

2. Збірник наказів та розпоряджень Міністерства освіти УРСР. – 1950. – №1. – С. 12.
3. Еременко И.Г. Развитие теории и практики дефектологии в Украинской ССР / И.Г. Еременко // Дефектология. – 1984. – № 1. – С. 8-13.
4. Центральний Державний архів вищих органів влади України. – Ф. 166, оп. 15.
5. Ярмаченко М.Д. Історія сурдопедагогіки / М.Д. Ярмаченко. – К.: Вища школа, 1975. – 423 с.

It was researched the historical way of functioning of the theory and practice of postgraduate education of defectology staff in Ukraine in 1950-1990s, found characteristic tendencies of their development.

**Keywords:** trends, theory and practice, postgraduate education, defectology staff.

*Отримано 23.2.2012*

УДК 372.21+371.911+371.9

*Т.В. Дегтяренко*

### **РОЛЬ ЕПГЕНОМНИХ ФАКТОРІВ В ПАТОГЕНЕЗІ ПРЕНАТАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СИСТЕМ МОЗКУ**

В роботі висвітлена провідна роль нейрогуморальних і аутоімунних механізмів в патогенезі пренатального ураження мозку, а саме: значення ембріотоксичних антитіл матері до нейроспецифічних антигенів мозку плоду; вплив інфекційних чинників, які ініціюють дисморфогенез нервової системи в ранньому онтогенезі; значення пренатального стресу, як фактора ранньої модифікації нейро-імунно-ендокринної регуляції нейроонтогенезу.

**Ключові слова:** нейрогуморальні, аутоімунні механізми, патогенез пренатального ураження мозку.

В работе освещена ведущая роль нейрогуморальных и аутоиммунных механизмов в патогенезе пренатального поражения мозга, а именно: значение эмбриотоксических антител матери нейроспецифических антигенов мозга плода, влияние инфекционных факторов, которые инициируют дисморфогенез нервной системы в раннем онтогенезе, значение пренатального стресса, как фактора ранней модификации нейро-иммуно-эндокринной регуляции нейроонтогенеза.

**Ключевые слова:** нейрогуморальные, аутоиммунные механизмы, патогенез пренатального поражения мозга.

Клінічні форми різних видів вродженої патології ЦНС пов'язані з порушеннями диференціювання нейробластів і дефектами морфогенезу премордіальної нервової системи ще у внутрішньоутробному періоді. Безпосередні причини і механізми, що приводять до дисморфогенезу нервової трубки, структурним і функціональним дефектів ЦНС і до теперішнього часу залишаються недостатньо зрозумілими. Незважаючи на те, що цілий ряд клінічних проявів розвитку ЦНС безсумнівно залежать від генетичних мутацій і хромосомних аберацій, встановлено, що більшість дефектів розвитку нейроструктур мозку визначаються епігенетичними факторами, які призводять до патологічних змін в організмі вагітної жінки і таким чином, впливають на розвиток нервової системи ембріона і формування систем мозку плода.

В останні роки встановлено, що нейро-імунно-ендокринні порушення в організмі майбутньої матері мають першорядний вплив на морфогенез плода (формування його біологічних систем і органів) і виявлена пряма залежність розвитку патології нервової системи дитини від порушень в основних гомеостатичних системах матері (нервової, імунної, ендокринної під час вагітності). Так званий "материнський ефект", як ведучий епігенетичний механізм відіграє істотну роль в ранньому ембріогенезі і його значний вплив поширюється не тільки на плодовий період розвитку, а й на ранній період постнатального онтогенезу [1].

Значна питома вага в структурі вродженої патології ЦНС належить тим вадам розвитку, які обумовлені негативним впливом на організм вагітної жінки тератогенних, ембріотоксичних і фетотоксичних чинників (токсини, ендокринні та імунотропні "руйнівники" природного і техногенного походження, фармакологічні препарати, іонізуюча радіація, наркотичні та нейротропні засоби).

