую очередь, систем нейроэндокринной регуляции. В связи с этим содержание понятия «стресс» применительно к организму плода смещается в плоскость его изначального «физического» содержания как давления на организм. Такое давление может оказываться различными стрессорными факторами (рис. 1) и негативно отражаться на развитии плода – от прерывания беременности до пороков развития.

Наиболее распространенными формами такого стресса являются гипоксия плода – что, в свою



Рисунок 1. Пренатальные стрессорные факторы [12].

Figure 1. Prenatal stress factors [12].

очередь, приводит к неконтролируемому окислительному стрессу на клеточном и тканевом уровне с развитием осложнений беременности, синдрома задержки внутриутробного развития плода (ЗВУРП) – стойких изменений и патологических состояний, связанных с отставанием размеров плода от предполагаемых для данного срока гестации и массы плода при рождении ниже десятого перцентиля для данного срока беременности.

Особого внимания заслуживают стрессогенные реакции во время беременности. Известно, что беременность сама по себе является стрессом для организма женщины, а состояние плода во время внутриутробного развития (от момента зачатия до рождения) зависит от состояния здоровья матери и уровня развития позитивных или негативных эмоций будущей матери во время беременности. Установлена роль психосоциальных стрессоров, как психосоматической реакции, обеспечиваемой нейроэндокринной регуляцией (когнитивная интерпретация на уровне коры головного мозга и лимбической системы (эмоциональная интеграция)). Доказано значение психологического стресса беременных на программирование пищевого поведения.

При этом на фоне выброса катехоламинов отмечается спазм периферических сосудов, в том числе и плацентарных, что приводит к снижению кровообращения в матке и, соответственно,

к недостаточному поступлению кислорода и питательных веществ к плоду. Формируется связка «катехоламины–голод». Повторение стрессовых ситуаций закрепляет эту связь. Формируются предпосылки для усиленного потребления пищи при выбросе катехоламинов, поскольку закреплен рефлекс «катехоламины–голод». Кроме того, на фоне выброса катехоламинов параллельно развивается спазм миометрия, что сопровождается, с одной стороны, гипертонусом матки, а с другой – нарушением плацентарного кровообращения, что в свою очередь, формирует связь «стресс–голод». Более того, вследствие единой системы кровообращения «мать–плацента–плод» психоэмоциональный фон матери, ее отношение к беременности, будущему ребенку будут передаваться плоду за счет поступления «коктейля медиаторов» с кровью [28].

В основе внутриутробного программирования энергетического баланса лежат эпигенетические механизмы. В 1990-х годах сформулировали теорию фетального программирования, суть которой заключается в том, что при воздействии во время беременности неблагоприятных факторов происходит развитие ответных реакций в организме матери и плода (адаптивный ответ). В процессе реализации данных реакций у плода происходит изменение экспрессии генов и активности факторов транскрипции, что приводит к перепро-

граммированию метаболизма в органах и тканях плода; происходят определенные сдвиги в работе эндокринной системы, нарушаются процессы синтеза, секреции, рецепции гормонов и биологически активных веществ, в том числе ростовых факторов. В исходе этих приспособительных реакций в организме плода происходит перераспределение кислорода и питательных веществ в пользу жизненно важных органов – сердца и мозга для выживания организма, что приводит к нарушению развития других органов, которые не имеют такой роли в адаптации малыша к неблагоприятным факторам среды [29]. Адаптация плода происходит несколькими путями, и первым из них является тканевое ремоделирование, т.е. изменяются скорость пролиферации, количество клеток в органе и клеточная дифференцировка [30, 31]. Этот механизм подтверждается экспериментальными данными. Доказано, что у потомства крыс, которые родились от матерей, испытывавших дефицит белка во время беременности (низкобелковая диета, как неблагоприятный фактор воздействия), количество нефронов и масса почек снижены. Отмечено, что процесс апоптоза в них ускорен [30]. Малобелковая диета во время беременности оказывает аналогичный эффект на клетки поджелудочной железы и печени. У потомства крыс, находящихся на диете с ограниченным содержанием белка, выявлены изменения морфологической структуры поджелудочной железы, которые проявляются в виде уменьшения количества и снижения пролиферации β -клеток, усиления их апоптоза, снижения содержания инсулина и нарушения кровоснабжения, в печени уменьшается число печеночных долек, происходит усиленный глюконеогенез, избыточное выделение жирных кислот из адипоцитов, повышается содержание липопротеинов низкой плотности в плазме [29, 30]. Доказано, что при низкобелковой диете, особенно после 30-й недели беременности, происходит нарушение формирования пула стволовых клеток скелетной мускулатуры. Избыточное накопление жировой ткани приводит к инсулинорезистентности, мышечные клетки, испытывающие дефицит питательных веществ внутриутробно, тоже становятся резистентными к инсулину, что может привести в будущем к развитию метаболического синдрома [29, 30].

Вторым механизмом адаптивного ответа является изменение функции нервной, эндокринной, мочевой и других систем [30]. При дефиците нутриентов во время беременности, а также при других стрессовых ситуациях в организме мате-

ри происходит выброс глюкокортикостероидов. В норме 11β -гидроксистероиддегидрогеназа (11β -ГСД) превращает глюкокортикостероиды в неактивные 11 -кетопроизводные, что защищает плод от избытка глюкокортикоидов. При дефиците питания матери происходит уменьшение активности данного фермента, что приводит к усиленному воздействию материнских глюкокортикостероидов на плод. Избыток глюкокортикостероидов приводит к уменьшению пролиферативной активности клеток органов плода, развивается дисфункция эндотелия сосудов, что может привести к развитию васкулярных заболеваний [30]. Третий механизм реализации адаптивного ответа – изменение экспрессии генов, который проявляется несколькими вариантами. Первый из них – транзиторно изменяющаяся экспрессия генов вследствие нарушения активности транскрипционных факторов, промоторов и супрессоров генов. Второй вариант заключается в том, что неблагоприятные факторы вызывают устойчивые изменения экспрессии генов посредством метилирования участков ДНК, т.е. эпигенетической модификации [30]. Данный механизм является универсальным для реализации программы внутриутробного программирования. При этом изменение экспрессии генов посредством эпигенетических преобразований может быть как первопричиной, так и следствием механизмов фетального программирования. Программирование пищевого поведения может происходить внутриутробно. Так, при быстрой прибавке массы тела у детей, рожденных с низкой массой, в дальнейшем выявляется повышенный уровень лептина вне зависимости от объема жировой ткани [30].

