

вению аритмий супракардиального происхождения.

Симптоматическая терапия аритмий без нормализации их патогенетического фона (измененных метаболических, оксидативных и дефицитарных процессов) не ликвидирует патологию, она латентно продолжает латентно развиваться и может закончиться летально. Внезапная остановка сердца только по клиническому выражению внезапна, на самом деле она патогенетически обусловлена, образно говоря, она представляет собой дизрегуляторную катастрофу.

Резюме

РЕГУЛЯЦІЯ І ДІЗРЕГУЛЯЦІЯ В ЖИВИХ СИСТЕМАХ

Крижановський Г.Н.

Розглянуті теоретичні основи регуляції і дізрегуляторна в живих системах на прикладі найпоширеніших форм патології. Описаний розвиток механізмів дізрегуля-

ції в динаміці. Показано, що дізрегуляторна хвороба має свою власну патологічну систему, яка може закріплюватися патопластичними процесами і ставати хронічною.

Summary

REGULATION AND DYSREGULATION IN THE LIVING SYSTEMS

Kryzhanovsky G.N.

Theoretical bases of regulation and dysregulation in living systems on an example of the most widespread forms of pathology are considered. Development of dysregulation mechanisms in dynamics is described. It is shown, that dysregulative illness has own pathological system which can be fixed by pathoplastic processes and become a chronic by its character.

Впервые поступила в редакцию 14.11.2007 г. Рекомендована к печати на заседании ученого совета НИИ медицины транспорта (протокол № 1 от 18.01.2008 г.).

УДК618.5.53:616-084@614

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ БАЗИС ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

Резников А.Г.

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, г. Киев, dccie@mail.kar.net

Работа на транспорте нередко связана с психоэмоциональными и физическими нагрузками, которые индуцируют состояние стресса. В этих условиях вынашивание беременности сопряжено с определенными рисками. Исследования последних десятилетий продемонстрировали потенциальную опасность стресса материнского организма для развития плода, в частности, для формирования различных форм поведения, нейроэндокринной регуляции репродукции, метаболизма, иммунитета и адаптивных реакций [1, 6, 8, 11, 16]

Внутриутробный плод испытывает патогенное влияние избытка материнских кортикостероидов и других гормонов стресса, которые проникают через пла-

центу в систему кровообращения плода. Кроме того, комплекс нейрогормональных изменений, которые обнаруживаются в организме плода, позволяют характеризовать их как проявления пренатального стресса. Первоначальное описание экспериментального синдрома пренатального стресса, который развивается по достижении половой зрелости крыс в виде гомосексуального поведения у самцов («феминизация мозга») и снижения фертильности у самок, дополнено множеством других патологических симптомов, затрагивающих прежде всего нейроэндокринную регуляцию физиологических функций и системы гомеостаза.

После завершения морфогенеза

эмбриона начинается новый этап онтогенеза – развитие плода, формирование и созревание его физиологических систем. Индивидуальное развитие происходит в соответствии с генетической программой, но оно может быть модифицировано под воздействием эпигеномных факторов микроокружения дифференцирующихся клеток – гормонов, цитокинов, нейромедиаторов и т. д. Критический период высокой чувствительности нейроэндокринной системы плода человека к патогенным факторам эндогенной или экзогенной природы, которые способны перепрограммировать нормальное развитие мозга, по крайней мере, в отношении формирования половых особенностей поведения и регуляции функций половых желез (половой дифференциации мозга), приходится на 13-18-ю недели гестационного периода. В связи с очевидными трудностями ретроспективной верификации условий, в которых протекала беременность матери, через 15-20 лет после рождения ребенка, именно патофизиологический эксперимент стал основным источником сведений о патогенезе синдрома пренатального стресса.

Основной массив фактических данных по данной проблеме получен в экспериментах на крысах, матери которых подвергались ежедневным стрессорным воздействиям (одночасовые сеансы иммобилизации) в течение последнего триместра (15-21-й дни) беременности. Тем не менее, ряд клинических наблюдений подтверждают роль стресса материнского организма в отдаленных нарушениях поведения и эндокринных функций у потомства [5, 12, 18]. В частности, показано достоверное увеличение риска гомосексуального поведения у мужского потомства женщин, перенесших во время беременности продолжительные психоэмоциональные потрясения в связи пребыванием в зоне военных действий или конфликтными ситуациями социально-бытового характера [9, 10]. По данным морфологического исследования мозга мужчин-гомосексуалистов, внезапно по-

гибших по разным причинам, у многих из них размеры супрахиазматических ядер гипоталамуса и некоторых других нервных образований головного мозга, для которых характерен половой диморфизм, приближаются к таковым у здоровых женщин.

