

Исследования Пренатального Развития Как Теоретическая Основа Профилактики Хронических Болезней Цивилизации

Кахаров З. А.¹, Хайруллин Р.М.²

Резюме: Рост заболеваемости хронической соматической патологией обусловлен окружающей средой, поведением и условиями внутриутробной жизни, их причинно-следственные связи могут анализироваться лишь ретроспективно и в отдаленные сроки после рождения. Цель исследования: обобщение теоретических сведений и результатов экспериментальных работ для обоснования концепции пренатального развития плода и эффектов программирования как одной из теоретических основ профилактики болезней цивилизации. Материалами для исследования послужили результаты научных исследований (в том числе собственных), опубликованных научной периодике, монографиях и документах, проиндексированные в международных информационных и поисковых базах данных. Анализ исследовательской активности по проблеме пренатального программирования показывает экспоненциальный ее рост за последние два десятилетия. Клинически наиболее широко доказанным фактором, обуславливающим развитие новообразований репродуктивных органов во взрослом организме, является воздействие избыточного стероидного гормонального фона. Экспериментальные исследования подтвердили предположения не только в отношении органов репродуктивной, но и других систем, структурные особенности которых могут служить достоверными и надежными структурными предикторами такого воздействия. Экспериментальные наблюдения и незначительное число клинических данных требуют перехода на следующий этап - соответствующего непосредственного подтверждения единственно возможными ретроспективными данными легитимных исследований плода человека, которые были возможны в прошлом, когда этические требования к исследованиям были не столь строгими и жестко регламентирующими. Это требует разработки иных научно-методических подходов для клинко-эпидемиологических доказательств концепции пренатального программирования, а не только разработки экспериментальных моделей. Показано, что, перспективное медицинское значение планируемых исследований заключается в экспериментальном доказательстве причинно-следственной сопряженности некоторых видов постнатальной патологии с программирующими эффектами пренатального воздействия. Они имеют социальные и медико-профилактические аспекты, клинические аспекты и научно-исследовательские аспекты в разработке лабораторных и клинко-статистических доказательств и установления механизмов пренатального программирования, определения реальной доли фетальных адаптаций в причинах заболеваемости и смерти взрослого населения.

Ключевые слова: плод человека, пренатальное программирование, экспериментальные модели, беременность, профилактика хронических заболеваний.

Введение. Репродуктивное здоровье является основой демографической стабильности любого государства. Современный мир характеризуется постоянным ростом онкопатологии органов

¹ Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан;

² Университет РЕАВИЗ

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан



репродуктивной системы. По данным международного агентства по изучению рака совокупность удельного веса заболеваемости и смертности онкопатологией гормонально зависимых органов многократно превышает аналогичный показатель других органов. С начала 80 годов прошлого века во всем мире неуклонно падает мужская фертильность. Одновременно растёт агрессивное использование гормонов и их аналогов в спорте, медицине, потребление фитоэстрогенов и гормоноподобных ксенобиотиков, в окружающей среде нарастает концентрация веществ-эндокринных миметиков. Рост заболеваемостью хронической соматической патологией обусловлен окружающей средой, поведением и условиями внутриутробной жизни. И если негативные эффекты первых двух факторов проявляются непосредственно, способы их профилактики возможны, то воздействие третьего фактора не столь очевидно, плохо предсказуемо, а проявления настолько отсрочены, что причинно-следственные связи могут анализироваться лишь ретроспективно и в отдаленные сроки.

Цель исследования: обобщение теоретических сведений и результатов экспериментальных работ для обоснования концепции пренатального развития плода и эффектов программирования как одной из теоретических основ профилактики болезней цивилизации.

Материалы и методы исследования. Материалами для исследования послужили результаты научных исследований (в том числе собственных), опубликованных научной периодике, монографиях и документах, проиндексированные в международных информационных и поисковых базах данных PubMed (США), e-library (Россия), государственной научной медицинской библиотеке Минздрава Республики Узбекистан, РГБ, РНБ (Россия) и других. Ключевыми словами поиска были на английском языке «fetal and prenatal programming, human fetus, intrauterine growth, growth retardation, fetal development, fetal risks, gestation, chronic disease prophylaxis» и соответствующие на русском языке. Методы исследования – анализ и обобщение полученных данных.