Доказано, что дети, родившиеся с малой массой тела вследствие низкокалорийного питания матери во время беременности, после рождения склонны к гиперфагии и быстрой прибавке массы тела. Это обусловлено тем, что орексигенная система закладывается на ранних этапах внутриутробного периода, а в условиях недостаточного питания в будущем гиперфункционирует, что приводит к повышенному аппетиту у малыша на фоне низкой чувствительности к лептину [28, 31].

Предполагается, что нормальный оксидативный стресс работает как эпигенетический фактор, способствующий клеточной дифференциации [28]. По мере роста плода потоки кислорода и питательных веществ от матери через плаценту увеличиваются. Кроме того, гипоксия сопровождается увеличением риска формирования патологии мозга, сердца, печени и почек. Таким образом,

внутриутробная гипоксия через механизм перинатального программирования связана с развитием в последующей жизни мультиорганной патологии [32].

Роль эндокринной патологии матери в патогенезе нарушений внутриутробного и постнатального развития детей

Доказано, что большинство эндокринных и других соматических болезней взрослых связаны с нарушением питания в детском возрасте (нутрициальный стресс с развитием метаболических и гормональных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь), патологии костно-мышечной системы (остеопороз), ЦНС со снижением когнитивных функций).

Концепция DOHaD и явления перинатального импринтинга/программирования:

По данным J.P. Barker, стресс недостаточного питания в пренатальном периоде, проявляющийся в меньшем весе ребенка при рождении, увеличивает риск ряда хронических заболеваний во взрослом состоянии.

Установлено, что лица с малой массой тела (МТ) при рождении или малой массой в возрасте 1 года (которая коррелировала с МТ при рождении) были статистически значимо предрасположены к развитию метаболического синдрома [33].

Связь между низкой МТ при рождении и нарушением углеводного обмена продемонстрирована в ряде исследований у взрослых в Европе, США и Австралии. Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) значительно различалась у тех, кто был рожден с низкой МТ (<2,54 кг (40%)) и тех, кто имел большую МТ при рождении – >4,31 кг (14%). Нарушения метаболизма глюкозы выявлялись у детей, рожденных с низкой МТ, уже в школьном возрасте. Так, у 7-летних детей с задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР) в ходе глюкозо-толерантного теста (ГТТ) на 30-й минуте был отмечен более высокий уровень глюкозы по сравнению с детьми контрольной группы. Особенно высокий риск развития СД2 и НТГ зафиксирован у тех, кто имел низкую МТ при рождении и ожирение в зрелом возрасте.

Выявлена достоверная связь распространенности СД2 и НТГ с МТ при рождении у детей, рожденных с МТ (<2,54 кг): а) –40% и теми, кто имел МТ при рождении – (>4,31 кг) б) –14%, выявлены достоверные различия частоты СД2 у детей данных групп.

При обследовании однойцевых близнецов установлено, что СД2 преобладал в парах с низ-

кой МТ при рождении. Нарушения липидного обмена, сопряженные с атерогенным риском, также чаще выявлялись у тех взрослых, которые имели низкую МТ при рождении.

При внутриутробном недостатке питания у ребенка развивается периферическая резистентность к инсулину, позволяющая перераспределить питательные вещества, глюкозу в пользу головного мозга.

Дети, родившиеся с ЗВУР, в препубертатном периоде демонстрируют более высокую ответную реакцию инсулина, чем дети с нормальной массой тела при рождении.

Эндокринные изменения, индуцированные внутриутробной недостаточностью питания, определяют отвлечение ограниченного запаса питательных веществ для поддержания выживания и развития жизненно важных органов, таких как мозг, в ущерб росту. Доказана тесная взаимосвязь между ЗВУР и ранним началом формирования резистентности к инсулину, предрасположенности к СД 1 типа, АГ, гиперлипидемии и сердечно-сосудистым заболеваниям взрослых.

Дети с ЗВУР имеют более высокий риск заболеваний и в зрелом возрасте. Компенсаторный ускоренный рост связан с увеличением доли висцеральной жировой ткани в течение первых 5 лет, что впоследствии практически неизбежно сопровождается формированием инсулинорезистентности (ИР) [33].

У недоношенных детей недостаточно клеток для постнатальной репликации мышечной ткани, догоняющий рост стимулирует образование избыточного количества жировой ткани, обуславливает характер его распределения – более центральный и программирует более низкую мышечную массу тела в раннем детстве и зрелом возрасте, что представляет повышенный риск инсулинорезистентности и метаболических нарушений у этих субъектов.

Нутритивный стресс

Доказаны роль соматического здоровья беременных и наличие у них метаболических нарушений в развитии эндокринопатий у ребенка: у беременных женщин с ожирением отмечается более высокий уровень провоспалительных цитокинов, инсулина и липидов по сравнению с беременными без избыточной массы тела. В ответ на избыточное потребление жиров с пищей отмечается постпрандиальное повышение уровня ЦК, что также ухудшает имеющийся провоспалительный статус.

