

DOI: 10.15690/vsp.v16i6.1820

О.П. Ковтун¹, П.Б. Цывьян^{1, 2}¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский НИИ охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Российская Федерация

Поражение почек и перинатальное программирование артериальной гипертензии: результаты экспериментальных исследований

Контактная информация:

Цывьян Павел Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УГМУ, ведущий научный сотрудник Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина д. 3, тел.: +7 (343) 214-86-79, e-mail: pavel.tsyvian@gmail.com

Статья поступила: 08.07.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

Ухудшение условий развития в перинатальный период (голодание матери, избыток ионов натрия в ее рационе, воздействие глюкокортикостероидов, плацентарная недостаточность) программирует значительные изменения экскреции ионов натрия у новорожденного и ведет к развитию артериальной гипертензии. Исследования на экспериментальных животных показывают, что неблагоприятные условия внутриутробного развития могут уменьшить эффективную площадь гломерулярной фильтрации и ее скорость. Эти обстоятельства увеличивают экспрессию мембранных переносчиков ионов натрия в апикальных мембранах, продукцию супероксидных радикалов и усиливают реабсорбцию натрия. В статье обсуждаются потенциальные механизмы перинатального программирования почечной гипертензии у человека.

Ключевые слова: дети, перинатальный период, перинатальное программирование, артериальная гипертензия, почки, оксидативный стресс.

(Для цитирования: Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Поражение почек и перинатальное программирование артериальной гипертензии: результаты экспериментальных исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (6): 481–486. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1820)

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что экскреторная функция почек непосредственно связана с процессами регуляции артериального давления [1]. Снижение экскреции ионов натрия, обусловленное либо уменьшением скорости гломерулярной фильтрации, либо увеличением канальцевой реабсорбции этого иона, вызывает артериальную гипертензию (АГ) [2]. Программируют изменения экскреторной функции почек, приводящие к развитию АГ, генетические факторы, а также условия перинатального развития [3].

ФЕНОМЕН ВНУТРИУТРОБНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ

Ранее было показано, что низкая масса тела при рождении ассоциируется с развитием во взрослом возрасте ишемической болезни сердца и АГ [4, 5]. Аналогичные результаты были получены в экспериментах на крысах, подвергавшихся во время беременности ограничениям по потреблению белка [6, 7]. При этом было показано, что голодание или недостаток белка в рационе вызывают инактивацию в плаценте

Olga P. Kovtun¹, Pavel B. Tsyvian^{1, 2}¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation² Ural Research Institute for Maternal and Infant Childhood Protection, Yekaterinburg, Russian Federation

Kidney Disease and Perinatal Programming of Arterial Hypertension: the Results of Experimental Researches

Deterioration of development conditions in the perinatal period (starvation of the mother, excess sodium ions in her diet, exposure to glucocorticosteroids, placental insufficiency) programs significant changes in the excretion of sodium ions in the newborn and leads to the development of hypertension. Studies on experimental animals show that unfavourable conditions of intrauterine development can reduce the effective area of glomerular filtration and its rate. These circumstances increase the expression of membrane carriers of sodium ions in the apical membranes, the production of superoxide radicals and enhance the reabsorption of sodium. The article discusses the potential mechanisms of perinatal programming of renal hypertension in humans.

Key words: children, perinatal period, perinatal programming, hypertension, kidneys, oxidative stress.

(For citation: Kovtun Olga P., Tsyvian Pavel B. Kidney Disease and Perinatal Programming of Arterial Hypertension: the Results of Experimental Researches. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (6): 481–486. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1820)

фермента 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы, разрушающего глюкокортикостероиды матери, не позволяя им влиять на темпы созревания плода [6]. Проникающие через плаценту материнские глюкокортикостероиды способны модифицировать работу гипоталамуса, гипофиза и надпочечников плода и тем самым программировать раннее развитие АГ у новорожденной крысы [8]. Было также продемонстрировано, что на фоне нормального питания матери воздействие на плод крысы синтетическими глюкокортикостероидами (бетаметазон), не разрушаемыми ферментами плаценты, приводит к развитию гипертензии у взрослых животных [9–11].

