

# Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов

О.П. Ковтун<sup>1</sup>, П.Б. Цывьян<sup>1,2</sup>, О.Э. Соловьева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России;

<sup>3</sup>ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

## Perinatal programming and cardiomyocyte aging

O.P. Kovtun<sup>1</sup>, P.B. Tsyvian<sup>1,2</sup>, O.E. Solovyeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; <sup>2</sup>Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; <sup>3</sup>Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

Гипотеза «программирования состояний здоровья и болезней, связанных с развитием» предполагает, что условия развития организма во внутриутробном и раннем постнатальном периодах таким образом влияют на экспрессию генов, что «программируют» раннее появление сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Экспериментальные исследования демонстрируют большую роль эпигенетических механизмов (метилирование генов) в реализации такого сценария. В обзоре приводятся данные, показывающие, что перинатальное программирование может ускорять процессы старения, следствием чего является ранний дебют указанных заболеваний. Рассматривается значение гипоксии плода как фактора, ведущего к рождению детей с увеличенным риском формирования патологии мозга, сердца, печени, почек, развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений в последующей жизни. Обсуждается роль оксидативного стресса и активных соединений кислорода в процессах перинатального программирования.

**Ключевые слова:** дети, перинатальное программирование, масса при рождении, старение, кардиомиоциты, оксидативный стресс.

**Для цитирования:** Ковтун О.П., Цывьян П.Б., Соловьева О.Э. Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 33–39. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-33-39

The developmental origins of health and disease hypothesis suggests that the conditions for the development of the organism in the prenatal and early postnatal periods thus affect the expression of genes that program the early onset of cardiovascular and metabolic diseases. Experimental studies demonstrate the major role of epigenetic mechanisms (gene methylation) in this scenario. The review provides data showing that perinatal programming can accelerate aging processes, resulting in early onset of these diseases. It considers the importance of fetal hypoxia as a factor leading to the birth of babies at increased risk for abnormalities of the brain, heart, liver, and kidney, as well as for hypertension and metabolic disorders in later life. The role of oxidative stress and reactive oxygen species in the processes of perinatal programming is discussed.

**Key words:** infants, perinatal programming, birth weight, aging, cardiomyocytes, oxidative stress.

**For citation:** Kovtun O.P., Tsyvian P.B., Solovyeva O.E. Perinatal programming and cardiomyocyte aging. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62: (1): 33–39 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-33-39

Гипотеза «программирования состояний здоровья и болезней, связанных с развитием», ставшая популярной в современной науке, предполагает, что условия питания и роста организма во внутриутробном и постнатальном периодах существенно влияют на структуру и функции многих органов и определяют качество здоровья индивидуума в течение последующей жизни [1, 2]. Гипотеза эта подтверждена многочисленными эпидемиологическими исследованиями, связывающими массу при рождении, дина-

мику набора массы и роста ребенка, особенности его питания и состояние здоровья человека во взрослом периоде [3, 4]. В настоящее время накопилось достаточное количество результатов, полученных в экспериментах на животных, показывающих, что ограничение питания матери или изменение его качества (дефицит белка в диете) во время беременности способны существенно влиять на метаболизм, структуру и функцию органов новорожденных (почек, сердца) [5]. Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой ту патологию, в раннем формировании которой участие такого перинатального программирования доказано наиболее полно [2, 3].

Известно, что с возрастом сердечно-сосудистые заболевания возникают значительно чаще [6]. Так, у мужчин это увеличение заболеваемости становится наиболее заметным после 45 лет, у женщин – примерно на десять лет позже [7]. Более того, с возрастом у практически здоровых людей уменьшается функциональный резерв сердечно-сосудистой системы, отражающий процесс старения [8]. Таким образом,

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Ковтун Ольга Петровна – д.м.н., проф., член корр. РАН, первый проректор Уральского государственного медицинского университета

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д.3

Цывьян Павел Борисович – д.м.н., проф., зав.кафедрой нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета, вед.н.с. Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д.1

Соловьева Ольга Эдуардовна – д.ф.м.н., проф., зав. лабораторией математической физиологии Института иммунологии и физиологии

620137 Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 30

«сердечно-сосудистое здоровье» пожилого человека является, по-видимому, результирующим процессов старения и программирования. При этом возникает вопрос: насколько перинатальное программирование влияет на темпы и характер старения сердечно-сосудистой системы и, в частности, сердца.