Наличие хронического воспаления посредством стимуляции апоптоза β -клеток поджелудоч-

ной железы приводит к уменьшению их массы, что приводит к снижению уровня секреции инсулина. Ожирение ассоциировано с ростом числа как адипоцитов, так и провоспалительных макрофагов адипоцитов.

Ожирение индуцирует хронический воспалительный процесс, наблюдаются расстройства секреторной активности жировой ткани, проявляющиеся повышенным уровнем ИЛ-6 и ФНО- α при сниженном уровне адипонектина, что также может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, провоспалительного статуса, инсулинорезистентности и атеросклероза [32].

Дети с ЗВУР демонстрируют перестройку эндокринной системы, имея при рождении низкие концентрации инсулина, IGF1 и высокие концентрации гормона роста. Нормализация этих параметров происходит во время первых 3 мес после рождения. Ткани, испытывающие хроническое истощение инсулина и IGF1 во внутриутробной жизни, внезапно подвергаются увеличению концентрации этих двух гормонов вскоре после рождения, начинают противодействовать их добавочному инсулиноподобному действию, развивая резистентность к инсулину как метаболический механизм защиты организма от гипогликемии. Решающим временем для развития отсроченных последствий является ранний постнатальный период, во время которого догоняющий рост имеют около 80% детей с ЗВУР.

В настоящее время особое значение имеет проблема сочетанной эндокринной и почечной патологии у детей, что определяется высокой заболеваемостью и распространенностью этой приоритетной патологии детского возраста, дебютом в раннем возрасте, высокой частотой осложнений, ранней инвалидизацией, сокращением продолжительности жизни пациентов [34, 35]. Частота хронической патологии эндокринной системы среди детей всех возрастных групп за последнее десятилетие увеличилась на 22% [35]: наиболее значимыми являются сахарный диабет, ожирение, заболевания щитовидной железы и сочетание этой патологии с заболеваниями почек [34, 35].

Ухудшаются показатели физического развития. Число детей, имеющих нормальный вес, снизилось среди мальчиков на 16,9%, среди девочек – на 13,9%. Среди детей с отклонениями массы тела преобладают лица с её дефицитом (80%) [36].

Среди факторов, влияющих на сочетанную патологию почек и эндокринологическое, репродуктивное здоровье детей, преобладает влияние ком-

плекса (80%) генетических и внешних факторов: условия внутриутробного развития, питание, экологические факторы, социально-экономические факторы (условия и образ жизни семьи, санитарная культура, воспитание, обучение), соматическое здоровье, репродуктивное поведение, качество и доступность медицинской помощи.

В развитии сочетанной патологии почек и эндокринопатий в детском возрасте высока роль стресса. Стресс – фактор перестройки эндокринной системы и развития гормональных изменений (инсулина, СТГ, ИФР-1, ТТГ, ГК), способствующих формированию ряда эндокринных заболеваний (МС, ИР, СД, гиперлипидемии).

Стресс – неспецифическая реакция организма, возникающая при действии различных экстремальных факторов, угрожающих нарушением гомеостаза, и характеризующаяся изменением функции нервной и эндокринной систем, которые являются основными регулирующими системами организма, а нарушение их функции сопровождается изменениями со стороны практически всех органов и систем.

В перинатальном и раннем постнатальном периоде ведущую роль играет симпатомиметический стресс. С возрастом на первое место выходят психосоциальные факторы.

Дефицит гормонов щитовидной железы

Дефицит гормонов щитовидной железы влияет на рождаемость и жизнеспособность потомства, увеличивает риск формирования внутриутробной патологии плода. От уровня тиреоидных гормонов во многом зависит физическое, психомоторное и половое развитие ребенка [37–39]. Известны факторы, влияющие на функцию ЩЖ новорожденных.

Для нормального развития плода, прежде всего на ранних этапах, необходим достаточный уровень тиреоидных гормонов. При этом потребность в гормонах ЩЖ для полноценного эмбриогенеза у беременной женщины увеличивается на 30–50%. В первые недели и месяцы происходят закладка и развитие основных органов и систем плода, для обеспечения оптимальных для этого условий перед наступлением беременности в организме не должно быть йодного дефицита.

Наличие патологии ЩЖ при беременности часто приводит к невынашиванию, угрозе прерывания беременности, раннему токсикозу, преэклампсия развивается у 54,5% беременных, дистресс плода, гипотрофия плода – у 22,7%, возникают аномалии родовой деятельности: дискоординированная родовая деятельность (35,2%), слабость

родовой деятельности, преждевременные роды (18,2%) [40].

У матерей с заболеваниями ЩЖ аномалии развития плода возникают в 18–25%. Чаще всего наблюдаются поражения со стороны центральной нервной (гидроцефалия, микроцефалия, болезнь Дауна, функциональные нарушения) и эндокринной систем (врожденный гипотиреоз, тиреотоксикоз).

Факторами риска в период беременности являются: йодный дефицит; сниженные функциональные резервы – аутоиммунный тиреоидит (АИТ) с сохраненной функциональной способностью ЩЖ, носительство антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО). Последствиями могут быть: изолированная гипотироксинемия; гипотиреоз (манифестный или субклинический); зоб (диффузный или узловый); внутриутробный гипотиреоз и/или внутриутробный зоб; в будущем – более низкий коэффициент интеллекта (IQ), чем у детей, рожденных от женщин с сохраненной тиреоидной функцией, отставание в физическом развитии [40], что в последующем затрудняет социальную адаптацию таких детей в обществе [41]. По данным В.И. Рябых (2005 г.), наиболее выраженное влияние на состояние неонатального периода оказывает гипотиреоз матери, приводя к развитию осложнений: низкая масса тела при рождении, асфиксия новорожденного, синдром задержки развития плода, морфологическая незрелость, транзиторные нарушения метаболизма, стигмы эмбриогенеза, малые аномалии и пороки развития, а также неблагоприятно влияющий на состояние здоровья детей 1–2 года жизни, проявляясь высокой соматической заболеваемостью, неврологическими нарушениями.