Однако в адекватно питающейся популяции человека основной причиной малого веса при рождении является не столько дефицит белка в рационе матери, сколько плацентарная недостаточность [12]. Модели плацентарной недостаточности у крыс создаются путем частичной обструкции маточных артерий [13]. Оказалось, что увеличение потребления поваренной соли беременными крысами приводит к плацентарной дисфункции, напоминающей преэклампсию у человека, обуславливающую АГ у потомства [14, 15]. Следует отметить, что уровень потребления соли современным человеком примерно в десять раз выше, чем у его предков, живших в первобытном обществе и не использовавших столь широко соль для приготовления пищи [16]. Исследования начала XXI в. показали, что не только особенности внутриутробного развития, но также характер и качество питания первых двух лет жизни способны повлиять на вероятность развития гипертензии и метаболических заболеваний в последующем [17, 18].

НАРУШЕНИЕ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК И ПРОГРАММИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Поскольку уровень артериального давления тесно связан с состоянием почек, то одна из первых гипотез относительно механизмов программирования гипертензии касалась именно функции этих органов [19]. Предполагали, что ухудшение внутриутробного питания может привести к уменьшению количества нефронов (олигоневронии), что в свою очередь определяет меньшую суммарную площадь фильтрации и увеличивает задержку в организме ионов натрия [19]. Помимо уменьшения гломерулярной фильтрации предполагалось изменение функции ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [19].

Экспериментальные и клинические исследования подтвердили идею об участии РАС и расширили картину патогенеза внутриутробно программируемой АГ. При ультразвуковом исследовании почек плодов крысы с синдромом задержки развития было показано уменьшение их объема по сравнению с нормально развивающимися плодами [20]. Морфологические исследования продемонстрировали у плодов человека с синдромом задержки развития не только уменьшение объема почек, но и снижение в них количества нефронов [21]. Эксперименты на животных с использованием модели дефицита белкового питания матери [22], воздействия на мать синтетическими глюкокортикостероидами [11] и ограничения кровоснабжения матки [23] подтвердили уменьшение количества нефронов и связанной с ним АГ у потомства.

Известно, что количество нефронов непосредственно определяет площадь и удельную скорость гломерулярной

фильтрации [1]. В свою очередь эти параметры способны модулировать фильтрацию и реабсорбцию натрия и через эти процессы влиять на уровень артериального давления. У крыс уменьшение числа нефронов при дефиците белка в рационе матери отмечается уже на ранних этапах нефрогенеза [24], что может быть причиной повышения артериального давления у взрослых особей [24]. Однако на примере линии мышей с генетически программируемым 30%-м уменьшением количества нефронов в почках АГ не развивалась, в случае если животные содержались на рационе с нормальным содержанием соли [25]. Это показывает, что снижение количества нефронов само по себе не приводит к развитию гипертензии, но усиливает чувствительность почек к содержанию поваренной соли в пище.

ДИНАМИКА СОЗРЕВАНИЯ ПЛОДА И НЕФРОГЕНЕЗ

У крыс, которые относятся к так называемым незрелорождающимся млекопитающим, нефрогенез начинается на 12-е сут постконцепционного периода и заканчивается к 10-м сут после рождения [26, 27], поэтому период, в течение которого внешние воздействия могут оказать неблагоприятный эффект на развитие почек, захватывает не только внутриутробное развитие, но и начальную часть постнатального [28]. Вследствие этого данные, полученные на грызунах, могут быть экстраполированы на человека с большой осторожностью.

Нефрогенез у человека начинается на 10-й нед и заканчивается на 34-й нед гестации [29]. Установлено, если у доношенных детей к моменту рождения в почках содержится определенное — конечное — число нефронов, то у недоношенных детей нефрогенез продолжается и после рождения [30]. Морфологические исследования почек у таких детей в постнатальном периоде продемонстрировали значительно большую долю аномальных нефронов в общем их числе и увеличение поперечного сечения тел нормальных нефронов, что было расценено как признак компенсаторной гиперфильтрации в таких клетках [31]. Возможно, как результат, у недоношенных детей чаще, чем у доношенных, наблюдаются хронические почечные заболевания, сопровождаемые микроальбуминурией [32]. Можно предположить, что внутриутробные изменения процесса нефрогенеза увеличивают чувствительность почек к повреждающим факторам в постнатальном периоде.