Результаты исследования и обсуждение. Под пренатальным или фетальным программированием понимается концепция, постулирующая, что дисбаланс трофики, нарушения процессов роста и метаболизма плода могут оказывать отсроченное во времени влияние на его здоровье и риск развития заболеваний. Основателями этой концепции можно считать ленинградского биолога, члена-корреспондента АМН СССР П.Г. Светлова, впервые разработавшего положение о критических периодах эмбрионального развития и английского исследователя (Svetlov P.G., 1978), врача-эпидемиолога Дэвида Баркера (Barker D.G., 2004, 2005; Barker D.G. et al., 2009), впервые указавшего на отсроченную во времени взаимосвязь хронических соматических заболеваний взрослого потомства с условиями жизни их матерей в период беременности, назвав этот феномен пренатальным программированием.

Анализ исследовательской активности по проблеме пренатального программирования показывает экспоненциальный ее рост за последние два десятилетия (Calkins K., Devaskar Sh.U., 2011). Низкая биологическая реактивность, несовершенство и заторможенность адаптивных ответов плода на этапе его внутриутробного развития впоследствии выражается в проявления этих адаптивных ответов в форме разных видов хронической патологии во взрослой жизни, в части случаев - независимо от воздействия причинных факторов (Nobili V. et al., 2007; Hallan S. et al., 2008; Lundgren E.M. et al., 2003; Eide M.G. et al., 2005). Однако эти данные представляют из себя только совокупность результатов не всегда однозначных эпидемиологических и клинических наблюдений (Law C.M. et al., 2002; Forsén T. et al., 2000; Law C.M. et al., 1992; Barker M. et al., 1997; Ozanne S.E. et al., 2000). Лабораторные анатомические исследования, экспериментальные доказательства и клинические наблюдения, могут внести ясность в понимание природы феномена пренатального программирования и его механизмов, а также общебиологического значения.

Клинически наиболее широко доказанным фактором, обуславливающим развитие новообразований репродуктивных органов во взрослом организме, является воздействие избыточного стероидного гормонального фона. Отличительной чертой внутриутробного развития плода млекопитающих независимо от его пола является физиологическая



гиперэстрогения, что неразрывно связано с нейроэндокринной поддержкой нормального течения беременности. Любые факторы, способные изменить концентрацию стероидов их метаболитов в крови плода могут приводить к программирующим (в том числе проканцерогенным) эффектам на молекулярно-генетическом уровне в эстроген-чувствительных тканях органов репродуктивной системы. Экспериментальные исследования подтвердили предположения не только в отношении органов репродуктивной, но и других систем, структурные особенности которых могут служить достоверными и надежными структурными предикторами такого воздействия (Khayrullin R.M. i dr., 2014, 2017; Kimura T. et al., 1980; Kuznetsov S.L., 2009; Naumenko E.V., 1990; Swan S.H., 2000; Walker B.E., 1983; Walker B.E. et al., 1993; Yusupova L.R. i dr., 2014).

В процессе проведения исследований выяснились критические отличия и специфичность программирующего воздействия внешних факторов в эмбриофетогенезе а также специфика решения исследовательских задач. При разработке лабораторных моделей было установлено, что плод уязвим как в количественном, так и в качественном аспектах воздействия внешних факторов, но не инертен. Относительно малые соматические размеры плода обуславливают ограниченное число клеток и малые размеры закладок органов, он подвергается малой продолжительности времени воздействия, наблюдается ограниченность времени восприимчивости воздействия, манифестации эффектов воздействия и проявлений фетальной адаптации отсрочена. Одновременно следует отметить, подчеркиваемую многими авторами, высокую специфичность исследований на плоде человека, практическое отсутствие возможности проведения прямых наблюдений, ряд этических проблемы и другие.

Для экспериментального подтверждения положений концепции пренатального программирования должны быть критичными требования к созданию лабораторных моделей и как показывает опыт такого моделирования, специфика исследования пренатального программирующего воздействия гормонального фона беременности требует создания стандартизованных, верифицированных и адекватных по максимальному числу критериев экспериментальных моделей. Результаты программирующего воздействия модуляций гормонального фона беременности на разработанных запатентованных моделях показали, что модуляции гормонального фона должны осуществляться комплексно, должны анализироваться выживаемость потомства, общесоматические параметры, поведение, количественные параметры органов репродуктивной системы на всех уровнях, включая проницаемость плацентарных барьеров, и опосредованные наблюдения на плоде человека. Эти особенности отражены в ряде диссертационных исследований (Gachechiladze L.F., 1967; Kurchalidze E.D., 2005; Sulaymanova R.T. 2024; и др.).

