

УДК 612.64:616.43:612.65

**Л.Ю. Сергиенко**

ГУ "Институт проблем  
эндокринной патологии им. В. Я.  
Данилевского НАМН Украины",  
г. Харьков

## РАННИЙ ОНТОГЕНЕЗ - КРИТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД ДЛЯ "ПРОГРАММИРОВАНИЯ" ЭНДОКРИННЫХ И ГОРМОНАЛЬНО-ЗАВИСИМЫХ ПАТОЛОГИЙ ВО ВЗРОСЛОЙ ЖИЗНИ

**Ключевые слова:** стресс беременных, потомки, эндокринные и гормональнозависимые патологии..

**Резюме.** Сегодня доказано, что путем эпигенетического влияния факторы окружающей среды способны изменять генетически детерминированный фенотип функциональных систем человека, создавая патогенетическое основание для развития многочисленных патологий. Наиболее выразительными последствиями модификации фенотипа являются при воздействии факторов в так называемые "критические периоды" онтогенеза. Теория Дж. Баркера, обосновывающая пренатальное происхождение болезней взрослого возраста, получает все больше подтверждений. Особый интерес исследователей вызывают вопросы о последствиях влияния на плод социально-эмоционального стресса матерей на самых ранних этапах беременности. Данный обзор посвящен анализу литературы по этой проблеме.

Выдающийся украинский физиолог и геронтолог В. В. Фролькис в своих многочисленных научных трудах обосновал применение термина "онтогенез" по отношению к периоду от оплодотворения до наступления половой зрелости [1, 2]. С этой точки зрения, "ранним онтогенезом" можно считать период от оплодотворения до рождения. В свою очередь отдельные временные периоды раннего онтогенеза, исходя из морфо-функциональных характеристик организма, развивающегося *in utero*, обозначают как зародышевый, эмбриональный и плодный [3]. У представителей класса млекопитающих, к которым относится человек, продолжительность внутриутробного вынашивания детенышей, а значит и длительность отдельных периодов раннего онтогенеза разные, хотя характер тех структурно-функциональных перестроек, что происходят в развивающемся организме в течение этих периодов, практически одинаковые [3].

Отношение к раннему онтогенезу как периоду в жизни человека, от которого зависит его дальнейшее развитие и состояние здоровья, сформировалось очень давно, но до определенного времени оно имело эмпирический, научно не обоснованный характер. И хотя в большинстве развитых цивилизаций и религий существуют убеждения и предписания о необходимости защищать беременную женщину от всяческих житейских неприятностей, до недавнего времени даже в научной литературе можно было найти утверждение о том, что "плод в достаточной мере защищен материнским организмом от

действия окружающей среды" [4].

Значительный прогресс медико-биологических наук, связанный с созданием Г. Селье теории об адаптационном синдроме и стрессе [5, 6], позволил ученым тщательно и всесторонне проанализировать с точки зрения этого учения последствия тех социальных потрясений, которые пережило человечество в 20-ом столетии, и прийти к общему выводу о том, что именно с этими явлениями связан постоянный рост распространенности среди населения развитых и полуразвитых стран сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных и нейропсихических болезней, патологий иммунной системы и опорно-двигательного аппарата [7].

Понимание природы и механизмов этой связи сформировалось на основании множества эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований, указавших на то, что время проявления и степень выраженности негативных последствий стресса во многом зависит от возрастного периода, в котором произошло стрессовое воздействие. Эти заключения легли в основу концепции о существовании так называемых "критических периодов" или "окон развития", которыми считают такие временные промежутки в жизни человека, для которых характерно состояние динамической нестабильности во всех звеньях нейроэндокриноиммунной системы и резкие изменения неспецифической чувствительности к действию внешних факторов [8].

Сегодня к "критическим" относят периоды новорожденности, препубертата, пре/мено- или андропаузы. Доказано, что к таким периодам в

полной мере принадлежит также весь период внутриутробного развития, т. е. ранний онтогенез.