Следует отметить, что в норме почки млекопитающих обладают значительным запасом надежности. Так, было показано, что у здоровых доношенных крыс удаление до 5/6 почки не вызывало значимых изменений ее функции. Однако, если такая операция проводилась на крысах, подвергнутых ограничению питания антенатально, то во всех случаях развивалась почечная недостаточность [33]. У крыс, рожденных с экспериментально вызванным синдромом задержки развития, показано увеличение периферического сопротивления сосудов почек и увеличение частоты развития почечной недостаточности после 15-минутной ишемии почек по сравнению с нормально развивавшимися животными [34]. Это также указывает на то, что уменьшение числа нефронов в почке если и не является единственной причиной развития гипертензии в последующей жизни, то, несомненно, увеличивает ее вероятность при воздействии других повреждающих факторов.

НЕДОСТАТОЧНОЕ ПИТАНИЕ МАТЕРИ И КОЛИЧЕСТВО НЕФРОНОВ

При изучении влияния ограничения содержания белков в рационе беременных крыс на количество нефронов в почках плода существенное значение имел момент этого воздействия в ходе беременности. Продемонстрировано, что недостаток белка в первую треть беременности никак не влиял на число нефронов, тогда как последние две недели оказались критически важным периодом. Белковое голодание в эти сроки было наиболее важно для формирования микроструктуры почек [22, 35]. Уменьшение числа нефронов было отмечено не только при ограничении поступления белка, но и при дефиците витамина А [36] и железа [37]. При этом общая калорийность питания за счет достаточного потребления углеводов не снижалась. В постнатальном периоде у таких животных в условиях нормального питания наблюдалась компенсаторная гипертрофия нефронов, обеспечивающая сохранение гломерулярной фильтрации и выделительной функции [38]. Так, была показана важность раннего постнатального периода, в течение которого еще возможно скомпенсировать негативные последствия внутриутробного программирования. Именно этот момент является принципиально важным при формировании концепции «тысячедневного окна возможностей», согласно которой в течение первых двух лет жизни ребенка сохраняется возможность нивелировать эпигенетические изменения, возникшие внутриутробно [39].

Эксперименты с дефицитом белкового питания беременных крыс выявили значительные половые различия антенатального воздействия. Было показано, что снижение числа нефронов в почках наблюдалось только у плодов мужского пола [22, 40]. Ранее была продемонстрирована большая роль РАС в развитии почек [41]. При внутриутробном ограничении поступления белка ингибирование РАС было показано именно у плодов мужского пола [22].

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ МАТЕРИ НА ЧИСЛО НЕФРОНОВ

Еще одной моделью, позволяющей оценить влияние материнских факторов на почки плода, оказалось гормональное воздействие. Пренатальное введение дексаметазона (синтетический глюкокортикостероид, не подвергающийся метаболическому разрушению плацентарным ферментом 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназой) влияло на течение беременности, и особенно с 15-х по 18-е сут внутриутробного развития крысы, что приводило к уменьшению числа нефронов в почках плода [10]. Однако только у новорожденных крысят мужского пола в последующей жизни развивалась АГ [11]. В физиологических условиях повышение концентрации глюкокортикостероидов в крови матери не вызывает увеличения содержания гормонов в крови плода, поскольку 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы плаценты их разрушают. Белковое голодание матери приводит к инактивации этих ферментов и описанным изменениям развития почек [42]. Оказалось, что уменьшение числа нефронов связано со стимуляцией процесса апоптоза в клетках почек [43].

ГИПЕРСОЛЕВАЯ ДИЕТА И НЕФРОГЕНЕЗ

В экспериментах на беременных овцах было показано, что увеличение содержания поваренной соли

в рационе таких животных сопровождалось уменьшением числа нефронов у потомства [44]. Аналогичные результаты получены при переводе крыс на гиперсолевую диету во время беременности и лактации [14]. Как у овец, так и у крыс этот механизм уменьшения числа нефронов реализовался через ингибирование РАС и уменьшение синтеза ангиотензина II — одного из ключевых участников процесса регуляции артериального давления [45]. Интересно, что содержание беременных крыс на бессолевой диете также программировало уменьшение числа нефронов в почках потомства и развитие АГ в последующей жизни [15].

