

# Стрес-програмування плода

**С.І. Жук, О.Д. Щуревська**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Чисельні сучасні дослідження доводять важливу роль внутрішньоутробного періоду у формуванні ожиріння, гіпертензії і порушення толерантності до вуглеводів у дорослому віці. У статті наведені дані літератури і власні результати щодо гормональних і епігенетичних механізмів формування патологічних станів. Описано антенатальні і постнатальні маркери внутрішньоутробного програмування.

**Ключові слова:** стрес, вагітність, програмування плода, мікро-РНК, метаболічний синдром.

XXI сторіччя є часом змін старих аксіом, зокрема аксіоми про обов'язкову реалізацію спадкової схильності у виникненні тих чи інших хвороб, особливо під дією несприятливих факторів навколишнього середовища. Численні епідеміологічні дослідження повертають основний вектор уваги вчених на внутрішньоутробний період розвитку людини як час, коли відбувається програмування всієї майбутньої патології у подальшому житті індивіда. У роботах Д. Баркера більше 30 років тому введено поняття «внутрішньоутробне програмування плода» (ВУПП), яке встановлює взаємозв'язок між низькою масою тіла при народженні і подальшим ризиком розвитку в дорослому віці гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2-го типу, а також патології серцево-судинної системи. Проте на сьогоднішній день коло цих захворювань значно ширше і включає цілу низку патологічних станів, у тому числі поведінкові і психічні розлади (таблиця).

Серед причин, що порушують стан матері і безпосередньо чи опосередковано впливають на майбутню дитину, чільне місце належить стресовим факторам, які у зв'язку з цим отримали назву епідемії XXI сторіччя. Багато робіт доводять взаємозв'язок між стресами, які перенесла жінка під час вагітності, станом її внутрішньоутробного плода, новонародженого і майбутнім здоров'ям її дитини [1].

До короткотривалих і віддалених ефектів перенесеного стресу на внутрішньоутробний плід належать: зміна серцево-судинної реактивності, народження з низькою масою тіла внаслідок передчасних пологів, затримка внутрішньоутробного розвитку, низька оцінка за шкалою Апгар і ін.

Установлено, що індивідуальна варіабельність маси тіла новонародженого плода на 20% зумовлена його власним геномом, на 18% – безпосередньою дією геному ма-

тері і на 62% – внутрішньоутробним середовищем плода. Тобто генетично зумовлена швидкість росту значною мірою лімітується зовнішніми факторами і більше залежить від стану організму вагітної і значно менше – від спадковості [5].

Ріст плода є досить пластичним, тому основним ефектом антенатального впливу є сповільнення швидкості його росту, що сприяє виживанню за рахунок зменшення швидкості метаболізму і утилізації харчових субстратів. Сповільнення росту плода супроводжується перерозподілом кровотоку, в результаті чого переважне кровопостачання отримують ті органи і системи, які мають критичне значення для підтримання життєдіяльності, перш за все головний мозок. Завдяки цьому життєво важливі органи отримують «зекономлені» на їхню користь поживні речовини за рахунок тканин печінки, нирок, підшлункової залози і перш за все скелетних м'язів. Це належить до короткотривалих ефектів, але надалі змінюється експресія генів клітин плода, які відповідають за цілісність його органів і тканин, програмуючи патологію.

У людини більшість клітинного матеріалу формується антенатально, а саме: протягом 1–2 міс ембріонального розвитку проходить процес інтенсивного диференціювання при відносно невисокій швидкості росту; у фетальний період швидкість росту досягає максимальних значень за рахунок клітинного ділення; у пізні терміни і після народження швидкість росту знижується. Оскільки періоди максимальної проліферативної активності клітин різних органів і тканин суттєво відрізняються, точно визначити часові інтервали всіх чутливих періодів внутрішньоутробного розвитку для певних органів і систем неможливо, тому спрогнозувати вплив материнського стресу залежно від терміну вагітності на сьогодні досить важко.

Зниження швидкості росту плода і зменшення використання ним нутрієнтів належать до так званої стратегії внутрішньоутробного виживання, яка включає в себе також прискорення дозрівання або завершення вагітності спонтанним викиднем чи передчасними пологами у відповідь на перенесений стрес.