Снижение с возрастом сократительной функции миокарда выражается в уменьшении так называемого функционального сердечного резерва — разницы между максимальной производительностью сердца и базовым значением производительности в состоянии покоя [6, 8]. Причинами этого могут быть несколько явлений: уменьшение количества кардиомиоцитов в органе, возрастные изменения процессов возбуждения, электромеханического сопряжения в клетках миокарда, гипертрофия миокарда, изменение геометрии камер сердца, аккумуляция внеклеточного матрикса, сопровождающаяся ухудшением пассивных механических свойств миокарда и соответствующим уменьшением диастолических и систолических показателей [7]. Указанные процессы ведут к снижению функциональных показателей сердца, таких как: конечное систолическое давление, фракция укорочения и сердечный выброс. Эти факты, характеризующие старение сердца как органа, свидетельствуют о том, что потенциал его восстановления при повреждении оказывается ограничен. Феномены, связанные с возрастными изменениями сердца, достаточно хорошо описаны на уровне как органа, клетки, так и отдельных клеточных органелл [8].

### **Возрастные изменения количества кардиомиоцитов**

С начала 50-х годов прошлого века в кардиологии установилось, казалось бы, незыблемое мнение о том, что последние клеточные митозы в сердце заканчиваются с рождением ребенка, а после рождения увеличение сердца происходит только в результате гипертрофии кардиомиоцитов [7]. Однако в последние годы появился ряд работ, доказывающих существование пролиферации кардиомиоцитов после рождения вплоть до двадцатилетнего возраста [9], что заставило пересмотреть догму прошлого века [8, 10, 11]. Таким образом, после 20 лет подавляющее большинство миоцитов рабочего миокарда способно только к гипертрофии и дифференциация их завершена. Тем не менее современные технологии позволяют обнаружить небольшие группы делящихся клеток в сердце людей среднего и даже пожилого возраста [9, 12]. Это позволяет предполагать, что не все клетки в сердце взрослого человека соответствуют возрасту своего хозяина или даже возрасту большинства клеток этого органа. Однако, несмотря на обнаружение и доказательство клеточного деления в ограниченных по размерам группах кардиомиоцитов, наличие настоящих стволовых клеток и возможное участие их в пополнении клеточного

пула (особенно при восстановлении поврежденных участков рабочего миокарда) все еще является предметом дискуссий [9, 11].

### **Старение кардиомиоцитов**

Старение сердца — комплексный процесс, включающий увеличение объема внеклеточного матрикса, изменение коронарных сосудов и их гладкомышечных клеток, старение сердечных фибробластов, мышечных белков и аппарата электромеханического сопряжения кардиомиоцитов [10, 13]. Это реализуется в виде нарушения пассивных механических свойств миокарда, растяжимости и диастолической функции камер сердца, снижения их контрактильных характеристик. Несмотря на открытие процессов митотического деления миоцитов в миокарде взрослого человека, все же с возрастом наблюдается снижение общего числа клеток миокарда [7]. Указанный процесс является в основном результатом апоптоза, а в некоторых случаях следствием гипоксического или некротического повреждения кардиомиоцитов с последующим замещением их соединительно-ткаными (коллагеновыми) волокнами и накоплением во внеклеточном пространстве остатков клеток в виде так называемого клеточного «мусора» [7, 14]. В свою очередь, это сопровождается гипертрофией камер сердца [11, 15]. В физиологических условиях гипертрофия клеток — результат адаптации сердца к возросшим гемодинамическим нагрузкам объемом или давлением (например, у спортсменов). В определенном смысле возрастная гипертрофия — это тоже процесс адаптации, в ходе которого обычная работа по выполнению систолической нагрузки и обеспечению адекватного выброса перераспределяется между меньшим количеством активных кардиомиоцитов, берущих на себя дополнительную нагрузку взамен утраченных сердечных клеток. При этом возможности работающих клеток увеличивать свой объем и наращивать массу сократительных элементов в цитоплазме с возрастом уменьшаются [14, 15].

Таким образом, снижается отношение количества молодых клеток, не утративших свою способность к адаптации, к количеству действительно старых кардиомиоцитов, что определяет возможности сердца компенсировать с возрастом уменьшение его функционального резерва.

### **Изменения процессов возбуждения, электромеханического сопряжения и сокращения кардиомиоцитов при старении**

Исследования влияния возраста на характеристики сокращения и расслабления препаратов миокарда и отдельных кардиомиоцитов проводятся в основном на грызунах. Сравнительное исследование у мышей показало, что уровень старения их сердечно-сосудистой системы в двухлетнем возрасте (24 мес) примерно соответствует таковому 85-летнего человека [16].

Достаточно выраженные процессы старения сердца заметны у мышей уже в возрасте 18 мес. Поэтому большинство работ, посвященных старению миокарда, осуществляются на мышах в возрасте 18–24 мес [18]. В это время у животных наблюдается замедление скорости достижения пика давления в левом желудочке и снижение скорости его расслабления [18, 19]. Такие же изменения отмечены в изолированных препаратах миокарда [20, 21].