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И НЕФРОГЕНЕЗ

Билатеральная частичная обструкция маточных артерий крысы на 19-е сут беременности вызывает значимое уменьшение количества нефронов в почках плода, ассоциированное с появлением маркеров апоптоза нефронов [46]. При этом у плодов мужского пола в последующей жизни развивалась АГ [12]. Подобный результат показан на свиньях [47], что позволяет считать, что влияние внутриутробной задержки развития на количество нефронов является универсальным механизмом, не зависящим от вида животного.

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА И ПРОГРАММИРОВАНИЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

Известно, что РАС играет ключевую роль в долговременной регуляции артериального давления [48]. Изменяя гломерулярное гидростатическое давление и влияя на сосудистое сопротивление приводящих артериол нефрона, РАС меняет скорость гломерулярной фильтрации [49]. Также показано, что активность ангиотензинпревращающего фермента 1, участвующего в превращении ангиотензина I в ангиотензин II, увеличена у крыс, антенатально развивавшихся в условиях дефицита белка [50]. Свидетельством участия РАС в программировании АГ была способность блокатора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла нормализовывать артериальное давление у крыс с подобной гипертензией [50]. В другой серии экспериментов с ограничением белка в питании матери было показано снижение активности ренина в плазме крови потомства с одновременным повышением уровня альдостерона [51]. В этой модели было также продемонстрировано увеличение экспрессии рецепторов к ангиотензину II [50]. Экспрессия микроРНК ангиотензинпревращающего фермента увеличена в почках и жировой ткани взрослых животных, антенатально подвергнутых действию дексаметазона [52]. МикроРНК являются классом небольших, не кодирующих информацию РНК, но участвующих в экспрессии генов на посттрансляционном уровне и играющих ключевую роль в регуляции многих биологических процессов [52]. Подобные изменения показаны и в почках животных, матери которых во время беременности получали рацион, богатый солью [15, 53, 54].

ИЗМЕНЕНИЯ КАНАЛЬЦЕВОГО ТРАНСПОРТА ИОНОВ НАТРИЯ И ГИПЕРТЕНЗИЯ

Реабсорбция в канальцевом эпителии осуществляется большим количеством переносчиков, включающих в себя $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазу, $\text{Na}^+\text{-H}^+\text{-АТФазу}$, $\text{Na}^+\text{-АТФазу}$ [55].

Установлено увеличение экспрессии микроРНК субъединиц альфа-1 и бета-1 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазы канальцевого эпителия почек, что указывает на высокую интенсивность канальцевой реабсорбции у крыс с дефицитом питания во внутриутробном периоде [55]. Также показано, что пренатальное действие глюкокортикостероидов увеличивает активность натрий-калиевого насоса и интенсивность реабсорбции натрия [55]. Введение дексаметазона крысам во второй половине беременности программировало значительное увеличение экспрессии натриевых переносчиков [56]. Показано, что пренатальное действие кортикостерона стимулирует синтез альдостерона у новорожденных крысят и повышает концентрацию *Nr3c2* (рецепторы к минералокортикоидам) в тканях почек [57]. Совокупно эти изменения также программировали увеличение экспрессии альдостеронрегулируемых транспортных систем натрия в канальцевом эпителии почек. Следует отметить, что подобные изменения наблюдались только у крысят мужского пола [57].

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ПРОГРАММИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Оксидативный стресс связан с нарушением баланса продукции активных радикалов супероксидных анионов, перекисных соединений липидов, перекиси водорода и гидроксильных анионов [58] и, вместе с тем, с активностью системы антиоксидантной защиты [58]. Одним из последствий оксидативного стресса клеток мозгового слоя почек является уменьшение в нем кровотока и увеличение реабсорбции ионов натрия канальцевым эпителием [59–61]. Последний эффект опосредуется через усиление продукции ангиотензина II, связанного с локальным потреблением кислорода клетками. В свою очередь, изменение синтеза ангиотензина II существенно модулирует почечную гемодинамику и интенсивность реабсорбции натрия [62]. Одновременно с повышением концентрации супероксидных соединений наблюдается уменьшение содержания в тканях почек концентрации окиси азота (NO), что также сопровождается увеличением реабсорбции ионов натрия [63]. Было показано, что оксидативный стресс меняет чувствительность рецепторов к минералокортикоидам и оказывает влияние на процессы обратного всасывания натрия в восходящих трубчатках петли Генле [63].