Ріст плода є досить примітивним орієнтиром, оскільки лише приблизно відображає взаємодію багатьох факторів. Більше того, показано, що є певні періоди часу, коли дія несприятливих факторів на плід не впливає на масу тіла при

## Хвороби у дорослих, які є наслідком внутрішньоутробного програмування плода (Fouden A.L. et al., 2006) [4]

Система	Захворювання
Серцево-судинна	Гіпертензія, інсульт, атеросклероз, розлади коагуляції, прееклампсія
Репродуктивна	СПКЯ, раннє менархе, рання менопауза
Дихальна	Астма, хронічні обструктивні захворювання легень
Ендокринна	Гіперкортицизм, гіпертиреозидизм
Нервова	Неврологічні захворювання, деменція
Кісткова	Остеопороз
Імунна	Туберкульоз
Метаболічна	Порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, дисліпідемія, цукровий діабет 2-го типу

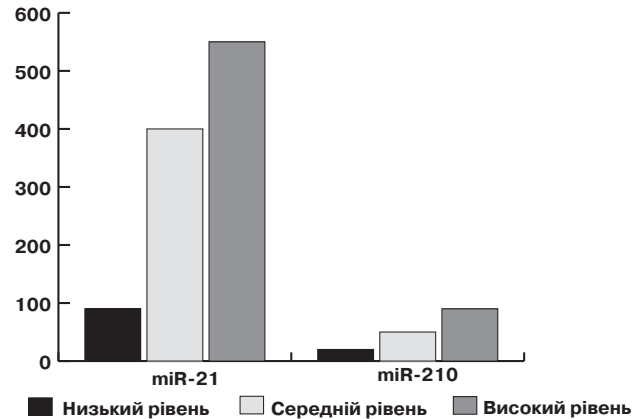
народженні дитини, проте впливає на її стан [6]. Але все це також визначає стан матері по відношенню до плода.

Природа стресу, який діє на жінку, може бути різною, проте основним є його ефект – несприятлива дія на плід внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи з підвищенням рівня глюкокортикоїдів (ГК). Саме ГК, зокрема кортизолу, найчастіше приписують негативну дію на плід. Навіть під час фізіологічної вагітності рівень даного гормону може підвищуватись у кілька разів як варіант норми, проте в роботах С. Monder та співавторів доведено, що материнські ГК не проникають через плаценту [7]. Спрацьовують механізми захисту у формі 11 $\beta$ -стероїддегідрогенази, яка перетворює кортизол в неактивний кортизон. Але надмірний за силою чи тривалістю стрес призводить до дисрегуляції у цій системі і збільшення синтезу плацентарного кортикотропін-рилізінг-гормону, який, як відомо, діє на ембріональні осі регуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи, стимулює біосинтез адренкортикотропного гормону і наднирковозалозних стероїдів у плода. ГК виступають регуляторами функціонального дозрівання тканин та адаптації плода до умов існування як *in utero*, так і після народження. У дослідженнях, проведених в Австралії та Великій Британії, був простежений взаємозв'язок маси тіла при народженні з рівнем кортизолу в плазмі крові [8]. Було продемонстровано, що народження з низькою масою тіла пов'язане з підвищенням рівня кортизолу плазми натще у жителів усіх обраних регіонів. Статистичний аналіз продемонстрував зниження рівня кортизолу на 23,9 нмоль/л на кожний кілограм збільшення маси тіла при народженні.

Адаптаційна роль ГК, як і інших стероїдів, пов'язана з тим, що для них притаманні пролонговані організувальні ефекти, тобто здатність зумовлювати під час критичних періодів розвитку такі внутрішні зміни у таргетних клітинах, тканинах, органах та системах, що практично не піддаються дії подальших маніпуляцій з цими гормонами. Тому на сьогодні вважається, що серед гормонів, які контролюють розвиток плода, ГК є найбільш значущими для програмування *in utero* фенотипових ознак організму до та після його народження [7]. У багатьох дослідженнях засвідчено, що підвищений пренатальний рівень ГК призводить до більш високої, ніж у нормі, базальної секреції ГК й зниженої секреції у відповідь на стрес навіть у постнатальний період, наприклад у дітей жінок, які пережили атаку на Всесвітній торговельний центр у США 11 вересня 2001 року [10].