Теоретически замедление процессов сокращения и расслабления на клеточном уровне может быть следствием изменения как сократительного аппарата сердечных клеток, так и функционирования электро-механического сопряжения. В ряде исследований сократительных белков экспериментальных животных был показан связанный с возрастом сдвиг синтеза изоформ миозина от «быстрой» формы  $V_1$  к «медленной» изоформе  $V_3$  [22, 23]. Отмечено также замедление фосфорилирования тропонина I [24, 25]. Такие изменения на уровне сократительных и регуляторных белков могут объяснить замедление расслабления в миокарде старых животных.

Изменения внутриклеточных функций не ограничиваются сократительными белками. У старых животных показано значительное уменьшение амплитуды кальциевых сигналов при возбуждении кардиомиоцитов. Это соответствует снижению пиковой концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , освобождаемых внутриклеточно для инициации сокращения [18, 26]. Следует подчеркнуть, что наиболее выраженное уменьшение амплитуды кальциевых сигналов отмечено при относительно больших, даже для грызунов, частотах стимуляции (6–9 Гц), что соответствует уменьшению с возрастом контрактильного резерва при тахикардии [27]. Одновременно с уменьшением пика кальциевого сигнала отмечено снижение скорости его спада, что может говорить о замедлении работы Са-АТФазы саркоплазматического ретикула, обеспечивающего секвестрацию  $Ca^{2+}$  из цитоплазмы и расслабление кардиомиоцитов [18].

В ходе старения показаны значительные изменения параметров электрической активности кардиомиоцитов. В большинстве исследований не обнаружено влияния возраста на параметры потенциала покоя или амплитуду потенциала действия клеток рабочего миокарда животных [28]. Однако отмечено увеличение длительности потенциала действия на уровнях 50 и 90% реполяризации [29, 30]. Причиной увеличения длительности потенциала действия может быть замедление кинетики L-кальциевых каналов [29]. Следует отметить, что увеличение длительности потенциала действия за счет замедления кальциевого тока обнаружено только в миокарде старых самцов, в кардиомиоцитах самок такого эффекта не выявлено [31, 32]. Другой причиной увеличения длительности потенциала действия в миокарде старых животных могут быть изменения реполяризации, связанные с активацией

калиевых токов. Однако убедительных данных об изменении калиевых токов в ходе старения не получено. Также нет достаточно достоверной информации об изменении эффективности работы Na–Са обменного механизма, способного влиять на длительность потенциала действия [33].

Еще одним важным компонентом эффективности электро-механического сопряжения в миокарде является работа Са-АТФазы саркоплазматического ретикула. В настоящее время можно считать доказанным факт замедления работы Са-АТФазы с возрастом [34–36], при этом вклад Na–Са-обмена в расслабление кардиомиоцитов не меняется [33]. Не обнаружено также значительного изменения роли саркоплазматического ретикула в освобождении  $Ca^{2+}$  внутрь цитоплазмы при активации сокращений [34].

Резюмируя, можно утверждать, что с возрастом в кардиомиоцитах происходят существенные изменения на всех уровнях регуляции сократительной функции клеток миокарда, уменьшающие его контрактильный резерв и влияющие на насосные характеристики сердца.

### Механизмы старения сердца

Как было доказано, молодые кардиомиоциты способны к митозу. В отличие от них старые кардиомиоциты утрачивают эту способность и на определенном этапе развития оказываются в состоянии полной дифференцировки, что выражается в активации генов p16/INK4A и p53 [7]. При этом старые кардиомиоциты демонстрируют двукратное уменьшение длины теломеров хромосом [15, 37]. Помимо механизмов адаптации, участвующих в возрастных изменениях контрактильных свойств целого сердца и его отделов, существенные изменения наблюдаются на уровне отдельных клеток. Отмечено замедление процессов активации сокращения и расслабления старых кардиомиоцитов, возникающее в результате возрастных изменений экспрессии определенных генов [25]. Анализ экспрессии этих генов показал существенные изменения генов, связанных с ответом органа на тепловой шок, сигнальных процессов, регулирующих работу митохондрий, организацию цитоскелета и процесса роста клеток [38, 39].

Показано, что в старых кардиомиоцитах наблюдаются: снижение способности противостоять стрессу через уменьшение синтеза белков теплового шока (HSP70) и антиоксидантных ферментов (гемоксигеназы-1); уменьшение респираторной функции митохондрий (снижение экспрессии цитохром С оксидазы); увеличение жесткости и уменьшение диастолических свойств кардиомиоцитов; снижение активности Са-АТФазы миозина; увеличение синтеза белков цитоскелета; переход на синтез медленных изоформ миозина ( $V_1$ ) и изменение соотношения между быстрыми  $V_3$  и медленными  $V_1$  изоформами в составе саркомеров [38, 39]. При исследовании

состава нуклеиновых кислот и белков клеточного ядра выявлено, что не только цитоскелет, но и структура ядра (крайне важные для регуляции экспрессии генов и стабильности генома) подвергаются изменениям в процессе старения [38].