Увеличение степени оксидативного стресса в почках новорожденных крыс было показано у животных, матери которых были на низкобелковой диете [64] или с искусственно смоделированной плацентарной недостаточностью [65]. Добавление в еду таким крысам антиоксидантов уменьшало у них оксидативное повреждение почек и предупреждало развитие АГ у самцов [66]. В этих экспериментах установлено, что повреждение оксидативным стрессом почек крыс самцов было более выражено, чем у самок [67]. Предполагается, что оксидативное повреждение может приводить к эндотелиальной дисфункции, которая и реализуется в виде АГ [68].

СТРАТЕГИИ МИНИМИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНО ПРОГРАММИРУЕМОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Исследованиями последних лет показано, что добавление антиоксиданта альфа-токоферола в рацион крыс, подвергавшихся в ходе беременности белковому голоданию, увеличивает в их молоке концентрации этого

антиоксиданта и может предупредить поражение почек у потомства [69]. Повреждение почек у таких крыс также могло быть уменьшено, если параллельно с уменьшением белка в рационе беременным крысам давали сердечный гликозид — убаин [70]. Убаин, являясь ингибитором $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазы, уменьшал интенсивность апоптоза в клетках почек и предупреждал развитие олигонефронии [71]. Введение в рацион новорожденных крыс, матери которых получали дексаметазон, антиоксиданта темпола снижало жесткость стенки аорты, а также вероятность развития АГ [72]. Примерно такое же действие оказывали омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты [73].

У крыс критический период развития тубулярных транспортных систем ионов натрия включает не только внутриутробное развитие, но и несколько первых недель после рождения [74]. Было показано, что у новорожденных крыс, подвергавшихся ранее описанным воздействиям во время внутриутробного периода, введение в рацион блокатора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла предупреждало развитие АГ [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют потенциальные возможности уменьшения повреждающего действия на почки неблагоприятных условий перинатального развития. Эти возможности включают сбалансированную диету матери, добавление в рацион антиоксидантов, ограничение потребления соли и даже определенную медикаментозную терапию после рождения. Это полностью согласуется с концепцией «тысячедневного окна возможностей», согласно которой проведение профилактических и лечебных мероприятий в течение первых двух лет жизни ребенка способно обратить неблагоприятные последствия внутриутробного программирования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

П. Б. Цывьян в 2013–2015 гг. участвовал в выполнении гранта РФФИ 13-04-96080 «Исследование механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы эмбриона и плода человека при беременности, индуцированной экстракорпоральным оплодотворением».

О. П. Ковтун подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Pavel B. Tsyvian during 2013–2015 was a recipient of grant from Russian Foundation of Basic Research (RFBR) #13-04-96080 «Research of cardiovascular function regulation in human embryo and fetus conceived by in vitro fertilization technology».