Раніше було прийнято вважати, що за міжклітинні інформаційні зв'язки відповідають гормони, і більшість робіт з дослідження стресорного впливу на плід присвячені рівню гормонів кори надниркових залоз матері і новонароджених. Проте Джеймс Рогман і Ренді Шекман встановили, що клітини адресують одна одній везикули, які містять генетичну інформацію у формі мікро-РНК. Ці молекули, не впливаючи на послідовність генів у молекулі ДНК, змінюють активність її певних ділянок, зумовлюючи епігенетичну модифікацію (метилування чи відсутність метилування певних ділянок геному), що впливає на експресію генів, які можуть мати транзиторний чи постійний характер. Тобто за рахунок зміни експресії генів на молекулярному рівні відбувається пошкодження майбутніх фізіологічних процесів. Вони є «другим кодом» геному і забезпечують гетероморфність тканин організму. Епігенетичні фактори можуть включати або виключати ті чи інші гени, визначаючи роботу певного пулу генів, у тому числі генів, які відповідають за хвороби.

Усе це призводить до стабільних тривалих змін генної транскрипції, змін процесів, які контролюють метаболічну і гомеостатичну здатність у плода і в подальшому дорослого. Виникає так зване епігенетичне репрограмування.



Вміст miR-21, miR-210 у вагітних залежно від рівня стресу

На сьогоднішній день описані, виділені і доступні для дослідження близько 5000 мікро-РНК [11]. Мікро-РНК (miRNA) – малі некодувальні молекули РНК довжиною приблизно 22 (18–24) нуклеотиди. Вони регулюють практично всі процеси життєдіяльності – від запліднення до росту і розвитку, старіння і загибелі, розвиток як патології, так і реакцій адаптації, у тому числі і при стресі, за рахунок експресії клітинних генів на посттранскрипційному рівні шляхом супресії трансляції білоккодувальних генів. Кожна окрема з них регулює окремі каскади генів, активуючи експресію одних і пригнічуючи експресію інших.

Циркулюючі мікро-РНК є новим генетичним матеріалом, який можна виділити як з крові матері, так і новонародженого, тому вони мають надзвичайно величезний потенціал для неінвазивної пренатальної діагностики стану плода і подальшої його патології. Наприклад, за допомогою визначення рівня miR-21, miR-1301 можна спрогнозувати народження дитини із ЗВУР, miR-9 може бути маркером розвитку шизофренії у майбутньому ще під час вагітності та ін.

Згідно з результатами наших досліджень неспецифічних механізмів фетального програмування [12] було виявлено збільшення вмісту мікро-РНК 210 і 21 у вагітних залежно від рівня стресу (малюнок).

MiR-21 і 210 належать до циркулюючих плацентарних мікро-РНК, які модулюють адаптаційні механізми гострої периферійної ішемії, регулюють оксидативний стрес, ангіогенез, репарацію ДНК і ін. Тобто зростання їхнього вмісту залежно від рівня стресу у вагітній корелює з рівнем гіпоксії плаценти, розладами її функціональної активності, що в результаті веде до порушення стану внутрішньоутробного плода і ЗВУР.

Стан здоров'я батьків, образ їхнього життя і харчування, вплив на них зовнішніх агресивних факторів визначає стан здоров'я двох майбутніх поколінь, оскільки репродуктивні клітини майбутньої дитини формуються ще під час внутрішньоутробного періоду, і саме вони визначають, якими будуть нащадки цього ще ненародженого немовляти. Дана концепція «крихкого плода» була запропонована ще у 1992 році Ховардом Берном, але більш ніж через 20 років сучасні дослідження мікро-РНК доводять їхню роль у трансгенераційній епігенетичній передачі спадкової інформації наступним поколінням при стресі у батьків [13]. Тобто вплив пренатального стресу не обмежується виключно даною вагітністю, а його наслідки можуть передаватися трьома поколіннями [2].

У програмуванні майбутньої патології плода практично завжди вся увага приділяється матері, яка виношує дитину. Проте Ali B. Rodgers та співавтори (2013) показали на тваринних моделях, що за допомогою спермальних мікро-РНК

(miR-193, miR-204, miR-29c, miR-30a, miR-30c, miR-32, miR-375, miR-532-3p) може передаватися епігенетичне перепрограмування перенесеного стресу батька, зумовлюючи ризик психоневрологічних розладів у потомства [14]. Це пояснює описані в літературі випадки підвищення частоти депресії і самогубств у дітей ветеранів В'єтнамської війни.