Также установлено снижение синтеза коннексина-43 — белка, имеющего критическое значение для функционирования нексусов [40, 41]. В частности, показано снижение с возрастом синтеза коннексина-43 в клетках синоатриального узла и миоцитах рабочего миокарда желудочков морских свинок, что сопровождалось уменьшением скорости проведения возбуждения по препаратам миокарда [40, 41]. В миокарде старых крыс зарегистрировано уменьшение синтеза ингибиторов апоптоза [42]. Комплексный анализ синтеза сигнальных белков, блокирующих и стимулирующих процессы апоптоза, показал сдвиг этих процессов в сторону их стимуляции [43]. Это подтверждается результатами анализа содержания металлотиионов, ингибирующих окислительную активность многих соединений, вызывающих клеточную смерть; при этом количество металлотиионов в сердцах старых крыс снижалось [43, 44].

Дополнительно продемонстрировано уменьшение текучести и эластичности плазматических мембран сердечных клеток, что выражалось в ухудшении пассивных реологических свойств миокарда [45]. Кроме того, в ухудшение механических свойств миокарда старых животных вносит вклад процесс отложения в межклеточном пространстве гранул липофуцина, которые рассматриваются как некий «клеточный мусор», являющийся результатом незавершенного процесса фагоцитоза. Наличие гранул липофуцина служат своего рода маркером старения миокарда [46]. В старых кардиомиоцитах показаны изменения чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов и чувствительности рецепторов к ангиотензину [47]. Таким образом, морфологические и функциональные различия молодых и старых кардиомиоцитов достаточно значительны.

Рассмотрение механизмов старения кардиомиоцитов позволяет сделать общий вывод о существовании двух групп относительно независимых причин старения, которые можно условно назвать «внутренними» и «внешними». В свою очередь, внешние факторы или факторы окружающей среды способны воздействовать на внутренние факторы, такие как гены, и влиять на траекторию общего процесса старения.

Интенсивные исследования последних десятилетий позволили идентифицировать дополнительные факторы, способствующие программированию заболеваний, которые включают изменение питания в перинатальный период, воздействие на плод глюкокортикоидов и гипоксии [48, 49]. Показано, что вероятность развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается не только на фоне малой массы тела при рождении, но и при большой

(более 5 000) массе тела [50]. Таким образом, зависимость заболеваемости от массы тела при рождении не линейная, а U-образная [50].

### Роль оксидативного стресса как эпигенетического фактора

Внутриутробное развитие эмбриона происходит в условиях относительной гипоксии. Поэтому мощность антиоксидантных систем защиты эмбриона весьма низка [51]. По мере развития плаценты доставка кислорода к плоду возрастает и одновременно увеличивается продукция активных соединений кислорода. Предполагается, что этот нормальный оксидативный стресс работает как эпигенетический фактор, способствующий клеточной дифференциации [51, 52]. Выполняя роль сигнальных молекул, активные соединения кислорода индуцируют экспрессию некоторых клеточных генов (*HIF1A*, *CREB1*, *NFKB1*), участвующих в изменении чувствительности клетки к вариациям концентрации кислорода, дифференциации и пролиферации клеток [52, 53]. По мере роста плода потоки кислорода и питательных веществ от матери через плаценту увеличиваются. Оба эти потока важны, что было доказано в экспериментах с инкубацией куриных яиц в условиях гипоксии [54].

Гипоксия плода является одним из частых акушерских осложнений, сопровождающих такие состояния, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, проживание беременных в условиях высокогорья [55, 56]. Показано, что хроническая внутриутробная гипоксия ведет к рождению детей с увеличенным риском развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений в последующей жизни [57]. Кроме того, гипоксия сопровождается увеличением риска формирования патологии мозга [58, 59], сердца [60], печени [45] и почек [61].

Таким образом, вероятно, внутриутробная гипоксия связана с развитием в последующей жизни мультиорганный патологии через механизм перинатального программирования [48].