Метою статті є визначення ролі нейрогуморальних і аутоімунних механізмів в патогенезі пренатального ураження мозку.

В даній роботі буде розглянуто такі питання:

1. Значення ембріотоксичних антитіл матері в розвитку патології нервової системи ембріону та плоду.

2. Роль нейрогуморальних дисфункцій та інфекційних чинників в розвитку дисморфогенезу нервової системи в ранньому онтогенезі.

3. Пренатальний стрес як провідний патогенетичний чинник ураження психофункціональних систем мозку плоду.

Відомо, що материнські ембріональні ембріотропні антитіла (e-ETA), які продукуються в організмі вагітної жінки, є важливим компонентом системи імунорегуляції ембріо і фетогенезу, тому підтримка певних (фізіологічних) рівнів їх продукції є умовою нормального розвитку та формування органів і тканин плода, в тому числі і його нервової системи. Характерно, що вагітність у жінок, що мали стійко підвищену продукцію антитіл до нейроспецифічних білків (класу S 100) - призведе до народження дітей з патологією ЦНС, що проявляється у порушеннях психомоторного та когнітивного розвитку, аж до грубих інвалідизуючих форм ураження систем мозку плода. Нейроспецифічні білки класу S 100 – це нейротрофіни астроцитарного походження і вони приймають участь в механізмах онтогенетичного диференціювання центральних нейронів.

В якості безпосередніх причин, що призводять до змін продукції e-ETA, в тому числі антитіл до нейроспецифічних білків мозку, що обумовлюють порушення розвитку ембріона, можуть виступати різні тератогенні впливи, кінцеві ефекти яких опосередковуються за рахунок єдиних універсальних іммунопатофізіологічних механізмів. Дійсно, збудники нейротропних інфекцій, зміни ендокринного та імунного гомеостазу, радіаційні, токсичні, негативні середовищні впливи, а також низька фармакопрепаратів, зв'язок яких з патологією вагітності надійно встановлено, впливають на функціональний стан клітинних і гуморальних ланок іммунологічної реактивності майбутньої матері. Яскравий приклад цьому є зареєстровані в 60-і роки ХХ століття близько 12 тис. випадків вроджених вад розвитку у дітей, матері яких застосовували під час вагітності Талідомід, що є потужним імунотропним агентом.

Зрушення в продукції e-ETA, слід розглядати як, свого роду, інтегральний (результуючий) іммунопатологічний механізм реалізації сукупності можливих шкідливих впливів на організм вагітної жінки, які є потенційно небезпечними для розвитку ембріона і плода, в першу чергу для формування нейроструктур мозку. Показано, що аномальні зміни вмісту деяких материнських ембріотропних антитіл класу IgG, часто є причиною загибелі ембріона і плода, або ініціації вад розвитку в ранньому онтогенезі. Встановлено, що порушення формування нервової системи ембріона і плода спостерігаються саме при аномаліях продукції у вагітної жінки таких e-ETA, які спрямовані до білків групи

S-100, які проявляють свою дію в клітинах нервової системи, а від так впливають на формування нейроструктур мозку плода. У таких жінок спостерігаються випадки розвитку плодів з мікроенцефалією, гідроенцефалією та іншими вродженими вадами ЦНС, а також відзначається підвищення частоти народження дітей з ДЦП, із затримками психомоторного і когнітивного розвитку різного ступеня.

Етіологічні причини зриву нейро-імунно-ендокринних механізмів регуляції в організмі вагітної жінки можуть бути самими різними. Вони пов'язані з негативним впливом екзо та ендогенних факторів, але з патогенетичної точки зору саме стійкі аномалії продукції антитіл до нейроспецифічних антигенів плода (до білків групи S-100) можуть бути провідним механізмом ураження нейроструктур мозку в антенатальний період розвитку дитини. Ґрунтуючись на цій концептуальній позиції, доцільно розглянути патогенетичний вплив інфекційних агентів, пренатального стресу і аутоімунних механізмів, які залучені до порушень диференціювання певних високоспеціалізованих нейронів мозку плода, що призведе до вродженої патології ЦНС і надалі до затримки психічного розвитку дитини.