Епігенетичне моделювання пояснює не тільки функціональні чи органічні розлади органів і систем внаслідок внутрішньоутробного програмування, а й поведінкові порушення, які виникають у потомства.

Останні дослідження на гризунах експресії генів і метилювання ДНК-профілів у відповідь на вплив пренатального стресу виявили, що сприйнятливість до ожиріння пренатально стресованих тварин пов'язана з транскриптомними і епігенетичними змінами в гіпоталамусі (ділянка мозку, яка приймає участь в регуляції апетиту і споживання їжі) [15]. Стрес може впливати як на вибір продуктів харчування, так і харчову поведінку людини. Проблема недостатності внутрішньоутробного харчування асоціюється з програмуванням апетиту у дітей в постнатальний період – такі діти схильні до гіперфагії і швидкого збільшення маси тіла. N. Stettler, V.A. Stallings та співавтори (2005) встановили, що збільшення маси тіла новонародженого протягом 1-го тижня життя більше 100 г є швидким і асоціюється з високим ризиком метаболічного синдрому [16].

ВУПП знаходиться на межі багатьох спеціальностей і вимагає ранньої діагностики і прогнозування майбутньої патології, починаючи з внутрішньоутробного періоду і протягом раннього дитинства. Це має важливе значення для практичного лікаря.

Описані пренатальні ознаки і методи діагностики ВУПП (Логачев М.Ф., Ширяєва Т.Ю., 2010) [3]: ультразвукове дослідження, що дозволяє оцінити розміри внутрішньоматкових структур, у тому числі і плода, – біпаріетальний розмір голівки, визначення співвідношення обводу голівки до обводу живота, співвідношення загального внутрішньоматкового об'єму, об'єму амніотичної рідини, визначення розміру мозочка; церебральна доплерометрія; гормональні методи дослідження, такі, як визначення естріолу в сечі і крові вагітної, плацентарного лактогену, тест з навантаженням дегідроепіандростероном; біоелектричний моніторинг стану життєдіяльності плода; дослідження амніотичної рідини з визначенням

співвідношення лецитин–сфінгомелін, фосфатидилглицеролу, С-пептиду, соматомединів, пролактину, α-фетопротеїну, катехоламінів, ферментів плаценти; перспективним є кордоцентез із визначенням концентративного індексу плода (співвідношення вмісту амінокислот).

До маркерів внутрішньоутробно програмованої патології у дитинстві (враховується динаміка показників) належать: порушення співвідношення розмірів внутрішніх органів та розмірів тіла (печінка, нирки); зміна специфічних місць відкладення жиру; динаміка біометричних показників дитини в перші 5 років життя (наздоганяюче зростання); порушення співвідношення ліпопротеїдів низької і високої щільності; зміна амінокислотного спектра плазми крові; інсулінорезистентність; зміна варіабельності серцевого ритму і артеріального тиску у відповідь на проведення ортостатичних проб; підвищення концентрації сечової кислоти в плазмі крові; ЕхоКГ-маркери сполучнотканинної дисплазії (пролапс, додаткові хорди); зміна активності ренін-ангіотензинової системи.

Цікавим є дослідження мікро-РНК в якості маркерів прогнозування стану здоров'я і майбутніх хвороб, як у внутрішньоутробний період, так і постнатально. Але це дослідження, на жаль, знаходиться ще далеко від практичної медицини, досить дорогі і потребує спеціальної апаратури. Хоча в усьому світі сучасні дослідження ведуться саме в даному напрямку, оскільки епігенетична адаптація дійсно є ключовим механізмом програмування довголіття і певні цілеспрямовані втручання протягом чутливих стадій раннього розвитку могли б дозволити досягати оптимального балансу активації/репресії різних генів (включати чи виключати їх за допомогою мікро-РНК) і лікувати в подальшій перспективі запрограмовану патологію, в тому числі і рак.

Отже, стрес матері під час вагітності може спричинити несприятливе завершення вагітності і подальше програмування метаболічних, поведінкових і психічних розладів у дитини в майбутньому завдяки епігенетичним змінам. Тому основна увага щодо попередження їхнього виникнення повинна бути спрямована саме на жінок репродуктивного віку на прекоцепційному і концепційному етапі, з виділенням груп ризику, проведенням профілактичної і корекційної роботи з ними, розробленням діагностичних критеріїв стрес-реактивності, а також обов'язковим оцінюванням і контролем стану плода і новонародженого.