Olga P. Kovtun confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

О. П. Ковтун <http://orcid.org/.0000-002-4462-4179>

П. Б. Цывьян <http://orcid.org/.0000-002-8186-6329>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control — its infinite gain. *Hypertension*. 1990;16(6):725–730. doi: 10.1161/01.hyp.16.6.725
2. Mesquita FF, Gontijo JA, Boer PA. Expression of renin-angiotensin system signalling compounds in maternal protein-restricted rats: effect on renal sodium excretion and blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):380–388. doi: 10.1093/ndt/gfp505.
3. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
4. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61–73. doi: 10.1056/NEJMr0708473.
5. Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Developmental programming of hypertension insight from animal models of nutritional manipulation. *Hypertension*. 2008;52(1):44–50. doi: 10.1161/Hypertensionaha.107.092890.
6. Vehaskari VM, Woods LL. Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(9):2545–2556. doi: 10.1681/Asn.2005030300.
7. Hoppe CC, Evans RG, Moritz KM, et al. Combined prenatal and postnatal protein restriction influences adult kidney structure, function, and arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R462–R469. doi: 10.1152/ajpregu.00079.2006.
8. Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(6):479–488. doi: 10.1038/ncpendmet0515.
9. Celsi G, Kistner A, Aizman R, et al. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr Res*. 1998;44(3):317–322. doi: 10.1203/00006450-199809000-00009.
10. O'Regan D, Kenyon CJ, Seckl JR, Holmes MC. Prenatal dexamethasone 'programmes' hypotension, but stress-induced hypertension in adult offspring. *J Endocrinol*. 2008;196(2):343–352. doi: 10.1677/JOE-07-0327.
11. Ortiz LA, Quan A, Zarzar F, et al. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. *Hypertension*. 2003;41(2):328–334. doi: 10.1161/01.hyp.0000049763.51269.51
12. Henriksen T, Clausen T. The fetal origins hypothesis: placental insufficiency and inheritance versus maternal malnutrition in well-nourished populations. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(2):112–114. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.810204.x.
13. Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension*. 2003;41(3):457–462. doi: 10.1161/01.Hyp.0000053448.95913.3d.
14. Contreras RJ, Wong DL, Henderson R, et al. High dietary NaCl early in development enhances mean arterial pressure of adult rats. *Physiol Behav*. 2000;71(1–2):173–181. doi: 10.1016/S0031-9384(00)00331-0.
15. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, et al. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(2):F344–F354. doi: 10.1152/ajprenal.00626.2010.
16. Meneton P, Jeunemaitre X, De Wardener HE, Macgregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*. 2005;85(2):679–715. doi: 10.1152/physrev.00056.2003.
17. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, et al. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;322(7292):949–953. doi: 10.1136/bmj.322.7292.949.
18. Eriksson JG. Early growth and coronary heart disease and type 2 diabetes: findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1799s–1802s. doi: 10.3945/ajcn.110.000638.
19. Mackenzie HS, Brenner BM. Fewer nephrons at birth — a missing link in the etiology of essential-hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(1):91–98. doi: 10.1016/0272-6386(95)90161-2.
20. Jansson N, Pettersson J, Haafiz A, et al. Down-regulation of placental transport of amino acids precedes the development of intrauterine growth restriction in rats fed a low protein diet. *J Physiol*. 2006;576(Pt 3):935–946. doi: 10.1113/jphysiol.2006.116509.
21. Hughson M, Farris AB, 3rd, Douglas-Denton R, et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003;63(6):2113–2122. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x.
22. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res*. 2001;49(4):460–467. doi: 10.1203/00006450-200104000-00005.
23. Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, et al. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int*. 2008;74(2):187–195. doi: 10.1038/ki.2008.153.
24. Brennan KA, Kaufman S, Reynolds SW, et al. Differential effects of maternal nutrient restriction through pregnancy on kidney development and later blood pressure control in the resulting offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(1):R197–R205. doi: 10.1152/ajpregu.00741.2007.
25. Ruta LA, Dickinson H, Thomas MC, et al. High-salt diet reveals the hypertensive and renal effects of reduced nephron endowment. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(6):F1384–F1392. doi: 10.1152/ajprenal.00049.2010.
26. Solomon S. Developmental-changes in nephron number, proximal tubular length and superficial nephron glomerular-filtration rate of rats. *J Physiol*. 1977;272(3):573–589. doi: 10.1113/jphysiol.1977.sp012061.
27. Tufro-McReddie A, Romano LM, Harris JM, et al. Angiotensin-II regulates nephrogenesis and renal vascular development. *Am J Physiol*. 1995;269(1):F110–F115.
28. Saez F, Castells MT, Zuasti A, et al. 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.
29. Петренко В.М. Развитие человека. Вопросы развития в анатомии человека. — М.-Берлин: Директ-Медиа; 2015. — 165 с. [Petrenko VM. *Razvitie cheloveka. Voprosy razvitiya v anatomii cheloveka*. Moscow-Berlin: Direct-Media; 2015. 165 p. (In Russ).]
30. Quigley R. Developmental changes in renal function. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):184–190.
31. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(7):1365–1374. doi: 10.1681/Asn.2010121266.
32. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038–2047. doi: 10.1001/jama.298.17.2038.
33. Szabo AJ, Muller V, Chen GF, et al. Nephron number determines susceptibility to renal mass reduction-induced CKD in Lewis and Fisher 344 rats: implications for development of experimentally induced chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(8):2492–2495. doi: 10.1093/ndt/gfn112.
34. Ojeda NB. Low birth weight increases susceptibility to renal injury in a rat model of mild ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(2):F420–426. doi: 10.1152/ajprenal.00045.2011.
35. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int*. 2004;65(4):1339–1348. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00511.x.
36. Lelievre-Pegorier M, Vilar J, Ferrier ML, et al. Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. *Kidney Int*. 1998;54(5):1455–1462. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00151.x.
37. Drake KA, Sauerbry MJ, Blohowski SE, et al. Iron deficiency and renal development in the newborn rat. *Pediatr Res*. 2009;66(6):619–624. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181be79c2.
38. Abdel-Hakeem AK, Henry TQ, Magee TR, et al. Mechanisms of impaired nephrogenesis with fetal growth restriction: altered renal transcription and growth factor expression. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):252 e251–257. doi: 10.1016/j.ajog.2008.05.018.
39. Casanovas Mdel C, Lutter CK, Mangasaryan N, et al. Multi-sectoral interventions for healthy growth. *Matern Child Nutr*. 2013;9 Suppl 2:46–57. doi: 10.1111/mcn.12082.
40. Woods LL, Ingelfinger JR, Rasch R. Modest maternal protein restriction fails to program adult hypertension in female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(4):R1131–1136. doi: 10.1152/ajpregu.00037.2003.