Установлено, что рождение детей с высокими баллами по шкале Апгар наблюдалось достоверно чаще в группе женщин, получавших йодную профилактику [42, 43].

Частота осложнений (анемия, гестоз, угроза прерывания беременности, водянка, хроническая фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипотрофия плода, раннее излитие околоплодных вод) достоверно чаще встречается у женщин, которые не получали препараты йода во время беременности.

Эндокринный стресс и ожирение

Ожирение обусловлено множеством факторов, включая наследственную предрасположенность, пищевое поведение, уровень физической активности, психологические аспекты, культурное и социальное окружение. Главной причиной в боль-

шинстве случаев является дисбаланс между поступлением и расходом энергии.

При ожирении повышается риск различных акушерских осложнений: угрозы невынашивания (32,5%), преждевременных (10,8%) и запоздалых (6,0%) родов, аномалий родовой деятельности (30,1%), родового травматизма (45,7%), а также нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса с развитием внутриутробной гипоксии плода (60%) и фетоплацентарной недостаточности (10,8%), кроме этого, у женщин с ожирением заметно чаще рождаются крупные дети (МТ более 4000 г). У детей от матерей с ожирением отмечается более высокая масса тела и плаценты при рождении, повышение уровня инсулина, глюкозы, лептина, интерлейкина–ИЛ-6 и С-реактивного белка в пуповинной крови [44, 45]. При этом продукция ИЛ-6 стимулируется другими цитокинами: ИЛ-1, ИЛ-2, фактором некроза опухоли- α , а также интерфероном- α .

Влияние ожирения на почку

Жировая ткань – это эндокринный орган, секретирующий биологически активные вещества, такие как лептин, адипонектин, факторы роста, провоспалительные пептиды, АГ-2. Ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности, гломерулярной гиперперфузии и гиперфилтрации, что способствует появлению гломерулярной патологии и протеинурии.

Установлены клиничко-параклинические особенности нефропатий у детей на фоне висцерального ожирения, характеризующиеся многофакторной природой развития заболевания с нарушением липидного, углеводного обмена, высокого уровня сывороточного лептина, под влиянием комплекса патогенетических наследственных и медико-биологических (воздействие хронической гипоксии) факторов [46]. Доказано, что у пациентов с нефропатиями на фоне висцерального ожирения липидный спектр сыворотки крови характеризуется повышением атерогенности липидов при снижении холестерина липопротеинов высокой плотности [47], увеличением сывороточных триацилглицеринов, общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности в сочетании гиперлептинемией и нарушением толерантности к глюкозе. Установлено, что у всех пациентов с ХГН, даже при самых благоприятных клиничко-метаболических вариантах его течения, отмечается дефект в системе периферической утилизации низкоплотных липопротеидов.

Повышение сывороточного лептина и нарушение показателей липидного обмена у детей

с нефропатиями на фоне висцерального ожирения ассоциируется с изменениями эхографических показателей структурного состояния почек, внутривисцеральной гемодинамики и парциальным снижением почечных функций [46]. Заболевания почек, связанные с ожирением, СД, развиваются при взаимодействии нескольких метаболических и гемодинамических факторов, активирующих общие внутриклеточные сигналы, которые вызывают выработку цитокинов и факторов роста, формирующих почечную недостаточность [48].

Среди основных факторов прогрессирования повреждения почек при ожирении выделяют: инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию, дислипидемию, нарушение системной и почечной гемодинамики, ишемию тканей почек, ауто- и паракринное воздействие гормонов жировой ткани [48].

В настоящее время при оценке патофизиологических механизмов поражения почек особое внимание уделяется изучению роли метаболического синдрома (МС). Многие авторы считают, что ключевым патогенетическим звеном поражения почек является выработка жировой тканью биологически активных веществ – адипоцитокинов, что позволяет рассматривать жировую ткань как активный эндокринный орган. Среди адипокинов особое внимание уделяют лептину и адипонектину [49].

Наибольший практический интерес вызывает раннее нарушение углеводного обмена – инсулинорезистентность (ИР), рассматриваемая не просто как метаболический феномен, но как один из ключевых компонентов метаболического синдрома (МС), частота и выраженность которого в популяции людей уже приобрели характер «мировой эпидемии XXI века» [50].

Развитие ИР приводит к целому ряду негативных патофизиологических системных реакций, которые способны инициировать механизмы дестабилизации клеток и тканей внутренних органов, включая почки, вызывая в них анатомо-функциональные нарушения [50].

Инсулинорезистентность приводит к нарушению структуры и функции нервной ткани, индуцирует нейропатию, в основе которой лежит внутренняя симпатическая гиперактивность как результат гиперактивации центральных α -адренорецепторов паравентрикулярных гипоталамических ядер, а затем и органного (тканевого) адренергического нейрорецепторного аппарата [50].

Индуцируемая инсулинорезистентностью нейропатия приводит к развитию системных и мест-

ных (органных и тканевых вазоконстрикторных) реакций, эндотелиальной дисфункции, приводящей к дефициту основного вазодилатора – оксида азота NO (так как 90% синтеза оксида азота происходит не в эндотелии, а в терминалях нервных окончаний сосудов). Для почек это означает спазмы артериол клубочков, нарушения трофики почки, почечного кровотока, микроциркуляции и клубочковой фильтрации, гипоксию и ишемию почечной паренхимы [513].