### Стресс-программирование плода С.И. Жук, О.Д. Щуревская

Многочисленные современные исследования доказывают важную роль внутриутробного периода для плода в формировании ожирения, гипертензии и нарушении толерантности к углеводам во взрослом возрасте. В статье приведены данные литературы и собственные данные относительно гормональных и эпигенетических механизмов формирования указанных патологических состояний. Описано антенатальные и постнатальные маркеры внутриутробного программирования.

**Ключевые слова:** стресс, беременность, программирование плода, микро-РНК, метаболический синдром.

### Fetal stress-programming. S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska

Numerous recent studies demonstrate the important role of the prenatal period in the formation of obesity, hypertension and carbohydrate tolerance impairment in adulthood. The article presents the literature and our own data on the hormonal and epigenetic mechanisms of this diseases. Antenatal and postnatal markers of intrauterine programming were described.

**Key words:** stress, pregnancy, fetal programming, miRNA, metabolic syndrome.

### Сведения об авторах

**Жук Светлана Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: fetalmedic@ukr.net

**Щуревская Оксана Дмитриевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: oxanalikar@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сергієнко Л.Ю. Аберації гормональної забезпеченості плода – причина ендокринних та гормональнозалежних хвороб у дорослому віці: проблеми ендокринної патології / Сергієнко Л.Ю. // Медичний науково-практичний журнал. – 2009. – № 4. – С. 42–56.
2. Радзинский В.Е. Врожденная профилактика пороков развития / Радзинский В.Е. – Москва: Status Praesens, 2015. – 16 с.
3. Логачев М.Ф. Синдром пренатальной задержки роста и внутриутробное программирование его отдаленных гормонально-метаболических последствий / Логачев М.Ф., Ширяева Т.Ю. // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 6. – С. 32–40.
4. Fowden A.L. Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences / Fowden A.L., Giussani D.A., Forhead A.J. // Physiology. – 2006. – № 1. – P. 29–37.
5. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? / Phillips D.J.W., Barker D.J., Fall C.H.D та ін.] // J.Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – № 83. – P. 757–760.
6. Oliver M.N. Time use in clinical encounters: are African-American patients treated differently? / Oliver M.N., Brier B.N. // Journal of the National Medical Association. – 2002. – № 10. – P. 380–383.
7. Monder C. Corticosteroid 11 beta-dehydrogenase of rat tissues: immunological studies / Monder C, Lakshmi V. // Endocrinology. – 1990. – № 5. – P. 2435–2443.
8. Cord blood leptin levels: relationship to body weight, body mass index, sex and insulin and cortisol levels of maternal-newborn pairs at delivery / Kirel B, Tekin N, Tekin B та ін.] // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2000. – № 1. – P. 71–77.
9. Bertram C.E. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids / Bertram C.E, Hanson M.A. // Reproduction. – 2002. – № 124. – P. 459–467.
10. Transgenerational Effects of Posttraumatic Stress Disorder in Babies of Mothers Exposed to the World Trade Center Attacks during Pregnancy / Yehuda R, Engel S.M, Brand S.R. та ін.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – №7. – P. 4115–4118.
11. <http://www.mirbase.org/index.shtml>
12. Zhuk S.I. MicroRNA 210, 21 – modern stress marker in pregnant. / Zhuk S.I, Schurevskaya O.D. // Пендутивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – № 5. – P. 615–622.
13. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice / Gapp K, Jawaid A., Sarkies P et al.] // Nat Neurosci. – 2014. – № 5. – P. 667–669.
14. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation / Rodgers A.B., Morgan C.P., Bronson S.L та ін.] // J Neurosci. – 2013. – № 21. – P. 9003–9012.
15. Prenatal stress increases the obesogenic effects of a high-fat-sucrose diet in adult rats in a sex-specific manner / Paternain L, de la Garza A.L, Batle M.A та ін.] // Stress. – 2013. – № 2. – P. 220–232.
16. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula / Stettler N, Stallings V.A, Troxel A.B та ін.] // Circulation. – 2005. – № 15. – P. 1897–1903.

Статья поступила в редакцию 23.12.16

## ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

*Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця*

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID - це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їхньої дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

У реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password2 (Пароль)», «Confirm password».

У перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Не можна створювати нового профілю з тією самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong», приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до

персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.