Модели в изучении механизмов пренатального программирования с использованием ключевого гормонального фактора регуляции развития позволили получить принципиально новые данные, которые невозможно получить в эпидемиологических наблюдениях и клинических исследованиях. Было установлено, что различия общесоматических параметров и поведения т.е. явления фетального программирования организменного уровня нивелируются раньше и быстрее, на протяжении раннего постнатального онтогенеза, изменения на других структурно-функциональных уровнях проявляются позже и сохраняются на протяжении всего онтогенеза, включая рецепторный уровень (Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., 2018; Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Kumar Sh.P. i dr., 2018; Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Sulaymanova L.I., i dr., 2018). Пренатальное программирование проявляется дифференцированно по полу с этапа закладки органов репродуктивной системы (Khayrullin R.M. i dr., 2015). Снижение уровня гормонального фона, гормональная недостаточность, нарушения рецепторного аппарата, которые как правило, сопровождаются самопроизвольным прерыванием беременности, у выжившего потомства женского пола вызывают пренатальную стерилизацию (кастрацию) проявляющуюся в виде агенезии и гипогенезии яичников. В то время как репродуктивная система потомства мужского пола к аналогичным воздействиям практически индифферентна. Модуляция гормонального фона беременности в лабораторных моделях в дозе, лишь в два раза превышающей терапевтическую, проявляются в отдаленном периоде постнатального



онтогенеза стойкими изменениями структурной организации органов репродуктивной системы потомства от органного до молекулярно-генетического уровня дифференцировано по полу и преимущественно на потомстве женского пола.

Наблюдаются персистирующие изменения и в синтезе ряда ключевых молекул, определяющих стабильность генома клеток репродуктивных органов. В фолликулярных клетках растет активность ядерного фосфопротеина p53, наблюдается дисбаланс между активностью проапоптических и антиапоптических маркеров, что в целом свидетельствует о потенциальных проканцерогенных изменениях, которые также сохраняются на протяжении взрослой жизни. Установлено, что препараты с антигормональными свойствами способны оказывать отсроченные морфогенетические эффекты подобные гормональным. Программирующие эффекты гормонального фона беременности являются нелинейно дозозависимыми и могут модулироваться стрессом (Sulaymanova R.T., Khayrullin R.M., Imaeva A.K. i dr., 2018).

Репродуктивная система потомства мужского пола, несмотря на большую уязвимость в целом, по-видимому, более надежно защищена, как отсроченностью созревания гамет, так и гематотестикулярным барьером. Во всяком случае нам не удалось обнаружить значимых структурно-функциональных изменений, включая активность маркеров стабильности генома в семенниках зрелого потомства после модуляций гормонального фона во время беременности. Однако, именно на потомстве мужского пола было показано, что ряд структурных признаков во взрослой жизни могут служить предикторами, отражающими изменения гормонального фона беременности, что доказывает его системный морфогенетический эффект (Khairullin R.M. i dr., 2018; Sulaymanova R.T., Khayrullin R.M., 2017; Sulaymanova R.T., 2024).

Полученные на экспериментальных моделях результаты подтверждают гипотезу о том, что даже краткосрочные флуктуации как избыточного, так и недостаточного гормонального фона беременности, могут оказывать неявные, отсроченные по проявлениям во времени эффекты на уязвимые ткани, находящиеся в состоянии активного роста и пролиферации, привести к модификациям их развития, манифестирующим патологией репродуктивной системы на поздних этапах онтогенеза.

Все эти экспериментальные наблюдения и незначительное число клинических данных требуют перехода на следующий этап - соответствующего непосредственного подтверждения единственно возможными ретроспективными данными легитимных исследований плода человека, которые были возможны в прошлом, когда этические требования к исследованиям были не столь строгими и жестко регламентирующими. В любом случае, не зависимо от уровня и точности аппаратных инструментальных возможностей и развития технических приемов исследования живого пренатального плода человека ятрогенные эффекты таких исследований в акушерской практике в обозримом будущем не будут преодолены. Это требует разработки иных научно-методических подходов для клинко-эпидемиологических доказательств концепции пренатального программирования, а не только разработки экспериментальных моделей. Почти все обзоры по проблеме пренатального программирования сегодня заканчиваются одинаковыми призывами о том, что должны проводиться взаимные встречные стратегические исследования, включающие клинические и эпидемиологические наблюдения и лабораторные эксперименты. В настоящее время здоровье плода считается важным, чем когда-либо в связи со снижением фертильности, низкой рождаемостью и поздним деторождением. Понимание роли и механизма воздействия фетального программирования на здоровье ребенка, подростка и молодого человека в будущем имеет важное значение для поиска стратегий соответствующей профилактики.