Оксидативный стресс наступает, когда продукция активных радикалов превышает защитные возможности антиоксидантной системы. Основные оксидантные агенты представлены супероксид-анионом  $O_2^-$ , гидроксильным радикалом  $OH^+$ , перекисью водорода  $H_2O_2$ , а также соединениями, возникающими в результате взаимодействия с другими активными молекулами, такими как оксид азота  $NO$  и пероксинитрин [62]. Супероксидные анионы возникают в результате работы НАДФ-оксидаз, ассоциированных с плазмалеммой и митохондриями, в результате работы ксантиноксидазы и окисления жиров [62]. В условиях гипоксии митохондрии служат основными производителями супероксид-аниона [62]. Целями, которые поражают эти анионы, являются фосфолипиды мембран, белки и нуклеиновые кислоты [63]. Мембраны клеточных органелл (митохондрий)

и цитоплазмы особенно подвержены повреждению оксидативным стрессом [64]. В свою очередь, повреждение митохондрий вызывает еще больший оксидативный стресс.

Активные соединения кислорода могут непосредственно реагировать с ДНК, вызывая генетические и эпигенетические эффекты. Показано, что активные соединения кислорода влияют на процессы метилирования генов [64, 65]. Метилирование ДНК – один из наиболее мощных механизмов геновой супрессии мРНК транскрипции и синтеза белка [64]. Помимо влияния на метилирование активные соединения кислорода могут непосредственно повреждать ДНК.

Доказано, что внутриутробное программирование связано с некоторыми механизмами внутриклеточного оксидативного стресса [66]. У детей 8–13 лет, рожденных с низкой массой, продемонстрирован повышенный уровень окисления липидов и более высокие цифры артериального давления по сравнению с детьми, рожденными с нормальной массой тела [67, 68]. При этом у детей с низкой массой при рождении уровень антиоксидантных соединений (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) в крови выше. Это свидетельствует о том, что их организм подвергается существенному оксидативному стрессу [68]. Уровень перекисидации липидов повышен в плаценте женщин с преэклампсией, а также в крови женщин, у плодов которых имелся синдром задержки развития [69, 70].

Это было подтверждено в экспериментах на крысах, получавших корм с низким содержанием белка; их потомство имело артериальную гипертонию [71]. Добавление в пищу таким крысам антиоксидантов (N-ацетилцистеина) предотвращало развитие гипертензии у потомства [71]. Напротив, добавление в корм беременным крысам кортикостероидов (дексаметазона) увеличивало продукцию активных соединений кислорода [72]. Даже постнатальное вве-

дение 1–6-дневным крысятам дексаметазона увеличивает содержание в их крови продуктов перекисидации и потенцирует реакцию вазоконстрикции на растворы хлорида калия и тромбоксан. Эта реакция предотвращается введением в рацион крысят витаминов С и Е, что подтверждает активацию оксидативного стресса в ответ на введение дексаметазона [73].

В экспериментах показано, что содержание новорожденных крысят в условиях повышенной концентрации в атмосфере кислорода вызывает увеличение продукции его активных соединений и программирует у них гипертензию в последующей жизни [74]. Пренатальная гипоксия, которая также увеличивает продукцию перекисных агентов, вызывает уменьшение у 4-месячных крыс реакции расслабления мезентериальных сосудов в ответ на действие оксида азота и агентов (метахолина), которые через эндотелий-зависимые механизмы потенцируют реакции расслабления [75]. Интересно, что такой сниженный ответ на оксид азота у нормальных крыс наблюдается только в пожилом возрасте (18 мес), что подтверждает предположения о том, что оксидативный стресс ускоряет процессы старения.

## Заключение

Изложенные в обзоре результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что неблагоприятные условия внутриутробного и постнатального развития могут программировать сердечно-сосудистые заболевания в последующей жизни через эпигенетическое влияние гипоксии и оксидативного стресса. Одновременно эти же механизмы участвуют в старении сердца и его клеток. Таким образом, можно предположить, что гипоксия и ухудшение питания в перинатальном периоде развития могут ускорять процессы старения организма, что проявляется, в частности, в более раннем дебюте сердечно-сосудистых заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Barker D.J.P.* Rise and fall of Western diseases. *Nature* 1989; (338): 371–372.
2. *Barker D.J.P., Osmond C.* Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 327: 8496: i 1077–1081.
3. *Ковтун О.П., Цыбян П.Б.* Перинатальное программирование артериальной гипертензии у ребенка. *Вестн РАМН* 2013; (6): 34–38. [Ковтун О.П., Тсывян П.В. Perinatal programming of arterial hypertension in child. *Vestnik RAMN* 2013; (6): 34–38. (in Russ)]
4. *Roseboom T.J., van der Meulen J., Ravelli A.C.J.* Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001; (185): 93–98.
5. *Lillycrop K.A., Phillips E.S., Jackson A.A.* Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 2005; (135): 1382–1386.
6. *Lakatta E.G.* Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation: New Frontiers* 2003; (107): 490–497.
7. *Bernhard D., Laufer G.* The aging cardiomyocyte. *Gerontology* 2008; (54): 24–31.
8. *Lakatta E.G.* Why cardiovascular function may decline with age. *Geriatrics* 1987; (42): 84–87.
9. *Fleg J.L., O'Connor F., Gerstenblith G., Becker L.C., Clulow J., Schulman S.P., Lakatta E.G.* Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol* 1995; (78): 890–900.
10. *Anversa P., Leri A., Kajstura J.* Cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol* 2006; (47): 1769–1776.
11. *Chimenti C., Kajstura J., Torella D., Urbanek K., Heinaniak H., Colussi C. et al.* Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ Res* 2003; (93): 604–613. DOI: 10.1161/01.RES.0000093985.76901.AF