Аналіз причин, що призводять до стійких аномалій продукції антитіл до нейроспецифічних білків (S-100), дозволив встановити етіологічну роль вірусів папіломи людини (HPV), вірусів герпесу (HSV тип-1 і 2), цитомегаловірусу (CMV), вірусів Коксакі, а також умовно патогенної урогенітальної флори (хламідії, мікоплазми, уреоплазми, гарднерели). Циркуючі антитіла е-ЕТА класу IgG, які спрямовано до нейроспецифічних білків, зокрема до основного білку мієліну і до білків групи S-100, є фізіологічними (природними) регуляторними аутоантителами, вони активно проникають через плаценту та залучені в механізми нейроембріонального онтогенезу. Слід звертати увагу на клінічні ознаки наявності у вагітних жінок HPV-інфекції (генітально-анальний канділоматоз, папіломатоз, ерозія шийки матки). Присутність в організмі жінки вірусів HPV є причиною аномалій продукції е-ЕТА, які зокрема спрямовано до нейроспецифічних білків групи S-100. З урахуванням того, що білки S-100 залучені в механізми диференціювання нейронів мозку і, зокрема, регулюють процеси топічної міграції дозріваючих нейробластів, стає зрозумілою підвищена частота народження дітей з патологією ЦНС від тих матерів, вагітність яких розвивалася на фоні підвищеної анти-S-100 імунореактивності, що зумовлена антитілами класу IgG.

Таким чином, хронічна - HPV інфекція та інші види нейротропних інфекцій у жінок дітородного віку викликають специфічні порушення гуморального та клітинного імунітету які можуть бути причиною розвитку різних видів вродженої патології ЦНС. Інфекційні вірусні агенти спроможні викликати патологічну активацію тих ауто

реактивних клонів-лімфоцитів у вагітних жінок, що продукують антитіла до нейроспецифічних білків класу S-100 і це є можливим за рахунок механізмів молекулярної мімікрії.

Підвищення рівня антитіл до білків групи S-100 спостерігається у пацієток, які страждають нейродермітом (в 6 разів вище, ніж в групі жінок з нормальною імунореактивністю до S-100) і псоріазом (в 20 разів вище, ніж у групі здорових жінок). В зазначених групах пацієток часто зустрічаються такі ознаки патології ЦНС як гіпертензійно-гідроцефалічний синдром, напади мігрені, арахноїдити та інші неврологічні розлади (в 11 разів частіше, ніж у групі жінок з нормальним вмістом антитіл до S-100). Аналіз катамнестичних даних обстеження вищевказаних груп пацієток дозволив виявити, що у жінок з високою імунореактивністю до нейроспецифічних білків групи S-100 в 14% випадків було відзначено народження дітей з різного роду аномаліями ЦНС, а вади інших органів і систем відзначені у 3% дітей, народжених від таких жінок. В ряді випадків у жінок з високою імунореактивністю до нейроспецифічних білків S-100 вагітності закінчувалися пізніми викиднями або антенатальною загибеллю плоду.

Таким чином, надлишковий синтез материнських анти – S-100 антитіл є провідною ланкою патогенезу вроджених порушень з боку ЦНС плода та новонародженого. Тому жінкам, які планують вагітність і мають в анамнезі випадки народження дітей з порушеннями центральної нервової системи, а також пацієткам із діагностованою папіломавірусною інфекцією необхідно проходити дослідження на наявність в сироватці крові анти-S-100 антитіл.