Таким образом, с точки зрения общебиологического значения пренатальное программирование с его вероятной эпигенетической регуляцией является короткой стратегией выживания с отсроченным проявлением механизмов адаптации на время жизни одного поколения, это в свою очередь открывает не только реальные перспективы разработки эффективной профилактики и избавления от неизлечимой хронической соматической патологии но и разработки технологий управляемого морфогенеза, готовой платформой которых могут



служить эволюционно выработанные, хорошо изученные процессы роста и развития плода. Перспективное медицинское значение планируемых исследований заключается в экспериментальном доказательстве причинно-следственной сопряженности некоторых видов постнатальной патологии с программирующими эффектами пренатального воздействия. Они имеют социальные и медико-профилактические аспекты в разработке практической технологии здоровой и гарантирующей безопасную жизнь потомства беременности; клинические аспекты в разработке технологий зачатия и ведения беременности гарантирующие безопасность развития плода на всех этапах и профилактика реакций фетальной адаптации; научно-исследовательские аспекты в разработке лабораторных и клиничко-статистических доказательств и установления механизмов пренатального программирования, определения реальной доли фетальных адаптаций в причинах заболеваемости и смерти взрослого населения.

Список цитируемой литературы

References

1. **Barker D.J.** The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004;23:588S95S
2. **Barker D.J.** The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res.* 2005;64(Suppl 3):2–7
3. **Barker D.J.P., Osmond C., Kajantie E., Eriksson J.** Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol.* 2009;36:445–458
4. **Barker M., Robinson S., Osmond C., Barker D.J.** Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Arch Dis Child.* 1997;77:381–383
5. Calkins K., Devaskar Sh.U. Fetal Origins of Adult Disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011;41(6):158–176
6. **Eide M.G., Oyen N., Skjaerven R. et al.** Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight. *Epidemiology.* 2005;16:175–181
7. **Forsén T., Eriksson J., Tuomilehto J., et al.** The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000;133:176–182
8. **Gachechiladze L.F.** Strukturnye i gistohimicheskie izmenenija molochnyh zhelez i jaichnikov pri vvedenii sinjestrola. Eksperimental'noe issledovanie. Avtoref. diss. Na soisk. uch. st. kand. med. nauk.- Tbilisi, 1967.- 25c
9. **Hallan S., Euser A.M., Irgens L.M., et al.** Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trondelag Health (HUNT 2) study. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:10–20
10. **Khairullin R.M., Sulaymanova R.T., Baybulatova A.M. i dr.** The experimental evaluation of the transgenerational effect of the synestrol on the morphology of testicles. *Morfologija.* 2018;153(3)Suppl:60
11. **Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T.** Toxic doses of estrogen during pregnancy lead to irreversible changes in the ovaries of the offspring/ In book: XXVI International Symposium on Morphological Sciences. Book of Abstracts. - Prague: AMCA, 2018.- P. 35
12. **Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Kumar Sh.P. i dr.** Characteristics of the transgenerational effect of the toxic dose of synestrol on the morphology of ovaries in the experiment. *Morfologija.* 2018;153(3)Suppl:61
13. **Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Sulaymanova L.I., Bakhtiyarov R.I.** Dizraptory kak jekologicheskij factor riska opuholej reproduktivnoj sistemy/ V kn.: Mediko-fiziologicheskie problem jekologii cheloveka. Mater. V Vseross. konf. s mezhdunar. uchast.- Ul'janovsk: UIGU, 2014.- S. 193-195