12. *Chen X., Wilson R.M., Kubo H.* Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. *Circ Res* 2007; 100: 536–544.
13. *Hacker T.A., McKiernan S.H., Douglas P.S.* Age-related changes in cardiac structure and function in Fischer 344 x Brown Norway hybrid rats. *Am J Physiol* 2006; 290: H304–H311.
14. *Anversa P., Palackal T., Sonnenblick E.H., Olivetti G., Meggs L.G., Capasso J.M.* Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res* 1990; (67): 871–885.
15. *Urbanek K., Quaini F., Tasca G.* Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; (100): 10440–10445.
16. *Turturro A., Witt W.W., Lewis S., Hass B.S., Lipman R.D., Hart R.W.* Growth curves and survival characteristics of the animals used in the biomarkers of aging program. *J Gerontol* 1999; 54: B492–501.
17. *Lindsey M.L., Coshorn D.K., Squiers C.E.* Age-dependent changes in myocardial matrix metalloproteinase/tissue inhibitor. *Cardiovasc Res* 2005; 66: (2): 410–419.
18. *Ceylan-Isik A.F., Dong M., Zhang Y., Dong F., Turdi S., Nair S., Yanagisawa M., Ren J.* Cardiomyocyte specific deletion of endothelin receptor A rescues aging-associated cardiac hypertrophy and contractile dysfunction: role of autophagy. *Basic Res Cardiol* 2013;108: 335–338. DOI: 10.1007/s00395-013-0335-3.
19. *Tang T., Hammond H.K., Firth A., Yang Y., Gao M.H., Yuan J.X., Lai N.C.* Adenylyl cyclase 6 improves calcium uptake and left ventricular function in aged hearts. *J Am Coll Cardiol* 2011; (57): 1846–1855. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.052.
20. *Jiang M.T., Moffat M.P., Narayanan N.* Age-related alterations in the phosphorylation of sarcoplasmic reticulum and myofibrillar proteins and diminished contractile response to isoproterenol in intact rat ventricle. *Circ Res* 1993; (72): 102–111.
21. *Lim C.C., Liao R., Varma N.* Impaired lusitropy-frequency in the aging mouse: role of Ca<sup>2+</sup>-handling proteins and effects of isoproterenol. *Am J Physiol* 1999; 277: H2083–2090.
22. *Wahr P.A., Michele D.E., Metzger J.M.* Effects of aging on single cardiac myocyte function in Fischer 344 x Brown Norway rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H559–565.
23. *Buttrick P., Malhotra A., Factor S.* Effect of aging and hypertension on myosin biochemistry and gene expression in the rat heart. *Circ Res* 1991; (68): 645–652.
24. *Sakai M., Danziger R.S., Xiao R.P., Spurgeon H.A., Lakatta E.G.* Contractile response of individual cardiac myocytes to norepinephrine declines with senescence. *Am J Physiol* 1992; 262: H184–189.
25. *Campbell S.G., Haynes P., Kelsey-Snappe W.* Altered ventricular torsion and transmural patterns of myocyte relaxation precede heart failure in aging F344 rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305: H676–686.
26. *Zhu X., Altschaf B.A., Hajjar R.J., Valdivia H.H., Schmidt U.* Altered Ca<sup>2+</sup> sparks and gating properties of ryanodine receptors in aging cardiomyocytes. *Cell Calcium* 2005; (37): 583–591. DOI: 10.1016/j.ceca.2005.03.002
27. *Milani-Nejad N., Janssen P.M.* Small and large animal models in cardiac contraction research: advantages and disadvantages. *Pharmacol Ther* 2014; (141): 235–249.
28. *Barbieri M., Varani K., Cerbai E.* Electrophysiological basis for the enhanced cardiac arrhythmogenic effect of isoprenaline in aged spontaneously hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 1994; (26): 849–860.
29. *Liu S.J., Wyeth R.P., Melchert R.B.* Aging-associated changes in whole cell K<sup>+</sup> and L-type Ca<sup>2+</sup> currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H889–900.
30. *Bao L., Taskin E., Foster M., Ray B., Rosario R., Ananthakrishnan R. et al.* Alterations in ventricular K(ATP) channel properties during aging. *Aging Cell* 2013; (12): 167–176. DOI: 10.1111/accel.12033.