Ишемия и гипоксия ткани почек вследствие ИР запускает компенсаторный каскад активации системы «ренин-ангиотензин – альдостерон», которая вносит свой дальнейший вклад в прогрессирование функциональных и микроциркуляторных нарушений в почках [52].

При ожирении развивается воспалительный процесс, связанный с инфильтрацией макрофагов в почках. Инфильтрация макрофагов, в свою очередь, становится источником повышения числа целого ряда медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, С-реактивный белок, хемоаттрактантный протеин 1 моноцитов и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов [55]. Кроме того, висцеральные адипоциты вырабатывают адипокины, такие как адипонектин и лептин, которые играют роль в патофизиологии поражения почек. Кроме адипокинов и медиаторов воспаления, такие вазоактивные пептиды, как ангиотензин II, также способствуют развитию гломерулопатии, ассоциированной с ожирением и СД [48]. Доказано, что у пациентов с ожирением выявлены стабильно низкие уровни адипонектина в циркулирующей крови [54].

При ожирении нарушения внутривисцеральной гемодинамики регистрируются до появления клинической симптоматики. По мере прогрессирования тубулярной и(или) гломерулярной эндотелиальной дисфункции выявляется постепенное снижение почечного функционального резерва [47, 55].

ФНО- α , как один из основных индукторов инсулинорезистентности, наиболее активно образуется в адипоцитах висцеральной жировой ткани. Являясь ключевым провоспалительным фактором, он стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции с последующим увеличением синтеза ЭТ1 в мезангиальных клетках почек и активацией процессов пролиферации и склероза в почечной ткани. Кроме того, ФНО- α принадлежит ключевая роль в активации продукции PAI1. При нормальной массе тела его синтез происходит преимущественно в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени – в клетках гладкой мускула-

туры и тромбоцитах. Доказано, что при ожирении повышается экспрессия гена PAI1 в жировой ткани сальника, являющегося одним из ведущих источников избытка этого маркера эндотелий-зависимого звена гемостаза в плазме наряду с ЛПНП и ЛПОНП, способствующего тромбообразованию и нарушениям микроциркуляции [56]. Компоненты МС представляют детерминанты хронической болезни почек. В частности, по мере увеличения индекса массы тела риск терминальной почечной недостаточности возрастает более чем в 7 раз.

Гиперлептинемия и дислипидемия являются хорошо известными предикторами развития хронической болезни почек у детей с висцеральным ожирением. С целью скрининга целесообразно дополнительно определять у них уровень альбуминурии, параметры углеводного обмена, СКФ в сочетании с показателями структурного состояния почек, внутривисцеральной гемодинамики.

Результаты многочисленных клинико-экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о возрастающей роли системных гормонально-метаболических факторов в патогенезе патологии почек. Перспективным направлением патогенетической профилактики и лечения заболеваний почек является междисциплинарный подход, в рамках которого особый интерес представляет один из ключевых компонентов метаболического синдрома – инсулинорезистентность, оказывающая разнонаправленные патофизиологические эффекты, способные приводить к развитию и прогрессированию заболеваний почек. Раннее выявление и коррекция инсулинорезистентности у пациентов с метаболическими нарушениями будет способствовать патогенетической профилактике заболеваний почек и оптимизации их современного лечения, стандартные схемы диагностики и терапии которых пока не учитывают индивидуальные особенности гормонально-метаболического статуса пациента, а потому нередко болезнь носит длительный, рецидивирующий или прогрессирующий характер [47].

На фоне сахарного диабета, прежде всего с I триместра беременности, выявляются особенности в развитии и росте плода, которые к 24–26-й неделе гестации четко разделяются на три типичные картины. Первая – характеризуется задержкой внутриутробного развития плода и заканчивается рождением к сроку гестации маловесного ребенка с нечетко выраженными признаками диабетической фетопатии. Вторая клиническая картина

развивается с 26–28-й недели гестации. Беременность заканчивается рождением детей со средними антропометрическими параметрами без выраженных признаков диабетической фетопатии. В третьем случае, начиная с 26-й недели беременности, плод характеризуется значительным превышением антропометрических популяционных норм, беременность заканчивается рождением детей с макросомией и выраженными признаками диабетической фетопатии [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, последствия воздействия перинатального стресса реализуются как патогенетическое звено формирования патологии детского возраста, но не как звено в механизме приобретения устойчивости к стрессорному воздействию, т.е. адаптации к стрессу, которая происходит в более поздние возрастные периоды детства при созревании ЦНС. Раннее выявление психосоциальных и симпатомиметических факторов, вызывающих стресс (стрессоров), является основой профилактики патологии детского возраста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Selye H. Syndrome – produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936;138(3479):32. doi: 10.1038/138032a0
2. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Медгиз, М., 1960; 254
Selye G. Essays on the adaptation syndrome. Medgiz, M., 1960;254. (In Russ.)
3. Акмаев ИГ. Нейроиммунные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии. *Патол физиол и экспер терапия* 2001;4:3–10
Akmaev IG. Neuroimmune interactions: their role in dysregulatory pathology. *Patol fiziol and expert therapy* 2001;4:3–10. (In Russ.)
4. Судаков КВ. Теория функциональных систем: постулаты и принципы построения организма человека в норме и при патологии. *Патол физиол и экспер терапия* 2007;4:2–11
Sudakov KV. Theory of functional systems: postulates and principles of building the human body in normal and pathological conditions. *Patol fiziol and expert therapy* 2007;4:2–11. (In Russ.)
5. Selye H. *Stress without distress*. Philadelphia, Lippencott 1974. doi: 10.1007/978-1-4684-2238-2_9
6. Меерсон ФЗ. *Адаптация, стресс и профилактика*. Наука, М., 1981;272
Meerson FZ. *Adaptation, stress and prevention*. Science, M., 1981;272. (In Russ.)
7. Симонов ПВ. Высшие формы деятельности мозга и психология. *Вестник РАМН* 1992;8:3–6
Simonov PV. Higher forms of brain activity and psychology. *Bulletin of RAMN* 1992;8:3–6. (In Russ.)
8. Borges S, Gayer Anderson C, Mandelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 2013;8(5):603–611. doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.025
9. Меерсон ФЗ. *Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца*. Медицина, М., 1984;272
Meerson FZ. *Pathogenesis and prevention of stress and isch-*

emic damage to the heart. *Medicine*, М., 1984: 272. (In Russ.)

