

А.Г. Резников

## Эпигенетическая природа функционального тератогенеза

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, отдел эндокринологии репродукции и адаптации, г. Киев

**Ключевые слова:** онтогенез • нейроэндокринология • патология

За последние десятилетия в медицине и биологии накопилось огромное количество фактов, свидетельствующих о возможности изменения в раннем онтогенезе генетической программы индивидуального развития организма под влиянием факторов внешней и внутренней среды. Кроме традиционно изучаемых процессов мутагенеза и хромосомных перестроек и повреждений, в поле зрения исследователей находятся механизмы эпигенетического изменения и, в ряде случаев, наследования новых фенотипических признаков.

В соответствии с современными представлениями биологической науки о механизмах эпигенетической модификации и эпигенетического наследования, предполагается, что вероятными механизмами описанных выше феноменов является изменение свойств ядерного хроматина (ацетилирование, метилирование гистонов и создание доступной конформации хроматина), метилирование ДНК, аллельная эксклюзия. На основе этих механизмов возникает эпигенетическая реструктуризация и реконструкция генома, например, во время стресса (McClintock, 1984).

Этиологическими факторами патологического эпигенеза являются эндогенные регуляторы – гормоны, цитокины, метаболиты, нейромедиаторы, а также внешние факторы – стресс, гормональные, психо-, нейротропные и другие лекарственные средства, никотин, алкоголь и т.д. Они осуществляют импринтинг экспрессии генов, кодирующих синтез и метаболизм белков, гормонов, ферментов, рецепторов физиологически активных веществ. В результате возникают долговременные изменения физиологических функций и обмена веществ, например, нарушения поведения, эмоционального состояния, иммунной системы, метаболизма ксенобиотиков, нейроэндокринной регуляции репродуктивных функций и реакции организма на стрессовые воздействия. Изучение врожденной функциональной патологии, обусловленной влиянием эпигенетических модуляторов, составляет предмет функциональной тератологии – нового направления в патофизиологии и биологии индивидуального развития (Г.Дорнер, А.Резников, Р.Горски, С.Мэттьюс и др.).

На протяжении ряда лет наш исследовательский коллектив изучает в экспериментах на животных (крысах) этиологию и патогенез таких проявлений функциональной тератологии, как нарушения микро-

структуры нейронов, нейрохимических характеристик и физиологических функций мозга, включая половое поведение, нейроэндокринную регуляцию полового развития и репродуктивных функций, содержание белков и метаболизм стероидов в дискретных структурах мозга (преоптико-переднегипоталамическая область, медиобазальный гипоталамус, гиппокамп), состояние нейромедиаторных систем гипоталамуса и гиппокампа (норадреналин, дофамин, ГАМК и ее рецепторы), норадренергическая, вазопрессинергическая и стресс-реактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС). В качестве агентов воздействия применялись половые и надпочечниковые стероиды, катехолэстрогены, опиоиды, стрессирование плодов *in utero*, блокаторы кальциевых каналов, синтеза катехоламинов, серотонина и эстрогенов. Показана зависимость последствий таких ранних воздействий на плод и новорожденный организм от половой принадлежности, что свидетельствует о нарушениях половой дифференциации мозга применительно не только к репродуктивной системе, но и к ГГАС. Экспериментально доказана роль эстрогенов и катехолэстрогенов в реализации повреждающего влияния андрогенных стероидов на половую дифференциацию гипоталамуса самок, роль кальциевой сигнализации в программировании андрогенами стресс-реактивности ГГАС у самок, также участие ароматазы стероидов и катехоламинов мозга, эндогенных кортикостероидов и опиоидов в качестве посредников патогенного влияния пренатального стресса на функции ГГАС и формирование полового поведения у самцов. Изучены различные аспекты дородовой охраны здоровья плода и безопасности лекарственных средств в свете функциональной тератологии. Разработаны и утверждены Государственным фармакологическим центром МЗ Украины методические рекомендации по доклиническому изучению безопасности лекарственных средств, предлагаемых для применения во время беременности.

Основные положения функциональной тератологии, установленные в экспериментальных исследованиях, подтверждаются результатами клинических наблюдений о связи эндокринного бесплодия, аномалий полового поведения, тревожно-депрессивных состояний с патогенными воздействиями на внутриутробный плод.