Показано, что именно во внутриутробном периоде организм млекопитающих наиболее чувствителен к изменениям среды, в которой он существует. При этом проявления реакции со стороны плода могут следовать не только непосредственно после изменения условий его существования, а очень часто имеются последствия, значительно отодвинутые во времени. Последнее связано с изменениями реализации генетически детерминированных программ развития функциональных систем плода, индуцированными отклонениями в среде обитания плода. Именно такие изменения в "считывании" генетических программ являются патогенетической основой развития на протяжении постнатальной жизни ребенка целого перечня патологий. При этом, если весь период развития *in utero* рассматривается как вообще "критический" относительно возможности закладки множества патологий в будущей жизни, то отдельные этапы внутриутробного развития, при которых наиболее чувствительной к действию неблагоприятных факторов оказывается та или иная функциональная система плода, обозначаются как "окна развития" для этих систем.

В литературе феномен влияния отклонений во внутренней/внешней среде плода на проявление ненаследственных патологий в постнатальной жизни получил название "пренатальное программирование хронических болезней взрослых". Соответственно, теория, которая связывает манифестацию наиболее распространенных ненаследственных болезней человека с условиями, в которых происходит развитие зародыша-эмбриона-плода *in utero*, вошла в современную медицинскую науку как "теория пренатального происхождения ненаследственных патологий функциональных систем" [9, 10].

Необходимо отметить, что начало утверждения данной теории связано с экспериментальным исследованием Levine S. [11], посвященном изучению влияния стресс-индуцированных изменений среды, в которой развивается плод, на его гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему (ГГАС). Вслед за этим в 1972-1983 г.г. Ward I. и соотр. опубликовали результаты исследований, в которых показали, что стресс беременных в конце гестации изменяет не только функционирование ГГАС, но и состояние гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы (ГПРС) плода, нарушая соотношение в уровнях гормонов и в опиоидной обеспеченности развивающегося организма [12]. Именно эти

механизмы определяет направления половой дифференциации мозговых центров самцов-потомков, в результате чего у них изменяется рисунок сексуального поведения [13].

Почти одновременно, на основании анализа результатов большого объема клинических наблюдений и сопоставления с данными экспериментов, направленных на определение влияния стресса матерей во время беременности на половое развитие и тип полового поведения у потомков, Dorner G. сделал вывод о пренатальном происхождении гомосексуальности у мужчин [14].

Указанные работы обратили внимание широкого круга исследователей на проблему связи между заболеваемостью людей во взрослом возрасте и условиями, в которых протекала беременность у их матерей.

Первые выводы относительно того, что ненаследуемые болезни могут формироваться в течение фетального развития, были сделаны в Британии на основании результатов анализа причин смертности детей с низким весом при рождении от сердечной недостаточности. Тщательное изучение материалов медицинских архивов в таких городах, как Хердфоршир, Престон и Шеффилд за 1911-1930 г.г. показало, что частота смертности от коронарной болезни среди тех, кто имел при рождении вес меньше 2,5 кг, в два раза превышала этот показатель у тех, чей показатель веса при рождении был выше указанной границы [15].

Аналогичную ассоциацию между низким весом при рождении и коронарной болезнью подтвердили ретроспективные исследования, проведенные на нескольких тысячах человек в Упсала (Швеция) [16]. В США анализ истории болезней 20 тыс. американских женщин (исследование Ассоциации американских медицинских сестер) показал двухразовую разницу в частоте развития ненаследственных болезней сердца в зависимости от веса при рождении, а в исследованиях, проведенных в южных штатах Индии, было установлено, что 18 % тех, кто весил при рождении меньше 2,5 кг, страдали от сердечной патологии, в то время, как у людей с большим весом при рождении этот показатель составлял всего 4 % [17].

В дальнейшем был сделан вывод о том, что вес тела ребенка при рождении - важный, но не достаточно информативный показатель. Дополнительную информацию дают параллельные определения длины (роста) тела ребенка, окружности головы, длины и объема туловища. Особенно прогностично значимой является

величина так называемого индекса взвешивания (ponderalindex), который определяется как отношение веса при рождении к длине тела (кг/м<sup>3</sup>) [18]. Снижение этого индекса тесно коррелирует с повышением смертности от болезней сердца.

Одновременно во многих клиниках мира было продемонстрировано наличие ассоциации между низким весом при рождении и развитием гипертензии в зрелом возрасте. При этом наибольший рост кровяного давления отмечали у людей, истощенных при рождении, но набравших избыточную массу тела во взрослой жизни [19]. При сочетании низкого индекса взвешивания с уменьшением окружности головы гипертензивный синдром проявлялся уже в возрасте 18-20 лет [20].