10. Миронова ВИ, Рыбникова ЕА, Ракицкая ВВ. Экспрессия вазопрессина в гипоталамусе активных и пассивных крыс при развитии стрессорной депрессии. *Бюлл экспер биол и мед* 2005;140(12):618–621

Mironova VI, Rybnikova EA, Rakitskaya VB. Expression of vasopressin in the hypothalamus of active and passive rats with the development of stressful depression. *Bull an expert biol and honey* 2005;140(12):618–621. (In Russ.)

11. Ghezzi P, Athersuch TJ, Selley L. Oxidative stress and inflammation induced by environmental and psychological stressors: A Biomarker perspective. *Antioxidants and redox Signaling* 2018; 28 (9):852–872. doi.org/10.1089/ars.2017.7147

12. Фролов ВА. Физиология и патология нейроэндокринной регуляции. Медицина, М., 2006:320

Frolov VA. *Physiology and pathology of neuroendocrine regulation*. Medicine, М., 2006:320. (In Russ.)

13. Сазонтова ТГ, Архипенко ЮВ. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма. *Патол физиол и экспер терапия* 2007;3:2–18

Sazontova TG, Arkhipenko SE. The balance of prooxidants and antioxidants – equal participants in the metabolism. *Patol fiziol and expert therapy* 2007;3:2–18. (In Russ.)

14. Bae YS, Shin EC, Bae YS, Eden WV. Editorial: Stress and Immunity. *Frontiers in Immunology* 2019;10: 245. doi.org/10.3389/fimmu.2019.00245

15. Heitor A, Neto P, Pereira RM et al. Editorial: Producing, sensing and responding to cellular stress in immunity. *Frontiers in Immunology* 2019;10:2053. doi.org/10.3389/fimmu.2019.02053

16. Арушанян ЭБ, Бейер ЭВ, Булгакова АС. Сравнительная оценка антистрессорной активности эпифизарного гормона мелатонина и диазепам. *Экспер и клин фармакол* 2007;6:9–12

Arushanyan EB, Beyer EV, Bulgakova AS. Comparative evaluation of the antistress activity of the epiphyseal hormone melatonin and diazepam. *Expert and wedge pharmacol* 2007;6:9–12. (In Russ.)

17. Перцев СС, Пирогова ГВ. ПОЛ в головном мозге и печени крыс при острой стрессовой нагрузке и введении мелатонина. *Бюлл эксперим биологии и медицины* 2004;138(7):19–23

Peppers SS, Pirogov GV. FLOOR in the brain and liver of rats under acute stress and melatonin administration. *Bull experiment Biology and Medicine* 2004;138(7):19–23. (In Russ.)

18. Меерсон ФЗ, Пшенникова МГ. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. Медицина, М., 1988:256

Meerson FZ, Pshennikova MG. *Adaptation to stressful situations and physical activity*. Medicine, М., 1988:256. (In Russ.)

19. Ломанси ДжУ, Алеем Ли Ф, Лифковитц РДж. Клонирование и регуляция генов катехоламинных рецепторов. Молекулярная эндокринология. *Фундаментальные исследования и их отражение в клинике*. Под ред. Брюса Д Вайнтрауба (гл. 10). Пер с англ. Медицина, М., 2003:113–129

Lomancey JU, Aley Lee F, Lifkovitz RJ. *Cloning and regulation of catecholamine receptor genes*. *Molecular endocrinology. Basic research and their reflection in the clinic*. Ed. Bruce D Weintraub (Ch. 10). Translated from English Medicine, М., 2003:113–129. (In Russ.)

20. Таганович АД, Олецкий ЭИ, Котович ИА. Патологическая биохимия. БИНОМ, М., 2013:448 с

Taganovich AD, Oletsky EI, Kotovich IA. *Pathological biochemistry*. BINOM, М., 2013: 448 p. (In Russ.)

21. Doklandny K, Myers OB, Moseley PL. Heat Shock response and autophagy – coorption control. *Autophagy*, 2015;11(2):206–213. doi.org/10.1080/15548627.2015.1009776

22. Penke B, Bogar F, Crul T et al. Heat Shock proteins and autophagy pathways in neuroprotection: from molecular basis to pharmacological interventions. *Int J Med Sci* 2018; 19(1): 325. doi.org/10.3390/ijms19010325

23. Пшенникова МГ, Зеленина ОМ, Круглов СВ и др.

Синтез белков теплового шока (HSP70) в лейкоцитах крови как показатель устойчивости к стрессорным повреждениям. *Бюлл экспер биол и мед* 2006;142(12):614–618

Pshennikova MG, Zelenina OM, Kruglov SV et al. Synthesis of heat shock proteins (HSP70) in blood leukocytes as an indicator of resistance to stress damage. *Bull an expert biol and honey*. 2006;142(12):614–618. (In Russ.)