У відповідь на вплив патологічних чинників зовнішнього і внутрішнього середовища у вагітної жінки відбуваються складні нейроендокринні зміни і кожна з адаптаційних реакцій організму отримує певне відображення в морфологічному складі білої крові та в зміні функціональної активності імункомпетентних клітин. Це стосується, перш за все, значної зміни при стресових впливах Т-залежних імунологічних процесів і порушення функціональної активності мононуклеарних фагоцитів.

Епіфіз (шишковидна залоза) захищає організм від ушкоджень, бо забезпечує адаптативні механізми імунологічного гомеостазу при дії негативних середовищних чинників, а також здійснює регуляцію біоритмів (добових, сезонних) людини. В останні роки стало відомо, що епіфіз приймає активну участь в процесах запліднення, ембріогенезу та фетогенезу, а також впливає на подальший психосексуальний розвиток дитини на різних етапах онтогенезу. Механізми нейроімунендокринної регуляції за участю епіфіза реалізуються як нейрогуморальним шляхом (продукція мелатоніну),



так і за рахунок безпосередніх нервових зв'язків (ретіно-епіфізарні та епіфізарно-гіпоталамічні зв'язки).

Медіатори нейроендокринної системи (АКТГ, ендорфіни, різні енкефаліни, тиреотропін, інсулін) здійснюють модулюючий вплив на адаптативні механізми гуморального та клітинного імунітету, а лімфокіни і монокіни (інтерферони, інтерлейкіни) у свою чергу, модулюють функціонування нейроендокринної системи. При первинній активації специфічних імунних рецепторів відбувається зміна функціонального стану нейромедіаторних рецепторів на лімфоцитах, більшість лімфокінів мають безпосередній вплив на функціональний стан різних систем головного мозку. Крім того, лімфоцити, нейтрофіли і макрофаги продукують медіатори нейроендокринної системи (АКТГ,  $\beta$ -ендорфін, хоріогонадотропін) і ця продукція регулюється тими ж медіаторами, що і в нервовій та ендокринній системах. Інтерлейкіни, інтерферони всіх типів і продукти тимусу (головний орган імуногенезу), регулюють функціональну активність клітин ендокринної та нервової систем, що дозволяє віднести їх до нейротрансмітерів, які забезпечують адаптацію біосистем організму до мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища. У той же час на функціонування імунної системи впливають фактори нервової системи і це відноситься до зміни активності природних кілерів та цитотоксичних Т-лімфоцитів, продукції антитіл (АКТГ, ендорфіни, енкефаліни), модуляції відповіді Т-клітин на мітогени (бета-ендорфін і фактор зростання нервів) та продукції інтерферонів (вазопресин і окситоцин). У випадку з опіатами (продукуються в нейроструктурах емоційного мозку) активація рецепторів як в імунній, так і в ендокринній системах ініціює однакові сигнали в системі вторинних переносників (аденілатциклази, канали  $\text{Na}^+$ ) і є підстави вважати, що стрес-індуковані зміни в гомеостатичних системах організму опосередковані через опіоїдергічні механізми.

Пошук молекулярних структур, які опосередковують функціонування гомеостатичних систем організму дозволив зазначити, що аутоантитела виконують роль комунікаторів, вони здібні спряжено та одночасно модулювати численні різноманітні нейрохімічні процеси в організмі людини. Згідно цієї концепції слід навести наступні положення: 1) на протязі всього життя відбувається синтез аутоантитіл практично до будь яких аутоантигенів в організмі людини, що є нормальним фізіологічним процесом (різниця між нормою і патологією має в цьому сенсі суто кількісний характер); 2) аутоантитела є модуляторами всіх основних функціонально метаболічних подій на молекулярному рівні, а відтак вони впливають на функціональну активність всіх клітин і тканин в організмі, а також стан гомеостазу в цілому; 3) надмірне підвищення концентрації аутоантитіл відповідної спрямованості, або зниження їх вмісту нижче нормативних значень