В Солсбери (Великобритания), Аделаиде (Австралия) и Абердене (Шотландия) выполнены исследования, установившие связь между повышением кровяного давления и уменьшением размера плаценты при нарушении питания матери или наличии у нее гипертонии [21], что приводит к нарушению кровообращения в плаценте и ограничению питания плода. Последнее манифестируется в снижении веса при рождении и развитии у ребенка в дальнейшем гипертензивного синдрома [22].

Непрямым доказательством того, что сниженный вес при рождении и гипертензия во взрослом возрасте связаны с количеством и качеством питания их матерей во время беременности, явилось обнаружение тесной корреляции между степенью гипертензии, временем ее развития у детей и материальной обеспеченностью их матерей. Указанные исследования были проведены в Африке (1991), на Ямайке (1994), в Бирмингеме (Великобритания, 1998) и в Арбендене (Шотландия, 1996).

В 1992 г. была выдвинута гипотеза об антенатальном происхождении идиопатической гипертензии у подростков, проявление которой совпадает со стартом бурного роста. Указанная гипотеза усматривает причину развития идиопатической гипертензии в нарушениях функциональных взаимоотношений в системе "гормон роста - инсулиноподобные факторы роста" у детей с низкой массой тела при рождении [23].

В частности установлено, что относительная недостаточность ИФР-1 в эмбриональном периоде обуславливает торможение синтеза эластина - протеина, который обеспечивает эластичность стенок сосудов [24, 25], в результате чего в постнатальной жизни ИФР-1-зависимая скорость синтеза эластина в кровеносных сосудах детей с низким весом при рождении отстает от их СТГ-

стимулируемого роста, что приводит к ухудшению пластичности стенок сосудов и является причиной нарушения гемодинамики в кровеносном русле таких детей, проявляясь в раннем развитии гипертензии и гипертрофии левого желудочка [26].

Существует еще один взгляд на причину развития гипертензии у лиц, рожденных с низкой массой тела, а именно - редукция количества нефронов в почках, что приводит к повышению кровяного давления в капиллярах клубочков и развитию клубочкового склероза [27].

Исследования на людях показали, что при рождении количество нефронов в почках варьирует от 300 тыс. до 1100 тыс. и больше. Снижение питания матери приводит к формированию минимального количества нефронов, что ярко проявляется в отставании скорости роста почек в течение критического для них периода - от 26-ой до 36-ой недели гестации [28]. Считается, что именно отставание увеличения детских почек относительно скорости увеличения массы тела - причина повышения кровяного давления, что и поддерживает ренальный гомеостаз.

Свой вклад в развитие гипертензии у детей матерей с ограниченным питанием, безусловно, вносит также и повышение активности симпатической нервной системы у плодов (Престонское исследование). Считается, что повышение активности симпатической нервной системы, связанное с задержкой роста *in utero*, в свою очередь приводит к чрезмерному подъему кровяного давления в дальнейшей жизни [29]. Установление повышенной активности симпатической нервной системы у людей, которые имели низкий вес при рождении, поставило вопрос о наличии у них инсулинорезистентности, что было подтверждено на обширных когортах людей разного возраста [30, 31].

Так, в соответствии с данными Health Professional Study of USA, среди мужчин, чья масса тела при рождении была меньше, чем 2,5 кг, сахарный диабет 2 типа встречается в 1,9 раза чаще, чем у тех, кто весил при рождении 3,2-3,9 кг [32]. В тех же случаях, когда пондеральный индекс был ниже 25, частота поражаемости диабетом 2 типа возрастает в 5 раз. В частности, в шведских исследованиях установлено, что наиболее выраженная резистентность к инсулину, ухудшение толерантности к глюкозе, гипертензия и повышение концентрации триацилглицеролов встречаются у тех лиц, которые имели низкий пондеральный индекс при рождении, но высокую массу тела на момент обследования.

Доказано, что инсулинорезистентность, характерная для лиц со сниженным индексом взвешивания при рождении, не зависит от этнической принадлежности, хотя способность поддерживать нормальный уровень глюкозы у представителей разных национальностей сохраняется в течение разного периода времени после рождения. Так, исследование молодых людей во Франции и в Великобритании показало, что те, у кого была внутриутробная задержка роста и низкий индекс взвешивания, имели повышенный уровень инсулина в плазме во время голодания и стандартной нагрузки глюкозой, но не демонстрировали никаких признаков метаболического синдрома [33], т. е. были способны поддерживать глюкозный гомеостаз, тогда как в Индии и на Ямайке уже 4-летние дети аналогичной группы вместе с инсулинорезистентностью имеют повышенный уровень глюкозы в крови [34]. Данные наблюдения позволили сделать вывод о том, что резистентность к инсулину является самым первым проявлением изменений в системе поддержания глюкозного гомеостаза, а все остальные патологические отклонения в этой системе - вторичны [9].