41. Iosipiv IV, Schroeder M. A role for angiotensin II AT1 receptors in ureteric bud cell branching. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(2):F199–207. doi: 10.1152/ajprenal.00401.2002.
42. McMullen S, Langley-Evans SC. Sex-specific effects of prenatal low-protein and carbenoxolone exposure on renal angiotensin receptor expression in rats. *Hypertension.* 2005;46(6):1374–1380. doi: 10.1161/01.HYP.0000188702.96256.46.
43. Dickinson H, Walker DW, Wintour EM, Moritz K. Maternal dexamethasone treatment at midgestation reduces nephron number and alters renal gene expression in the fetal spiny mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R453–R461. doi: 10.1152/ajpregu.00481.2006.
44. Tay SH, Blache D, Gregg K, Revell DK. Consumption of a high-salt diet by ewes during pregnancy alters nephrogenesis in 5-month-old offspring. *Animal.* 2012;6(11):1803–1810. doi: 10.1017/S1751731112000584.
45. Balbi AP, Costa RS, Coimbra TM. Postnatal renal development of rats from mothers that received increased sodium intake. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(11):1212–1218. doi: 10.1007/s00467-004-1586-x.
46. Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, et al. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285(5):R962–R970. doi: 10.1152/ajpregu.00201.2003.
47. Bauer R, Walter B, Brust P, et al. Impact of asymmetric intrauterine growth restriction on organ function in newborn piglets. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110:S40–S49. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00171-4.
48. Crowley SD, Coffman TM. Recent advances involving the renin-angiotensin system. *Exp Cell Res.* 2012;318(9):1049–1056. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.023.
49. Vehaskari VM, Stewart T, Lafont D, et al. Kidney angiotensin and angiotensin receptor expression in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287(2):F262–267. doi: 10.1152/ajprenal.00055.2004.
50. Goyal R, Goyal D, Leitzke A, et al. Brain renin-angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy. *Reprod Sci.* 2010;17(3):227–238. doi: 10.1177/1933719109351935.
51. Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int.* 2001;59(1):238–245. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00484.x.
52. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009;136(2):215–233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
53. Marin EC, Balbi AP, Francescato HD, et al. Renal structure and function evaluation of rats from dams that received increased sodium intake during pregnancy and lactation submitted or not to 5/6 nephrectomy. *Ren Fail.* 2008;30(5):547–555. doi: 10.1080/08860220802060448.
54. Bertram C, Trowern AR, Copin N, et al. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology.* 2001;142(7):2841–2853. doi: 10.1210/en.142.7.2841.
55. Feraille E, Doucet A. Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiol Rev.* 2001;81(1):345–418.
56. Dagan A, Kwon HM, Dwarakanath V, Baum M. Effect of renal denervation on prenatal programming of hypertension and renal tubular transporter abundance. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295(1):F29–F34. doi: 10.1152/ajprenal.00123.2008.
57. Cuffe JSM, Burgess DJ, O'Sullivan L, et al. Maternal corticosterone exposure in the mouse programs sex-specific renal adaptations in the renin-angiotensin-aldosterone system in 6-month offspring. *Physiol Rep.* 2016;4(8):e12754. doi: 10.14814/phy2.12754.
58. Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, et al. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(4):477–503. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.034.
59. Boubred F, Saint-Faust M, Buffat C, et al. Developmental origins of chronic renal disease: an integrative hypothesis. *Int J Nephrol.* 2013;2013:346067. doi: 10.1155/2013/346067.