14. **Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Sulaymanova L.I., i dr.** Prokancerogennej efekty subtoksicheskikh doz sinjestrola na jaichni potomstva u laboratornykh myshej. *Morfologija*. 2018;153(3)Suppl:289-290
15. **Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Yusupova L.R.** Effect of prenatal exposure of various doses of synestrol on ovarian morphology in adult life of offspring/ In book: 112th Annual Meeting Deutsche Anatomische Gesellschaft, September 20-22, 2017. Würzburg, Germany.- Würzburg, 2017.- P. 34
16. **Khayrullin R.M., Sulaymanova R.T., Bakhtiyarov R.I. i dr.** Comparative prenatal effects of sex steroids on anogenital distance of the offspring of laboratory mice/ In book: The 7th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Book of abstracts ISCAA 2015.- Bratislava: Comenius University in Bratislava, 2015.- P. 140
17. **Kimura T., Kawashin S., Nishizuka Y.** Effects of prenatal treatment with estrogen on mitotic activity of vaginal anlage cells in mice. *Endocrinol J.* 1980;27(6):739-745
18. **Kurchalidze E.D.** Morfologicheskie aspekty kancerogeneza pochek, vyzvannogo eksperimental'nym vvedeniem sinestrola: Diss. na soisk. uchjon. step. kand. med. nauk.- Novosibirsk: NGMA, 2005.- 174s
19. **Kuznetsov S.L.** Neirojendokrinologija stressa v rannem postnatal'nom ontogeneze. Ul'janovsk: ULGU, 2009.-171s
20. **Law C.M., Barker D.J., Osmond C., et al.** Early growth and abdominal fatness in adult life. *J of Epidemiol and Community Health.* 1992;46:184–186
21. **Law C.M., Shiell A.W., Newsome C.A., et al.** Fetal, infant and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 2 years of age. *Circulation.* 2002;105:1088–1092
22. **Lundgren E.M., Cnattinguis S., Jonsson B., Tuvemo T.** Prediction of adult height and risk of overweight females born small-for-gestational age. *Paediatr and Perinat Epidemiol.* 2003;17:156–163
23. **Naumenko E.V.** Ontogeneticheskie i genetiko-jevoljucionnye aspekty neirojendokrinnoj reguljacji stressa. Novosibirsk: Nauka, 1990.- 230
24. **Nobili V., Marcellini M., Marchesini G., et al.** Intrauterine growth retardation, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Diabetes Care.* 2007;30:2638–2640
25. **Ozanne S.E., Dorling M.W., Wang C.L., Petry C.J.** Depot-specific effects of early growth retardation on adipocyte insulin action. *Horm Metab Res.* 2000;32:71–75
26. **Sulaymanova R.T., Khayrullin R.M.** Ispol'zovanie anogenital'nogo rasstojanija v ocenkeprenatal'nyh feminizirujushchih j efektov jestrogenov na potomstvo muzhskogo pola v jeksperimente/ V kn.: Fundamental'nye i prikladnye aspekty morfogeneza cheloveka. Mater. Vseross. nauch. konf. s mezhdunar. uchast . - Orenburg: OrGMU, 2017.- S. 196-198
27. **Sulaymanova R.T., Khayrullin R.M., Imaeva A.K. i dr.** Sposob modelirovanija prokancerogenogo dejstvija sinestrola na jaichni potomstva zhenskogo pola u laboratornykh myshej.- Patent RF № RU 2676437 ot 09.01.2018
28. **Svetlov P.G.** Fiziologiya (mekhanika) razvitiya. Tom 1. P.G. Svetlov; Red. kol.: A.G. Knorre (otv. red.) i dr.; AN SSSR, Nauch. sovet po probl. tsitologii, In-t tsitologii. - L.: Nauka. Leningradskoe otdelenie, 1978. – 278s
29. **Swan S.H.** Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *APMIS.* 2000;108(12):793–804



30. **Sylaymanova R.T.** Morfologicheskie izmeneniya gonad mlekopitayushchikh pri eksperimental'nom vozdeystvii preparatov estrogenovogo ryada v prenatal'nom periode. Avtoref. na soisk. uch. st. dokt. Biol. nauk. Stavropol', 2024. – 43s
31. **Walker B.E, Kurth L.A.** Pituitary Tumors in Mice Exposed Prenatally to Diethylstilbestrol. Cancer research. 1993;53(7):1546-1541
32. **Walker B.E.** Uterine tumors in old female mice exposed prenatally to diethylstilbestrol. Journal of the National Cancer Institute.1983; 70(3):477-484.
33. **Yusupova L.R., Sulaymanova R.T., Magadeev T.R., Zaripova R.I., Khayrullin R.M.** Osobennosti prenatal'nogo vozdeystviya steroidnyh polovyh gormonov na definitivnuyu morfologiyu yaichnikov v ehksperimente. Morfologija. 2014;145(3);231