До сегодняшнего дня остается открытым вопрос, изменяется ли масса  $\beta$ -клеток в поджелудочной железе и их реакция на глюкозу у лиц с низким весом при рождении [35, 36]. В некоторых исследованиях (Мизоре, Индия) одновременно продемонстрировано наличие инсулинорезистентности и инсулиновой недостаточности у мужчин и женщин старше 45 лет, которые имели клинический сахарный диабет 2 типа. В том же случае, когда изучению подвергали молодых людей - индейцев Пима, которые имели низкий вес при рождении, выявленная инсулинорезистентность не сопровождалась дефицитом инсулиновой секреции [37].

Поэтому выглядит логичным предположение, что нарушение питания плода приводит к снижению дифференциации инсулинпродуцирующего аппарата поджелудочной железы, а его функциональное истощение в дальнейшей жизни в связи с наличием инсулинорезистентности и под влиянием повышения уровня глюкозы манифестируется со временем в виде метаболического синдрома и диабета 2 типа. При этом степень инсулиновой реакции на введение глюкозы зависит от функционального состояния  $\beta$ -клеток аппарата поджелудочной железы на момент обследования.

Детальное изучение морфотипа у детей с низким ponderальным индексом установило, что

у них имеет место снижение объема руки на середине плеча, вызванное снижением массы мышц и подкожного жира, а при физических упражнениях у таких детей глюкозо-зависимая продукция АТФ снижена [38]. На основании этих результатов, а также, принимая во внимание наличие так называемого "brain-sparing" эффекта у плода [39], т. е. первоочередной энергетической поддержки жизнедеятельности мозга плода за счет перераспределения кровоснабжения при ухудшении питания матери, и известный факт полной энергетической зависимости тканей мозга именно от глюкозы, была сформулирована гипотеза о том, что инсулинорезистентность у плодов с дефицитом поступления нутриентов является реакцией приспособления к необходимости снизить утилизацию глюкозы периферическими тканями и повысить оксидацию других субстратов [40].

Исходя из этой гипотезы, инсулинорезистентность - это проявление адаптации плода в период раннего онтогенеза, которая сохраняется на последующих этапах жизни, хотя ее клиническая манифестация в виде метаболического синдрома может произойти в разном возрасте и последнее связано с воздействием бесконечного количества факторов внутренней и внешней природы.

Рассматривая вопрос связи развития инсулинорезистентности у ребенка с питанием матери во время беременности, нужно отметить, что инсулинорезистентность программируется в поздней гестации, именно тогда, когда максимально проявляется диспропорция в росте плода и "brain-sparing" эффект проявляется наиболее выразительно. С этой точки зрения, поздняя гестация - это "окно развития", которое является критическим для появления инсулинорезистентности. В то же время гипертензивный синдром и коронарная болезнь могут быть запрограммированными на любой стадии внутриутробного развития [41].

Упомянутыми выше исследованиями в Шеффилде (Великобритания) было установлено, что новорожденные с выразительной диспропорцией между размером головы, длиной и объемом туловища имели в последующей жизни нарушения метаболизма холестерина и коагуляции крови, которые также являются важными признаками как коронарной болезни сердца, так и метаболического синдрома [42, 43].

Поскольку метаболизм холестерина, как и фибриногена, регулируется печенью, редукция окружности абдоминальной полости у новорожденного отражает нарушения много-

численных функций печени у этого ребенка в результате нарушения ее питания *in utero*. Действительно, эксперименты на животных показали, что при низкопротеиновой диете матери у плода изменяется баланс между такими печеночными энзимами как фосфоенолпируваткарбокскиназы и глюкокиназы, которые обеспечивают синтез и утилизацию глюкозы в его организме. Усиление именно синтеза глюкозы в организме плода при уменьшении ее поступления от матери обеспечивает высокую потребность мозга плода в глюкозе.