60. Feng D, Yang C, Geurts AM, et al. Increased expression of NAD(P)H oxidase subunit p67(phox) in the renal medulla contributes to excess oxidative stress and salt-sensitive hypertension. *Cell Metab.* 2012;15(2):201–208. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.003.
61. Evans RG, Majid DS, Eppel GA. Mechanisms mediating pressure natriuresis: what we know and what we need to find out. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(5–6):400–409. doi: 10.1111/j.1440-1681.2005.04202.x.
62. Deng A, Miracle CM, Suarez JM, et al. Oxygen consumption in the kidney: effects of nitric oxide synthase isoforms and angiotensin II. *Kidney Int.* 2005;68(2):723–730. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00450.x.
63. Kawarazaki H, Ando K, Shibata S, et al. Mineralocorticoid receptor-Rac1 activation and oxidative stress play major roles in salt-induced hypertension and kidney injury in prepubertal rats. *J Hypertens.* 2012;30(10):1977–1985. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283576904.
64. Vieira LD, Lara LS, Silva PA, et al. Placental malnutrition changes the regulatory network of renal Na-ATPase in adult rat progeny: reprogramming by maternal alpha-tocopherol during lactation. *Arch Biochem Biophys.* 2011;505(1):91–97. doi: 10.1016/j.abb.2010.09.025.
65. Ojeda NB, Hennington BS, Williamson DT, et al. Oxidative stress contributes to sex differences in blood pressure in adult growth-restricted offspring. *Hypertension.* 2012;60(1):114–122. doi: 10.1161/Hypertensionaha.112.192955.
66. Reverte V, Tapia A, Baile G, et al. Role of angiotensin II in arterial pressure and renal hemodynamics in rats with altered renal development: age- and sex-dependent differences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(1):F33–F40. doi: 10.1152/ajprenal.00424.2012.
67. Bhatia K, Elmarakby AA, El-Remessey A, Sullivan JC. Oxidative stress contributes to sex differences in angiotensin II-mediated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302(2):R274–R282. doi: 10.1152/ajpregu.00546.2011.
68. Rexhaj E, Bloch J, Jayet PY, et al. Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(1):H247–H252. doi: 10.1152/ajpheart.01309.2010.
69. Vieira LD, Cabral EV, Santos FTJ, et al. Alpha-tocopherol prevents intrauterine undernutrition-induced oligonephronia in rats. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(11):2019–2029. doi: 10.1007/s00467-011-1908-8.
70. Li J, Khodus GR, Kruusmagi M, et al. Ouabain protects against adverse developmental programming of the kidney. *Nat Commun.* 2010;1(4):1–7. doi: 10.1038/ncomms1043.
71. Khodus GR, Kruusmagi M, Li J, et al. Calcium signaling triggered by ouabain protects the embryonic kidney from adverse developmental programming. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(9):1479–1482. doi: 10.1007/s00467-011-1816-y.
72. Roghair RD, Wemmie JA, Volk KA, et al. Maternal antioxidant blocks programmed cardiovascular and behavioural stress responses in adult mice. *Clin Sci (Lond).* 2011;121(10):427–436. doi: 10.1042/CS20110153.
73. An WS, Kim HJ, Cho KH, Vaziri ND. Omega-3 fatty acid supplementation attenuates oxidative stress, inflammation, and tubulointerstitial fibrosis in the remnant kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(4):F895–903. doi: 10.1152/ajprenal.00217.2009.
74. Baum M. Developmental changes in proximal tubule NaCl transport. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(2):185–194. doi: 10.1007/s00467-007-0569-0.
75. Manning J, Vehaskari VM. Postnatal modulation of prenatally programmed hypertension by dietary Na and ACE inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(1):R80–84. doi: 10.1152/ajpregu.00309.2004.