Характерные для мужского пола механизмы поведения и нейроэндокринной регуляции формируются в раннем онтогенезе под влиянием андрогенных стероидов (тестостерон и др.), вырабатываемых семенниками плода. Результатом организующего влияния андрогенов на развивающийся мозг является способность определенных структур мозга взрослого самца, ответственных за мужское половое поведение и ациклическую регуляцию секреции гонадотропинов и гормонов половых желез, реагировать на активирующее влияние тестостерона и неспособность гипоталамо-гипофизарной системы к стимуляции эстрогенами. В условиях отсутствия или недостаточности андрогенных влияний на мозг плода он формируется по генетически запрограммированному женскому типу, для которого характерны женское половое поведение и индуцированная эстрогенами яичника циклическая активность гипоталамо-гипофизарной системы. Феминизация нейроэндокринной системы взрослого самца крысы, у которого в раннем онтогенезе искусственно заблокирован процесс половой дифференциации мозга, подтверждается циклическими морфологическими изменениями во фрагментах яичников, пересаженных в периднюю камеру глаза [4].

Детальное изучение нейрохимических механизмов андрогензависимой половой дифференциации мозга позволило нам предложить следующую концептуальную схему [13]. Основными этапами этого процесса являются:

- 1) метаболическое превращение мужских половых гормонов в женские (эстрогены), которое происходит в гипоталамусе и преоптической области мозга при участии ароматазного

- ферментного комплекса;
- 2) последующее превращение эстрогенов в гидроксильированные продукты – катехолэстрогены;
 - 3) повышение концентрации и изменение оборота катехоламинов в гипоталамусе вследствие замедления метаболизма катехоламинов под влиянием катехолэстрогенов;
 - 4) совместное действие эстрогенов (катехолэстрогенов) и норадреналина в качестве гуморальных индукторов дифференциации нейробластов.

Нарушение гормонального и нейромедиаторного равновесия в организме плода в условиях пренатального стресса приводит к дезорганизации указанной последовательности нейрохимических процессов. В связи с тем, что активность ароматазы и содержание катехоламинов в гипоталамических структурах являются главными нейрохимическими детерминантами андрогензависимой дифференциации мозга, мы изучили эти показатели у пренатально стрессированных самцов и самок крыс десятидневного возраста. Исследованию подвергнуты образцы тканей тканей медиобазального гипоталамуса, к которому принадлежат аркуатные ядра, а также преоптико-переднегипоталамической области, включающей медиальные ядра преоптической области и супрахиазматические ядра гипоталамуса. Выбор преоптико-переднегипоталамической области обусловлен тем, что у самцов она является нейроэндокринным центром регуляции мужского полового поведения, а у самок – центром регуляции циклической секреции гонадотропных гормонов гипофиза, то есть центром овуляции. В медиобазальном гипоталамусе самцов и самок находится нейроэндокринный центр регуляции тонической секреции гонадотропинов.

Именно в преоптической области мозга пренатально стрессированных самцов обнаружена ранняя «феминизация» ключевых нейрохимических механизмов половой дифференциации мозга

[15]. Активность ароматазы стероидов, которая в норме выше у самцов, снижается до уровня таковой у нормальных самок, в результате чего в исследованной области мозга исчезают половые различия скорости превращения тестостерона в эстрадиол. Одновременно исчезает зависимость от половой принадлежности разница в содержании и метаболическом обороте норадреналина. Показательно также исчезновение половых различий в спектре белков мозга [2]. Интересно, что в этих же структурах мозга пренатально стрессированных животных исчезали половые различия размеров ядер нейронов за счет их уменьшения («феминизации») у самцов. Эти изменения еще более выражены у взрослого потомства. Введение глюкокортикоидных гормонов нестрессированным самкам в течение последней недели беременности воспроизводит ранние изменения нейрохимических параметров у мужского потомства, подтверждая роль повышенной секреции кортикостероидов при стрессе в патогенезе «феминизации» мозга.

Отдаленные последствия пренатального стресса для репродуктивной системы самок были значительно менее выражены, они проявлялись лишь в нарушении сроков полового созревания и некотором снижении плодовитости.

Индукцированные пренатальным стрессом изменения в аркуатном ядре медиобазального гипоталамуса выразились в умеренном снижении активности и размеров ядер нейронов ростральной части ядра, преимущественно у самок. У десятидневных пренатально стрессированных самок скорость оборота функционального пула норадреналина в медиобазальном гипоталамусе возрастает, приближаясь к величине, характерной для интактных самцов. Там же нарушается процесс превращения тестостерона в его активный метаболит – дигидротестостерон. Вероятно, эти нарушения лежат в основе уменьшения фертильного потенциала у пренатально стрессирован-

ных самок. И все же наиболее уязвимой для пренатального стресса, согласно результатам наших исследований, оказалась преоптико-переднегипоталамическая область самцов, что согласуется с феноменологией синдрома пренатального стресса.