Исследование на животных также доказало, что ограничением питания ребенка после рождения нельзя достичь желаемого эффекта в регулировании указанных энзимов; это нужно делать еще до начала транскрипции генов, которые их кодируют, т. е. на самых ранних этапах индивидуального развития [44].

Таким образом, в 90-х годах прошлого столетия сформировался новый взгляд на истоки ненаследуемых хронических патологий человека, который декларирует связь таких болезней как сердечно-сосудистые, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа с условиями развития индивидуума на самых ранних этапах его существования и указывает на адаптационный характер изменений, которые происходят в организме плода при абберациях внешней и внутренней среды [44].

За время, которое прошло, объем научной информации относительно пренатального происхождения наследуемых болезней, которые наиболее тяжело поражают человеческую популяцию, значительно расширился.

Сегодня к списку заболеваний, которые связаны с "событиями" в жизни плода, принадлежат такие патологии, как кардио-васкулярная болезнь сердца, гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, нефропатии, остеопении и остеопороз, шизофрения, депрессия, рак молочной железы, синдром поликистозных яичников, репродуктивные расстройства и нарушения лактации [44, 45].

В большинстве случаев указанные заболевания сопровождаются ожирением и нарушением пищевого поведения. Такое нарушение аппетита центрального генеза как булемия, которое может привести к ожирению, тоже рассматривается в контексте связи с негативными условиями развития в фетальном периоде, одним из последствий которого является низкий уровень лептина в плазме крови новорожденных и последующее развитие лептинорезистентности, приводящей к развитию

ожирения и метаболического синдрома [46, 47]. Одновременно психогенная анорексия, последствием которой может быть кахексия и смерть от истощения, также считается эмбрионально детерминированной патологией.

Правомерность объединения таких разных по клинической симптоматике болезней в единую группу "болезней взрослого возраста эмбрионального происхождения" подтверждена большим количеством экспериментальных исследований, проведенных в течение последнего десятилетия. В этих исследованиях путем моделирования на животных аббераций внешней и внутренней среды плода на разных этапах гестации удалось установить общие закономерности и определить молекулярные механизмы негеномного программирования в эмбриональном периоде болезней, которые клинически манифестируются только в посленатальной жизни и часто на этапах, значительно удаленных во времени от даты рождения.

Именно в исследованиях на животных установлено, что нарушение материнского питания приводит не только к ограничению поступления глюкозы в организм плода, но и сопровождается значительным возрастанием концентрации глюкокортикоидов в плазме плода, что формирует очень широкий спектр негативных последствий для его тканей и функциональных систем [48]. Причиной значительного повышения уровня глюкокортикоидов в плазме плода может быть и стресс матерей разного генеза, в том числе - и социального.

Механизмом развития гиперкортизол/кортикостеронемии у плодов матерей с ограниченным питанием и со стресс-состоянием служит ингибирующее влияние избытка глюкокортикоидов матери на активность  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 - фермента плаценты и др. тканей плода, который, дезактивируя активные глюкокортикоиды, защищает плод от действия их высоких концентраций [49].

Последнее убедительно подтверждено путем применения в экспериментальных моделях дексаметазона (синтетический глюкокортикоид, который является бедным субстратом для  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы в связи с чем легко преодолевает плацентарный барьер), а также ингибитора  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы - карбеноксолон и воспроизведения ситуации стресса у беременных самок [50]. Сегодня всесторонне доказано, что пренатальный стресс, существенно влияя на ГГАС, ГГРС, ГГТС, ГАМК-эргические и опиоидные регуляторные системы в организме плода,

отвечает за развитие в последующей жизни целого спектра нейро-соматических патологий [51]. Особенно широким является спектр изменений со стороны нейро-эндокринной системы и гормональнозависимых тканей потомков при социально-эмоциональном стрессе матерей на самых ранних этапах беременности [52].

Таким образом, на сегодняшнем этапе развития медицинской науки сформировался абсолютно новый взгляд на причины и патогенетические механизмы развития многих хронических болезней. Сегодня стало понятно, что причину лавинообразного распространения эндокринных и гормональнозависимых заболеваний в современном цивилизованном обществе следует усматривать не только в изменении окружающей среды, накоплении генетической предрасположенности в генофонде популяции, но и связывать с теми "событиями", которые происходят в жизни человека в период его внутриутробного развития.

Но для глубокого осознания и восприятия связи тяжелых хронических заболеваний с условиями развития в утробе матери как со стороны медицинских работников, так и общества в целом, требуется продолжение и углубление исследований по данной проблеме.