призводе до розвитку патологічних змін, характер яких буде залежити від конкретної антигенної специфічності антитіл; 4) природні біологічні бар'єри (гістогематичні, зокрема гематоенцефалічні та гематоплацентарний) не є препоною для аутоантитіл, які знаходяться в мікроциркуляторному руслі. Стало нарешті зрозумілим, чому на протязі всього життя – від народження до смерті індивіда, кожна клітина в організмі з мільйонів клонів ауто реактивних лімфоцитів синтезує кожної хвилини по 20-30 молекул ауто антитіл. Іммунокомпетентність різних клонів аутоантитіл забезпечує їх здібність індукувати, стимулювати, інгібувати та змінювати активність спеціалізованих клітин будь-яких органів і тканин в організмі, зокрема нейроструктур мозку, а також впливати на загальний гомеостаз організму при його взаємодії з середовищ ними чинниками, включаючи модуляцію складних вроджених і набутих форм поведінки у людини.

Антимозкові ауто антитіла відіграють провідну роль в ініціації перинатальних уражень мозку, які є преморбідним фоном для розвитку багатьох видів невропатології у дітей. Участь аутоімунних механізмів в патогенезі невропатологічних синдромів не викликає сумнівів, а антитіла до нейромедіаторів, нейропептидів відносять до передвісників розвитку психопатологічних процесів. Доведено, що зміни в кількості, специфічності та афінності аутоантитіл к антигенам нейроструктур мозку виступають доклінічними показниками патологічних процесів в ЦНС. Показано, що при самих різних формах соматичних, ендокринних, неврологічних і психічних захворюваннях "репертуари" аутоантитіл мають суттєві відмінності, тобто паттерни, які характерні до кожної конкретної нозологічної форми захворювання. Створення в майбутньому комп'ютерних банків, які будуть мати набори ауто антитіл в нормі і при різних формах патології ЦНС буде мати велику значущість для прогнозу зміни в стані нейроіммуноендокринної регуляції в організмі вагітної живкї для розробки своєчасних профілактичних заходів по попередженню розвитку пренатальних уражень мозку нейродегенеративного характеру. Так, в центрі Чернобиль-тест (м. Москва) на підставі використання сучасних технологій доведено, що валідність прогнозу особливостей формування нервової системи плоду, яка ґрунтувалась тільки на детекції та аналізі паттернів аутоантитіл організму матері перевищувала 87%.

В дійсний час відбувається зростання інтересу до дослідження синдрому пренатального стресу, оскільки він викликає комплекс різноманітних морфологічних нейрохімічних ендокринних та метаболічних змін в організмі плоду, які потім закріплюються в постнатальному періоді онтогенезу. Насамперед, при пренатальному стресі відбувається змінення функціонування нейроендокринних шляхів в системах: гіпоталамус-гіпофіз-кора наднирників; гіпоталамус-гіпофіз-тимус; гіпоталамус-гіпофіз-гонади. На відміну від

дорослого організму, в якому гормональний гомеостаз гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальній системі (ГГАС) здійснюється за принципом негативного оберненого зв'язку, у плода в кінці гестаційного періоду глюкокортикоїди стимулюють секрецію головного гормону адаптації АКТГ, тобто вони діють за механізмом позитивного оберненого зв'язку. Тому стрес материнського організму викликає комплекс суттєвих нейрогормональних зсувів в організмі плоду, які кваліфікують як стресовий стан плоду. Зокрема в крові плоду підвищується рівень кортикотропіну і глюкокортикоїдів, значна частина з них декретується наднирковими залозами матері і проникає через плаценту. І в цьому сенсі слід вважати правомірним використання таких термінів як "пренатальний стрес" і "синдром пренатального стреса".