Почему же в условиях пренатального стресса у самцов нарушается андрогензависимая половая дифференциация мозга? Причина в том, что стресс сопровождается увеличением продукции эндорфинов и других эндогенных опиоидов мозга, которые тормозят секрецию гипоталамического ЛГ-рилизинг-гормона и гонадотропных гормонов гипофиза и, как следствие, вызывают транзиторный гипогонадизм у плода. В условиях выраженного дефицита тестикулярных андрогенов программирование развития мозга по мужскому типу оказывается невозможным.

Роль опиоидов подтверждается тем, что введение бета-эндорфина нестрессированным беременным самкам на 16-18-й дни беременности вызывает у десятидневных детенышей-самцов такие же изменения нейрохимических детерминант андрогензависимой дифференциации гипоталамуса, как и пренатальный стресс, в частности, снижение ароматазной активности. Соответственно, происходит и демаскулинизация полового поведения.

Определенную роль в патогенезе нейроэндокринных нарушений у пренатально стрессированных животных (самцов и самок) играет увеличение продукции глюкокортикоидов надпочечными железами матери и плода и их прямое воздействие на незрелый мозг. У беременных крыс стресс сопровождается усилением секреции не только кортикостероидов, но и андрогенов коры надпочечных желез, преимущественно слабого андрогенного стероида – андростендиона. Воздействуя на гипоталамус плода женского пола, они нарушают его развитие, что проявляется снижением плодовитости в зрелом возрасте.

Стресс материнского организма приводит к долговременным изменениям адаптивных реакций эндокринной системы, в частности, норадренергической, вазопрессинергической и стрессреактивности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС) [6,7]. У половозрелых, пренатально стрессированных самцов снижена, а у самок умеренно повышена адренкортикальная реакция на острый стресс, что коррелирует соответственно с отсутствием или сохранением стресс-индуцированных изменений содержания норадреналина в гипоталамусе. С другой стороны, у самцов усиливается, а у самок ослабевает ответ ГГАС на введение норадреналина в третий желудочек мозга. Повышение норадренергической чувствительности гипоталамуса у самцов рассматривается нами как компенсаторная реакция на катехоламиновую недостаточность в этой структуре мозга.

В реакции ГГАС на стресс у млекопитающих большая роль отводится вазопрессинергическим нейронам паравентрикулярного и других ядер гипоталамуса, которые имеют нервные контакты с кортиколиберин-синтезирующими нейронами. Поэтому особенно показательно существенное уменьшение реакции ГГАС на интрацеребровентрикулярное введение аргинин-вазопрессина у пренатально стрессированных взрослых самцов. Это дает возможность рассматривать ослабление вазопрессинергической реакции как один из важных нейроэндокринных механизмов уменьшения стрессреактивности.

Исходя из полученных данных о гормональных медиаторах патогенного влияния материнского стресса на развивающийся мозг плода, нами совместно с д.б.н. Н.Д.Носенко, к.б.н. Л.В.Тарасенко, к.б.н. П.В.Синицыным и А.А.Лымаревой изучена возможность фармакологической профилактики синдрома пренатального стресса [14, 17].

Дексаметазоновая блокада стрессреакции ГГАС или блокада опиоидных

рецепторов налтрексоном непосредственно перед иммобилизацией беременных крыс предотвращала ранние изменения нейрохимических показателей половой дифференциации дискретных структур гипоталамуса (содержания катехоламинов в гипоталамусе, ароматазной активности и секс-диморфного распределения белков в преоптико-переднегипоталамической области). У взрослых самцов крыс сохранялись поведенческие (латентный период первой интромиссии и эякуляции, постэякуляторный рефрактерный период, количество эякуляций) и нейроэндокринные параметры, в частности, норадренергической реакции и стресс-реактивности ГГАС. У самок сохранялась реакция ГГАС на введение норадреналина в третий желудочек мозга при одновременном усилении адренортикаральной реакции на острый стресс.

Нарушения полового поведения у самцов можно предотвратить также введением тестостерона беременным крысам перед их стрессированием с целью восполнения стресс-индуцированного дефицита эндогенного тестостерона у плодов, поскольку тестостерон проникает через плацентарный барьер. Заместительная терапия тестостероном устраняет нейрохимические признаки «феминизации» преоптико-переднегипоталамической области у мужского потомства, в первую очередь, благодаря сохранению активности ароматазы, которая необходима для нормального программирования мужского полового поведения.

Приведенные данные демонстрируют принципиальную возможность фармакологической профилактики синдрома пренатального стресса. Наиболее щадящим подходом к сохранению здоровья потомства безусловно является охранительный режим во время беременности.