**Литература.** 1.Фролькис, В. В. Стресс-возраст-синдром[Текст] / В. В. Фролькис // Физиол. журн. - 1991. - № 3. - С. 3-10. 2.Фролькис, В. В. Старенне, эволюция и продление жизни[Текст] / В. В. Фролькис, Х. К. Мурадян. - К. : Наукова думка, 1992. - 336 с. 3.Волкова, О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека [Текст] / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. - М.: Медицина, 1976. - 397 с. 4.Фурдуй, Ф. И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов [Текст] / Ф. И. Фурдуй. - Кишинев :Штиинца, 1986. - 240 с. 5. Селье, Г.Очерки об адаптационном синдроме [Текст] / Г. Селье. - М. : Медгиз, 1960. - 254 с. 6.Селье, Г. Концепция стресса как мы ее представляем в 1976 году [Текст] / Г. Селье // Новое о гормонах и механизмах их действия. - К. : Наукова думка, 1977. - С. 27-51. 7.World Health Organization 2005. World Health Statistics 2005 [Text]. - Geneva : World Organization, 2005. - 117 с. 8.Светлов, Т. Г.Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез [Текст] / Т. Г. Светлов // Вопросы цитологии и общей физиологии. - Л., 1960. - С. 263-274. 9. B a r k e r , D.J.P. In utero programming of chronic disease [Text] / D. J. P. Barker // Clin. Science. - 1998 - Vol. 95. - P. 115-128. 10.Fetaloriginsof adult disease: strength of effects and biological basis [Text] / D. J. P. Barker, J. G. Eriksson, T. Forson, C. Osmond // Int. J. Epidemiol.-2002. - Vol. 31. - P. 1235-1239. 11.Levine, S. Infantile experience and resistance to physiological stress [Text] / S. Levine // Science. - 1957. - Vol. 126. - P. 403-406. 12.Ward, I.L. A possible role of opiates in modifying sexual differentiation [Text] / I. L. Ward, J. M. Orth, J. Weisz // Drugs and Hormone in Brain Development. -Basel, 1983. - P. 194-200. 13.Ward, I. L. Sexual behavior: The product of perinatal and prepubertal social factors[Text] / I. L. Ward // Handbook of behavioral neurobiology. Vol. 11. Sexual differentiation. - N. Y., 1992. -P. 157-180. 14.Dorner, G. Prenatal stress as possible actiogenic factor of homosexuality in human males [Text] / G. Dorner, T. Geier, L. Ahrens // Endocrinologie. - 1980. -Vol. 75. - P. 365-368. 15.Weight in infancy and death from ischaemic heat disease [Text] / D. J. P. Barker, P. D. Winter, C. Osmond [et al.] // Lancet. - 1989. - P.