Слід занотувати, що контролююча роль нейромедіаторів, нейропептидів, цитокінів, інтерферонів і гармонів в диференціації психофункціональних систем мозку відбувається на всіх ієрархічних рівнях нейроімунноендокринної регуляції. На структурному рівні морфо функціональних елементів тканини мозку диференціація проявляється в контролі кількості нейронів, синаптогенезу, росту дендритів і аксонів, проліферації і загибелі нейронів, їх міграції та мієлінізації нервових волокон. На психофізіологічному рівні ці процеси знаходять відображення в нейроімунноендокринній регуляції метаболізму в окремих психофункціональних системах мозку, детермінації поведінки, здібності до навчання та в адаптації організму до середовищних впливів. В ранньому онтогенезі в основі диференціювання різних нейроструктур мозку провідна роль належить такому нейробіологічному явищу, як гормон-нейромедіаторний імпрінтинг.

Відомо, що різні негативні впливи екологічних чинників, та ендогенних біологічно активних речовин на пренатальний розвиток мозку призводять до незворотної чи частково зворотної модифікації його нейрохімічних і психофункціональних систем.

Відносно можливої ранньої модифікації нейрохімічних процесів в психофункціональних системах мозку ембріону та плоду під впливом дії пренатальних чинників відомо наступне:

1. Пренатальний стрес, який реалізується кортикостероїдами, нейрогормонами, різноманітними цитокінами змінює (спотворює) ліганд-рецепторні взаємодії на мембранах нейроцитів і нейрогліальних елементів в різних відділах мозку;

2. Природні і синтетичні глюкокортикоїди, природні і синтетичні статеві гормони (андрогени, естрогени, прогестини), продукція яких суттєво змінюється в умовах пренатального стресу, відіграють суттєву роль в диференціюванні спеціалізованих тканин головного мозку плоду;



3. Нейропептиди, нейротрансміттери і різні медіатори імунної системи мають суттєвий вплив на експресію (проявлення функції) генів, які відповідальні за синтез і фосфорилування нейроспецифічних білків, а відтак змінення при пренатальному стресі їх продукції є значущим для диференціювання різних нейроструктур мозку, та його психофункціональних систем;

4. Змінення біосинтезу, метаболізму та рецепції к різним нейромедіаторім і к опіоїдам (норадреналін, серотонін, ацетилхолін і дофамін) реалізує стрес-реактивність в пренатальному періоді онтогенезу і відіграє провідну роль в детермінації диференціювання нейроструктур мозку в його психофункціональних системах.

Сучасна наука розглядає стрес не тільки з позиції його значення для адаптації організму при порушенні гомеостазу, а і с точки зору підвищення неспецифічних механізмів резистентності к різного роду негативних чинників екзо та ендогенного походження. Стрес-реактивність є модифікуючим фактором та елементом еволюційного відбору в філогенезі і має важливе значення для забезпечення нормативних траєкторій онтогенетичного розвитку. Подальше дослідження синдрому пренатального стресу – фактора ранньої модифікації нейро-імуно-ендокринної регуляції в організмі, що впливає на формування психофункціональних систем мозку, безумовно представляє інтерес для нейробіологів, неврологів, дефектологів і реабілітологів, які вирішують практичні задачі надання своєчасної медико-психолого-педагогічної допомоги дітям з наслідками пренатального ураження мозку.

#### Список викоистаних джерел

1. Дегтяренко Т.В., Ковиліна В.Г. Психофізіологія раннього онтогенезу: Підручник для студентів вищих навчальних закладів. – К.: УАІД "Рада", 2011. – 328 с.

In the article the leading role of neurohormonal and autoimmune mechanisms in the pathogenesis of prenatal brain damage, namely, the value of embryotoxic antibodies neurospecific mother's fetal brain antigens, the influence of infectious factors that initiate dismorphogenez nervous system in early ontogenesis, the importance of prenatal stress as a factor in the early modification of neuro - immuno-endocrine regulation neuroontogenesis.

**Keywords:** neurohumoral, autoimmune mechanisms and pathogenesis of prenatal brain damage.

*Отримано 23.2. 2012*