Литература

1. Абрамов А.В., Колесник Ю.М., Тихоновская М.А. Состояние толерантности к глюкозе у самцов, перенесших хронический пренатальный стресс // Запорож. мед. журнал. – 2004. - № 6. – С. 38-41.
2. Лимарева А.А., Носенко Н.Д., Резников О.Г. Зміни розподілу білків у дискретних структурах мозку пренатально стресованих новонароджених щурів // Буковинський мед. вісник. – 2003. - № 1-2. - с. 91-93
3. Носенко Н.Д., Резников А.Г. Пренатальный стресс и половая дифференциация моноаминергических систем головного мозга // Нейрофизиология. – 2001. - № 3. - С. 225-234.
4. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга // Киев: Наукова думка, 1982. - 252 с.
5. Резников А.Г. Патологические и клинические аспекты функциональной тератологии // Мистецтво лікування. – 2007. - № 1. – С. 10-15.
6. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мыслицкий В.Ф. // Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Изд-во «Медакадемия», 2004. – 320 с.
7. Резников А.Г., Синицин П.В., Тарасенко Л.В. Пренатально детерминированные нарушения норадренергической и вазопрессинергической реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы // Гомеостаз: Фізіологія, патологія, фармакологія і клініка. Одеса, 2005. - С. 59-62.
8. Роде В., Окава Т., Шталл Ф. и др. Изменения нейроэндокринной системы плодов крыс при остром стрессе в конце беременности / Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. Новосибирск: Наука, 1990. - с.28-40.
9. Dorner G., Geier T., Ahrens L. Prenatal stress as possible aetiogenic factor of homosexuality in human males // Endokrinologie. – 1980. – V. 75. – P. 365-368.
10. Dorner G., Schenk B., Schmiedel B.,

- Ahrens L. Stressful events in prenatal life of bi- and homosexual men // *Exper. Clin. Endocrinol.* – 1983. – V.81. – P. 83-87.
11. Nosenko N.D., Reznikov A.G. Prenatal stress and sexual differentiation of monoaminergic brain system // *Neurophysiology.* – 2001. – V. 33. – P.197-206.
 12. Phillips D.I., Jones A. Fetal programming of autonomic and HPA function: do people who were small babies have enhanced stress responses? // *J. Physiol.* - 2006. - № 572, Pt. 1. – P. 45-50.
 13. Reznikov A.G. Hormone-neurotransmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction // N.Y.: Harwood Academic Publishers, 1994. – 60 p.
 14. Reznikov, A. G., Tarasenko, L. V. Hormonal protection of gender-related peculiarities of testosterone metabolism in the brain of prenatally stressed rats / *Neuroendocr. Ltts.* – 2007. - V. 28. - (Epub ahead of print).
 15. Reznikov, A. G., Nosenko, N. D., Tarasenko, L. V., . Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain // *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*- 1999. – V. 69. – P. 109-115
 16. Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V. et al. Early and longterm neuroendocrine effects of prenatal stress in male and female rats // *Neurosci. Behav. Physiol.*. – 2001. – No 1. - P. 1-5.
 17. Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V. Opioids are responsible for neurochemical feminization of the brain in prenatally stressed male rats / *Neuroendocr. Ltts.* - 2005, V.26. – P. 35-38.
 18. Seckl J.R. Prenatal glucocorticoids and long-term programming // *Eur. J. Endocr.* – 2004. – V. 151. – P. U49-U62.

Резюме

ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ БАЗИС ПРОФІЛАКТИКИ СИНДРОМУ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ

Резніков О.Г.

У статті наведено результати досліджень з патогенезу і профілактики синдрому пренатального стресу. Стрес материнського організму порушує програмування статевої поведінки і нейроендокринних механізмів репродукції та адаптації. Представлені нейрохімічні детермінанти і гормональні медіатори патогенного впливу стресу на мозок плоду, що розвивається. Показано можливості фармакологічної профілактики цих порушень.

Summary

PATHOGENETIC BACKGROUND FOR PREVENTION OF PRENATAL STRESS SYNDROME

Reznikov A.G.

The study results on pathogenesis and prevention of prenatal stress syndrome are summarized in the article. Maternal stress impairs programming sexual behavior and neuroendocrine mechanisms of reproduction and adaptation. There are introduced neurochemical determinants and hormonal mediators of pathogenic effects of stress on developing fetal brain. A possibility of pharmacological prevention of those abnormalities has been demonstrated.

*Впервые поступила в редакцию 12.12.2007 г.
Рекомендована к печати на заседании ученого совета НИИ медицины транспорта
(протокол № 1 от 18.01.2008 г.).*