577-580. 16.Biological and social influences on mortality in a cohort of 15000 Swedes followed from birth to old age [Text] / D. A. Leon, H. Lithell, D. Vagero [et al.] // Epidemiol. Community Heth. - 1997. - Vol. 51. -P. 594. 17. Fetal growth and coronary heart disease in South India [Text] / C. E. Stein, C. H. Fall, K. Kumaran [et al.] // Lancet. - 1996. - Vol. 348. - P. 1269-1273. 18.The relation of fetal length, ponderal index and head circumference to blood pressure and the risk of hypertension in adult life / D. J. P. Barker, K. M. Godfrey, C. Osmond, A. Bull // Paediatr. Perinat. Epidemiol. - 1992. - № 6. - P. 35-44. 19.Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men [Text] / D. A. Leon, I. Koupilova, H. O. Lithell [et al.] // Brit. Med. J. - 1996. - Vol. 312. - P. 401-406. 20.The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life [Text] / D. J. P. Barker, C. Osmond, S. J. Simmonds, G. A. Wield // Brit. Med. J. - 1993. - Vol. 306. - P. 422-426. 21.Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life [Text] / D. J. P. Barker, A. R. Bull, C. Osmond, S. J. Simmonds // Brit. Med. J. - 1990. - Vol. 301. - P. 259-262. 22.Lever, A. F. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? [Text] / A. F. Lever, S. B. Harrap // J. Hypertens. - 1992. - № 10. - P. 101-120. 23. Size at birth and plasma insulin-like growth factor-1 concentrations [Text] / C. H. D. Fall, A. N. Pandit, C. M. Law [et al.] // Arch. Dis. Child. - 1995. - № 73. - P. 287-293. 24.Ferns, G. A. A. The insulin-like growth factors: their putative role in atherogenesis [Text] / G. A. A. Ferns, A. S. Motani, E. E. Anggard // Artery. - 1991. - №18. - P. 197-225. 25.Folkow, B. Structure and function of the arteries in hypertension [Text] / B. Folkow // Amer. HeartJ. - 1987. - № 114. - P. 938-947. 26.Martyn, C. N. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension [Text] / C. N. Martyn, S. E. Greenwald // Lancet. - 1997. -№ 350. - P. 953-955. 27.Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans. A histomorphometric study [Text] / R. Manolich, L. Reyes, M. Herrera [et al.] // Kidney Int. - 2000. - № 58. - P. 770-773. 28. Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian aborigines: A group at high risk for renal disease and hypertension [Text] / W. E. Hoy, M. D. Hughson, G. R. Singh [et al.] // Kidney Int. - 2006. - № 69. -P. 671-678. 29.Phillips, D. I. W. Association between low birthweight and high resting pulse in adult life: is the sympathetic nervous system involved in programming the insulin resistance syndrome? [Text] / D. I. W. Phillips, D. J. P. Barker // Diabet. Med. - 1997. - № 14. - P. 673-677. 30.Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 [Text] / C. N. Hales, D. J. P. Barker, P. M. S. Clark [et al.] // Brit. Med. J. - 1991. - № 303. - P. 1019-1022. 31.Relation of size at birth to non-insulin-dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years [Text] / H. O. Lithell, P. M. McKeigue, L. Berglund [et al.] // Brit. Med. J. - 1996. - № 312. - P. 406-410. 32.Birth weight and adult hypertension and diabetes mellitus in US men [Text] / G. C. Curhan, W. C. Willett, E. B. Rimm, M. J. Stampfer // Amer. J. Hypertens. -1996. - № 9. - P. 11A. 33. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study [Text] / J. Leger, C. Levy-Marchal, J. Bloch [et al.] // Brne. Med. J. - 1997. - № 315. -P. 341-347. 34.Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children [Text] / C. S. Yajnik, C. H. D. Fall, U. Vaidya [et al.] // Diabet. Med. - 1995. - № 12. - P. 330-336. 35. Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes [Text] / R. C. Temple, C. A. Carrington, S. D. Luzio [et al.] // Lancet. - 1989. - № 1. - P. 293-295. 36.Hales, C. N. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis [Text] / C. N. Hales, D. J. P. Barker // Diabetologia. - 1992. - № 35. - P. 595-601. 37. Evidence for insulin-resistance developing in young adults with intra-uterine growth retardation [Text] / J. Leger, C. Levy-Marchal, J. Bloch [et al.] // Diabetologia. - 1997. - Vol. 40. -P. A53. 38.A relationship between impaired fetal growth and reduced muscle glycolysis revealed by 31P magnetic resonance spectroscopy [Text] / D. J. Taylor, C. H. Thompson, G. J. Kemp [et al.] // Diabetologia. - 1995. - №38. -P. 1205-1212. 39. Rudolph, A. M. The fetal circulation and its response to stress [Text] / A. M. Rudolph // J. Dev. Physiol. - 1984. - № 6. - P. 11-19. 40. Bjorntorp, P. Insulin resistance: the consequence of a neuroendocrine