24. Zhang BP, Zhao J, Li Sh Sh et al. Mangiferin activates Nrf 2 antioxidant response elements signaling without reducing the sensitivity to etoposide of human myeloid leukemia cells in vitro. *Acta pharmacologica sinica* 2014;35: 257–266. doi.org/10.1038/aps.2013.165

25. Raghunath A, Sundarraj K, Nagarajan R et al. Antioxidant response elements: discovery, classes, regulation and potential applications. *Redox Biology* 2018;17: 297–314

26. Меерсон ФЗ, Малышев ИЮ. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. Наука, М., 1993:158 с

Meerson Federal Law, Malyshev UJ. *The phenomenon of adaptive stabilization of structures and heart protection*. Nauka, М., 1993:158 p. (In Russ.)

27. Гарданова ЖР, Салехов СА, Есаулов ВИ и др. Особенности влияния психоземotionalного стресса во время беременности на формирование пищевого поведения у ребенка. *Исследования практика в медицине* 2016;3(1):24–28. doi: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-3

Gardanova ZhR, Salekhov SA, Esaulov VI etc. Features of the influence of psychoemotional stress during pregnancy on the formation of eating behavior in a child. *Research practice in medicine* 2016;3(1):24–28. (In Russ.)

28. Квиткова ЛВ, Смакотина СА, Сотникова ЮМ. Истоки ожирения у взрослых: роль антенатального и раннего постнатального периодов. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2019;8(2):67–73. doi: 10.24411/2304-9529-2019-12008

Kvitkova LV, Smakotina SA, Sotnikova YuM. The origins of adult obesity: the role of antenatal and early postnatal periods. *Endocrinology: news, opinions, training* 2019;8(2):67–73. (In Russ.)

29. Щербачков ВИ, Рябиченко ТИ, Скосырева ГА, Трунов АН. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013;58(5):8–14

Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyeva GA, Trunov AN. Mechanisms for intrauterine programming of obesity in children. *Ros vestn perinatal and pediatrician* 2013;58(5):8–14. (In Russ.)

30. Дзгоева ФХ. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм* 2015;12(3):10–17. doi: 10.14341/omet2015310-17

Dzgoeva FH. Nutrition in the prenatal period of life: fetal programming of the metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism* 2015; 12(3):10–17. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2015310-17

31. Нетребенко ОК, Украинцев СЕ, Мельникова ИЮ. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. *Вопр соврем педиатрии* 2017;16(5):399–405. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1804

Netrebenko OK, Ukrainians SE, Melnikov UJ. Obesity in children: new concepts and directions for prevention. Literature review. *Q lie pediatrics* 2017;16(5):399–405. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v16i5.1804

32. Нагаева ЕВ, Ширяева ТЮ. Внутриутробное программирование гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. *Проблемы эндокринологии* 2010; 56(6):32–40

Nagaeva EV, Shiryaeva Youth Theater. Intrauterine programming of hormonal-metabolic processes and intrauterine growth retardation syndrome. *Problems of endocrinology* 2010;56(6):32–40. (In Russ.)

33. Лебедева ЕН, Вялкова АА, Афонина СН, Чеснокова СА. Дислипидемия как патогенетический фактор формирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2019;23(5):56–64. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64

Lebedeva EN, Vyalkova AA, Afonina SN, Chesnokova SA. Dyslipidemia as a pathogenetic factor in the formation of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):56–64.

(In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64

34. Алексеев ЛП, Дедов ИИ, Хаитов РМ и др. Иммуногенетика сахарного диабета 1 типа – от фундаментальных исследований к клинике. *Вестник Российской Академии медицинских наук* 2012;1:75–80

Alekseev LP, Grandfathers II, Khaitov RM et al. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus – from basic research to the clinic. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012;1:75–80. (In Russ.)

35. Дедов ИИ, Петеркова ВА. *Справочник детского эндокринолога*. Littera, 2014;496

Dedov AI, Peterkova VA. *Handbook of pediatric endocrinologist*. Littera, 2014;496. (In Russ.)

36. Иванов ДО. *Руководство по перинатологии. Том 1, 2-е изд, испр и доп*. Информ-Навигатор, СПб., 2019; 936

Ivanov DO. *Guide to perinatology. Part 1, 2nd ed., Rev and add*. Inform-Navigator, St. Petersburg, 2019;936. (In Russ.)

37. Иванов ДО. *Руководство по перинатологии. Том 2, 2-е изд, испр и доп*. Информ-Навигатор, СПб., 2019;15932

Ivanov DO. *Guide to perinatology. Part 2, 2nd ed, Rev and add*. Inform-Navigator, St. Petersburg, 2019;15932. (In Russ.)

38. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Иванов ДО, Мавропуло ТК. *Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с заболеваниями щитовидной железы. Проект 2016* <http://www.raspm.ru/index.php/metodicheskie-rekomendatsii>

Russian Association of Perinatal Medicine Specialists. Ivanov DO, Mavropulo TK. *Clinical recommendations for the management and treatment of newborns with thyroid diseases Project 2016*. (In Russ.) <http://www.raspm.ru/index.php/metodicheskie-rekomendatsii>

39. Liu X, Zheng N, Shi YN, Yuan J, Lanying Li. Thyroid hormone induced angiogenesis through the integrin $\alpha\beta 3$ /protein kinase D/histone deacetylase 5 signaling pathway. *Journal of Molecular Endocrinology* 2014;52(3):245–254. doi.org/10.1530/jme-13-0252

40. Вдовиченко ЮП, Романенко ТГ, Суханова АА и др. Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита. *Международный эндокринологический журнал* 2014;60(4):89–94

Vdovichenko YuP, Romanenko TG, Sukhanova AA etc. Features of the functioning of the thyroid gland in pregnant women against the background of iodine deficiency. *International Endocrinological Journal* 2014; 60 (4): 89–94 (In Russ.)