31. *Cooper L.L., Li W., Lu Y., Centracchio J., Terentyeva R., Koren G., Terentyev D.* Redox modification of ryanodine receptors by mitochondria-derived reactive oxygen species contributes to aberrant Ca<sup>2+</sup> handling in ageing rabbit hearts. *J Physiol* 2013; (591): 5895–5911. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.260521.
32. *Zhang G.Q., Wang H., Liu W.T., Dong H., Fong W.F., Tang L.M. et al.* Long-term treatment with a Chinese herbal formula, Sheng-Mai-San, improves cardiac contractile function in aged rats: the role of Ca<sup>2+</sup> homeostasis. *Rejuvenation Res* 2008; (11): 991–1000. DOI: 10.1089/rej.2008.0771.
33. *Dibb K.M., Rueckschloss U., Eisner D.A.* Mechanisms underlying enhanced cardiac excitation contraction coupling observed in the senescent sheep myocardium. *J Mol Cell Cardiol* .2004; (37): 1171–1181.
34. *Assayag P., Charlemagne D, Marty I., de Leiris J., Lompré A.M., Boucher F. et al.* Effects of sustained low-flow ischemia on myocardial function and calcium-regulating proteins in adult and senescent rat hearts. *Cardiovasc Res* 1998; (38): 169–180.
35. *Kaplan P., Jurkovicova D., Babusikova E., Hudecova S., Racay P., Sirova M. et al.* Effect of aging on the expression of intracellular Ca<sup>2+</sup> transport proteins in a rat heart. *Mol Cell Biochem* 2007; 301(1–2): 219–226. DOI: 10.1007/s11010-007-9414-9.
36. *Taffet G.E., Tate C.A.* CaATPase content is lower in cardiac sarcoplasmic reticulum isolated from old rats. *Am J Physiol* 1993; 264: H1609–1614.
37. *Leri A., Franco S., Zacheo A.* Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J* 2003; (22): 131–139.
38. *Bodyak N., Kang P.M., Hiromura M., Suljoadikusumo I., Horikoshi N., Khrapko K., Usheva A.* Gene expression profiling of the aging mouse cardiac myocytes. *Nucl Acids Res* 2002; (30): 3788–3794.
39. *Park S.K., Prolla T.A.* Gene expression profiling studies of aging in cardiac and skeletal muscles. *Cardiovasc Res* 2005; (66): 205–212.
40. *Jones S.A., Lancaster M.K., Boyett M.R.* Ageing-related changes of connexins and conduction within the sinoatrial node. *J Physiol* 2004; (560): 429–437.
41. *Boengler K., Heusch G., Schulz R.* Connexin 43 and ischemic preconditioning: effects of age and disease. *Exp Gerontol* 2006; (41): 485–488.
42. *Abbate A., Scarpa S., Santini D.* Myocardial expression of survivin, an apoptosis inhibitor, in aging and heart failure. An experimental study in the spontaneously hypertensive rat. *Int J Cardiol* 2006; (111): 371–376.
43. *Fang C.X., Doser T.A., Yang X.* Metallothionein antagonizes aging-induced cardiac contractile dysfunction: role of PTP1B, insulin receptor tyrosine phosphorylation and Akt. *Aging Cell* 2006; (5): 177–185.
44. *Tsujita Y., Muraski J., Shiraishi I., Kato T., Kajstura J., Anversa P., Sussman M.A.* Nuclear targeting of Akt antagonizes aspects of cardiomyocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; (103): 11946–11951. DOI: 10.1073/pnas.0510138103.
45. *Lieber S.C., Aubry N., Pain J., Diaz G., Kim S.J., Vatner S.F.* Aging increases stiffness of cardiac myocytes measured by atomic force microscopy nanoindentation. *Am J Physiol* 2004; 287: H645–651. DOI: 10.1152/ajpheart.00564.2003.
46. *Terman A., Brunk U.T.* Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology. *Cardiovasc Res* 2005; (68): 355–365.
47. *Domenighetti A.A., Wang Q., Egger M., Richards S.M., Pedrazzini T., Delbridge L.M.* Angiotensin II-mediated phenotypic cardiomyocyte remodeling leads to age-dependent cardiac dysfunction and failure. *Hypertension* 2005; (46): 426–432. DOI: 10.1161/01.HYP.0000173069.53699.d9.