disturbance? [Text] / P. Bjorntorp // Int. J. Obesity. - 1995. - Vol. 19, Suppl. 1. - P.S6-S10. 41. Dicke, J. M. Poor obstetrical outcome. In Clinical Obstetrics [Text] / J. M. Dicke. - New York, 1987. - P. 421-439. 42. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life [Text] / D. J. P. Barker, C. N. Martyn, C. Osmond [et al.] // Brit. Med. J. - 1993. - № 307. - P. 1524-1527. 43. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life [Text] / D. J. P. Barker, T. W. Meade, C. H. D. Fall [et al.] // Brit. Med. J. - 1992. - № 304. - P. 148-152. 44. Ozanne, S. E. Fetal growth and adult diseases [Text] / S. E. Ozanne, D. Fernandez-Twin, C. N. Hales // Semin. Perinatol. - 2004. - Vol. 28, № 1. - P. 81-87. 45. Fowden, A. L. Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences [Text] / A. L. Fowden, D. A. Giussani, A. L. Forhead // Physiology. - 2006. - Vol. 21, № 1. - P. 29-37. 46. Kratzsch, J. Leptin and pregnancy outcome [Text] / J. Kratzsch, M. Hockel, W. Kiess // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol. 12, № 6. - P. 501-505. 47. The Role of Leptin during Early Life in Imprinting Later Metabolic Responses [Text] / M. H. Vickers, S. O. Krechowec, P. D. Gluckman, B. H. Breier // Leptin and Leptin Antagonists, ed. A. Gertler. - Auckland: Landes Bioscience, 2009. - P. 141-161. 48. Maternal undernutrition during early to mid-gestation programs tissue-specific alterations in the expression of the glucocorticoid receptor, 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms, and type 1 angiotensin II receptor in neonatal sheep [Text] / C. B. Whorwood, K. M. Firth, H. Budge, M. E. Symonds // Endocrinology. - 2001. - Vol. 142, № 7. - P. 2854-2864. 49. Seckl, J. R. Glucocorticoid programming of the fetus: adult phenotypes and molecular mechanisms [Text] / J. R. Seckl // Molec. Cell Endocrinol. - 2001. - Vol. 185, № 1-2. - P. 61-71. 50. Носенко, Н. Д. Роль глюкокортикоїдів материнського походження у розвитку синдрому пренатального стресу [Текст] / Н. Д. Носенко // Ендокринологія. - 2001. - Т. 6. - С. 214. 51. Пренатальний стрес і нейроендокринна патологія [Текст] / А. Г. Резников, В. П. Пишак, Н. Д. Носенко [и др.] - Черновці: Медакадемія, 2004. - 318 с. 52. Сергієнко, Л. Ю. Соціально-емоційний стрес матерів на ранніх етапах вагітності як причина ендокринопатій та порушень у гормонально залежних системах нащадків (експериментальне дослідження) [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.14 / Сергієнко Лоріана Юріївна ; ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України". - . X., 2013. - 42 с.

## РАННИЙ ОНТОГЕНЕЗ - КРИТИЧНИЙ ПЕРІОД ДЛЯ «ПРОГРАМУВАННЯ» ЕНДОКРИННИХ І ГОРМОНАЛЬНИХ-ЗАЛЕЖНОЇ ПАТОЛОГІЙ В ДОРΟΣЛОМУ ЖИТТІ

*Л.Ю. Сергієнко*

**Резюме.** Сьогодні доведено, що шляхом епігенетичного впливу чинники навколишнього середовища здатні змінювати генетично детермінований фенотип функціональних систем людини, створюючи патогенетичне підґрунтя для розвитку численних патологій. Найбільш виразними є наслідки модифікації фенотипу при дії чинників в так звані "критичні періоди" онтогенезу. Теорія Дж.Баркера, що обґрунтовує пренатальне походження хвороб дорослого віку, отримує все більше підтверджень. Особливу зацікавленість дослідників викликають питання про наслідки впливу на плід соціально-емоційного стресу матерів на самих ранніх етапах вагітності. Даний огляд присвячено аналізу літератури з цієї проблеми.

**Ключові слова:** стрес вагітних, нащадки, ендокринні та гормонально залежні патології.

## EARLY ONTOGENY - CRITICAL FOR PERIOD FOR "PROGRAMMING" ENDOCRINE AND HARMONIC DEPENDENT PATHOLOGIES IN ADULT LIFE

*L. Yu. Sergienko*

**Abstract.** Nowadays it has been proved that environmental factors can change genetically determined phenotype of human functional systems by epigenetic influence, creating a pathogenetic basis for the development of numerous pathologies. Particularly striking these changes are taking place under the influence of factors in the so-called "critical periods" of ontogenesis. J. Barker's theory that justifies the prenatal origin of adulthood diseases gets more evidences. The effects of mothers' socio-emotional stress on the fetus in the earliest stages of pregnancy have particular interest to researchers. This review is devoted to the analysis of the literature as to this problem.

**Key words:** stress of pregnant, offspring, endocrine and hormone-dependent pathologies.

## SE "V. Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problem of NAMS of Ukraine", Kharkov

*Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №3 (49). - P. 224-230.*

*Надійшла до редакції 01.08.2014*

*Рецензент – проф. С.С. Ткачук*

*© Л.Ю. Сергієнко, 2014*