41. Patrick Hanley, Katherine Lord, Andrew J et al. Thyroid Disorders in Children and Adolescents. A Review. *JAMA Pediatr* 2016;170(10):1008–1019. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486

42. Алименова ЛЗ, Еспенбетова МЖ, Амренова КШ и др. Особенности функции щитовидной железы во время беременности: обзор литературы. *Наука и Здравоохранение* 2015;1:13–21

Alikonova LZ, Espenbetova MF, Amrenova KS et al. Features of thyroid function during pregnancy: literature review. *Science and Health* 2015;1:13–21. (In Russ.)

43. Климов ЛЯ, Атанесян РА, Верисокина НЕ и др. Роль эндокринной патологии матери в патогенезе нарушений внутриутробного и постнатального развития детей: современный взгляд в рамках концепции пищевого программирования (обзор литературы). *Медицинский совет* 2018;17:38–46. doi: 10.21518/2079-701x-2018-17-38-46

Klimov LA, Atanesyan RA, Verisokina NE et al. Role of mother's endocrine pathology in the pathogenesis of intrauterine and postnatal developmental disorders in children: a modern view of the concept of nutritional programming (literature review). *Medical advice* 2018;17: 38–46. (In Russ.)

44. Klimov LYa, Atanesyan RA, Verisokina NE et al. The role of endocrine pathology of the mother in the pathogenesis of disorders of intrauterine and postnatal development of children: A modern view in the framework of the concept of food programming (literature review). *Medical Council* 2018;17:38–46. doi: 10.21518/2079-701x-2018-17-38-46

45. Lockwood C, Yen C-F, Basar M et al. Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidua cells. *Am J Pathol* 2008;172(6):1571–1579. doi: 10.2353/ajpath.2008.070629

46. Смирнов АВ. Характеристика дислипидемии у больных гломерулонефритом. *Нефрология* 1998;2:76–83

Smirnov AV. Dislipoproteinemia features in patients with glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 1998;2:76–83. (In Russ.)

47. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Афонина СН и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы). *Нефрология* 2017;21(3):25–38. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38

Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina SN et al. Kidney disease and obesity: molecular relationships and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):25–38. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38

48. Adamczak M, Wiecek A. The Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Seminars in Nephrology* 2013;33(1):2–13. doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.008

49. Willenborg M, Ghaly H, Hatlapatka K, Rustenbeck I et al. The signalling role of action potential depolarization in insulin secretion. *Biochemical Pharmacology* 2010;80(1):104–112. doi.org/10.1016/j.bcp.2010.03.014

50. Mravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity: negative feedback loop of stress response. *Endocr Regul* 2011;53(45): 37–41

51. Martin IS, Griendling KK. NADPH Oxidases: Progress and Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling* 2014;20(17):2692–2694. doi.org/10.1089/ars.2014.5947

52. Pham H, Utzschneider KM, de Boer IH. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(6):640–646. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834b23c1

53. Ensling M, Steinmann W, Whaley-Connell A. Hypoglycemia: A Possible Link between Insulin Resistance, Metabolic Dyslipidemia, and Heart and Kidney Disease (the Cardiorenal Syndrome). *Cardiorenal Med* 2011;1(1):67–74. doi: 10.1159/000322886

54. Вялкова АА, Зорин ИВ, Седашкина ОА и др. Биомаркеры ренального поражения при патологии органов мочевой системы у детей. *Нефрология* 2012;3:68–75

Vyalkova AA, Zorin IV, Sedashkina OA et al. Biomarkers of renal damage in pathology of the urinary system in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;(3):68–75. (In Russ.)

55. Henegar J, Bigler S, Henegar L et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *Am J Soc Nephrol* 2001;12:1211–1217

56. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16:9–21

Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16:9–21. (In Russ.)

57. Харитонов ЛА, Папышева ОВ, Катайш ГА и др. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(3):26–31

Kharitonova LA, Papisheva OV, Kataysh GA et al. The health status of children born to mothers with diabetes. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(3):26–31. (In Russ.)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Вялкова Альбина Александровна, д-р мед. наук 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: +7(922)625-88-75; E-mail: k_pediatriy@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

Проф. Фролов Борис Александрович, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский
государственный медицинский университет, заведующий ка-
федрой патологической физиологии. Тел.: +7(905)881-23-42;
E-mail: k_pathphys@orgma.ru. ORCID: 0000-0002-7326-597X

Савельева Елена Вячеславовна, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбург-
ский государственный медицинский университет, доцент
кафедры факультетской педиатрии. Тел.: +7(912)355-72-64;
E-mail: seva-610@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2793-9483

Чеснокова Светлана Александровна
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбург-
ский государственный медицинский университет, аспирант
кафедры факультетской педиатрии. Тел.: +7(922)885-84-87;
E-mail: d.s.a.dk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0807-6133

About the authors:

Prof. Albina A. Vyalkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Oren-
burg State Medical University, Head of Department of faculty
Pediatrics. Phone: +7(922)625-88-75; E-mail: k_pediatriy@org-
ma.ru. ORCID: 0000-0002-6608-7888

Prof. Boris A. Frolov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Oren-
burg State Medical University, Head of Department of pathologi-
cal physiology. Phone: +7(905)881-23-42; E-mail: k_pathphys@
orgma.ru. ORCID: 0000-0002-7326-597X

Elena V. Savelyeva, MD, PhD
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya st, 6. Oren-
burg State Medical University, associate professor of the depart-
ment of faculty pediatrics. Phone: +7(912)355-72-64; E-mail:
seva-610@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2793-9483

Svetlana A. Chesnokova
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Oren-
burg State Medical University, full-time graduate student of the
department of faculty pediatrics. Phone: +7(922) 885-84-87; E-
mail: d.s.a.dk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0807-6133

Поступила в редакцию: 10.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 10.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020