48. *Nesterenko T.H., Aly H.* Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications. *Journal of Perinatology* 2009; 26: (3): 191–198.
49. *Barnes S.K., Ozanne S.E.* Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. *Progr Biophys Mol Biol* 2011; 106: (1): 323–336.
50. *Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B.* Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus obesity in US men. *Circulation* 1996; 94: (12): 3246–3250
51. *Hitchler M.J., Domann F.E.* An epigenetic perspective on the free radical theory of development. *Free Radical Biol Med* 2007; 43: (7): 1023–1036.
52. *Schafer F.Q., Buettner G.R.* Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Biol Med* 2001; (30): 1191–1212.
53. *Thompson L.V.* Oxidative stress, mitochondria and mtDNA-mutator mice. *Exp Gerontol* 2006; (41): 1220–1222.
54. *Symonds M.E., Stephenson T.* Long-term effects of nutritional programming of the embryo and fetus: mechanisms and critical windows. *Reprod Fertil Devel* 2007; (19): 53–63.
55. *Roberts J.M., Lain K.Y.* Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23: (5): 359–372.
56. *Moore L.G.* Human genetic adaptation to high altitude. *High Altitude Med Biol.* 2001; (2): 257–279.
57. *Niermeyer S., Mollinedo P.A. Huicho L.* Child health and living at high altitude. *Arch Disease Childhood* 2009; 94: (10): 806–811.
58. *Dong Y., Yu Z., Sun Y., Zhou H., Stites J., Newell K., Weiner C.P.* Chronic fetal hypoxia produces selective brain injury associated with altered nitric oxide synthases. *Amer J Obstet Gynecol* 2011; 204: (3): 254e16–254e28. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.11.032.
59. *Gunn A.J., Bennet L.* Fetal hypoxia insults and patterns of brain injury: insights from animal models. *Clin Perinatol* 2009; 36: (3): 579–593.
60. *Dong Y., Thompson L.P.* Differential expression of endothelial nitric oxide synthase in coronary and cardiac tissue in hypoxic fetal guinea pig hearts. *J Soc Gynecol Investig.* 2006; 13: (7): 483–490.
61. *Mao C., Hou J., Ge J., Hu Y., Ding Y., Zhou Y. et al.* Changes of renal AT1/AT2 receptors and structures in ovine fetuses following exposure to long-term hypoxia. *Amer J Nephrol* 2010; 31: (2): 141–150. DOI: 10.1159/000259901.
62. *Shao D., Oka S., Brady C.D., Haendeler J., Eaton P., Sadoshima J.* Redox modification of cell signaling in the cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52: (3): 550–558. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.009.
63. *Droge W.* Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; (82): 47–95.
64. *Ziech D., Franco R., Pappa A.* Reactive oxygen species (ROS)–induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutation Res* 2011; (711): 167–173.
65. *Cerda S., Weitzman S.A.* Influence of oxygen radical injury on DNA methylation *Mutation Res* 1997; 386: (2): 141–152.
66. *Singhal A., Lucas A.* Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004; 363; (9421): 1642–1645.
67. *Mohn A., Chiavaroli V., Cerruto M., Blasetti A., Giannini C., Bucciarelli T., Chiarelli F.* Increased oxidative stress in prepubertal children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92; (4): 1372–1378. DOI: 10.1210/jc.2006-1344.
68. *Chiavaroli V., Giannini C., D'Adamo E.* Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics* 2009; 124: (2): 695–702.
69. *Bayhan G., Yu. Kocyigit Y., Atamer A.* Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: (1): 1–6.
70. *Atamer Y., Kocyigit Y., Yokus B.* Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; (119): 60–66.
71. *Cambone G., Comte B., Yzydorczyk C., Ntimbane T., Germain N., Lê N.L. et al.* Antenatal antioxidant prevents adult hypertension, vascular dysfunction, and microvascular rarefaction associated with in utero exposure to a low-protein diet. *Amer J Physiol* 2007; 292; 3: R1236–R1245. DOI: 10.1152/ajpregu.00227.2006.
72. *Roghair R.D., Miller F.J., Scholz T.D.* Endothelial superoxide production is altered in sheep programmed by early gestation dexamethasone exposure. *Neonatology* 2007; (93): 19–27.
73. *Herrera E.A., Verkerk M.M., Derks J.B.* Antioxidant treatment alters peripheral vascular dysfunction induced by postnatal glucocorticoid therapy in rats. *PLoS ONE* 2010; 5: e9250 –e9252.
74. *Yzydorczyk C., Comte B., Cambone G., Lavoie J.C., Germain N., Ting Shun Y. et al.* Neonatal oxygen exposure in rats leads to cardiovascular and renal alterations in adulthood. *Hypertension* 2008; 52: (5): 889–895. DOI: 10.1161/hypertensionaha.108.116251.
75. *Morton A., Rueda-Clausen C.F., Davidge S.T.* Mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in male and female, young and aged offspring born growth restricted. *Amer J Physiol* 2010; 298: (4): R930–R938.

Поступила 19.03.16

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить*

Received on 2016.03.19

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*