
МАТЕРИАЛЫ
ЛЕКЦИЙ ШКОЛЫ

**ПРОГРАММИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ
В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ВЛИЯНИЯМИ
В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ**

© 2020 г. О. С. Тарасова^{1,2,*}

¹ Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*e-mail: ost.msu@gmail.com

DOI: 10.31857/S0044452920072991

У млекопитающих организм матери является единственным источником кислорода, субстратов метаболизма, а в ранний период — и регуляторных молекул для развивающегося плода, поэтому плод находится в тесной зависимости от состояния материнского организма. Любые неблагоприятные изменения в организме матери неизбежно сказываются на развитии плода и могут вызывать сбой в реализации генетических программ развития и сопровождаться патологическими изменениями не только во время внутриутробного развития, но и на последующих этапах жизни. По данным эпидемиологических исследований, такие изменения могут возникать в разных системах организма, в том числе, сердечно-сосудистой. Этот феномен получил название “внутриутробное программирование сердечно-сосудистых заболеваний”.

Неблагоприятные факторы, способные вызывать внутриутробное программирование, весьма разнообразны. К наиболее частым патологиям беременности относятся материнский гипотиреоз и преэклампсия, ключевым патогенетическим звеном которой служит дефицит оксида азота в материнском организме. Обе патологии связаны с нарушением физиологических механизмов, которые критичны для нормального развития плода. Тиреоидные гормоны играют ключевую роль в регуляции процессов развития организма и дифференцировки тканей у всех позвоночных животных, включая человека. Вазодилататорное влияние оксида азота необходимо для обильного кровоснабжения плаценты, которое обеспечивает обмен веществами между организмом матери и плодом. Кроме того, оксид азота является важным фактором дифференцировки клеток, включая эндотелий и гладкую мышцу сосудов. Высокое содержание в крови тиреоидных гормонов и оксида азота в период раннего постнатального онтогенеза предполагает, что эти факторы регулируют не только внутриутробное развитие сердечно-сосудистой системы, но и формирование ее функциональных характеристик у новорожденного.

Хотя результаты эпидемиологических исследований однозначно указывают на связь материнского гипотиреоза и преэклампсии с возникновением у потомства сердечно-сосудистых расстройств, включая развитие артериальной гипертензии, мало понятно, какие же регуляторные механизмы в сердечно-сосудистой системе плода наиболее подвержены изменениям, сходны они или различаются при этих двух патологиях. Эти вопросы исследуют путем моделирования сходных нарушений у самок лабораторных животных, чаще всего крыс. Материнский гипотиреоз часто вызывают с использованием тиреостатика пропилтиоурацила, а снижение продукции оксида азота — с применением водорастворимого ингибитора NO-синтазы L-NAME. Как правило, эти вещества добавляют в питьевую воду, что обеспечивает более равномерное поступление их в организм беременной самки, чем при инъекциях.

Согласно результатам наших исследований, снижение как секреторной активности щитовидной железы, так и биодоступности оксида азота в организме беременных самок крыс сопровождается изменениями функционирования сердечно-сосудистой системы потомства как во время раннего постнатального онтогенеза, так и во взрослом возрасте (3 месяца). Важно, что такие изменения у потомства выявляются в отсутствие явных нарушений беременности: изменения содержания половых стероидов в крови матери, длительности беременности и количества крысят в помете, а также без критического снижения массы тела потомства или развития у него неврологического дефицита.

Материнский гипотиреоз и снижение продукции оксида азота оказывают сходное влияние на развитие сосудистого русла: в обеих моделях в сосудах потомства наблюдается замедление созревания гладкомышечных клеток, судя по снижению мРНК генов, кодирующих гладкомышечный миозин 2 типа, α -актин и Ca^{2+} -каналы L-типа. Вместе с тем в артериях 2-недельного потомства наблюда-

ются разные, порой противоположные, регуляторные изменения. Например, сосудорасширяющее влияние эндотелия в сосудах крысят снижается при гипотиреозе, но увеличивается у потомства потреблявших L-NAME самок, что способствует нормализации продукции NO в течение двух недель после рождения (судя по содержанию нитритов и нитратов в крови). Следует отметить, что такое компенсаторное повышение продукции NO эндотелием сосудов носит транзитный характер и не проявляется у взрослых крыс.

Очевидно, что наибольший интерес представляют отставленные изменения, которые сохраняются у потомства и после длительного периода самостоятельной жизни, такие изменения в основном неблагоприятны для функционирования сердечно-сосудистой системы и в ряде случаев сходны при двух исследованных нами патологиях

беременности. Среди таких изменений: (1) ослабление тонических вагусных влияний на сердце, которое не связано с изменением чувствительности миокарда к холинергическим влияниям, то есть предполагает нарушение регуляции на уровне ЦНС; (2) дисфункция эндотелия в коронарном русле — снижение продукции им оксида азота; (3) повышение констрикторного влияния сигнального пути Rho-киназы в сосудах ряда органов.

Таким образом, материнский гипотиреоз и преэклампсия сопровождаются нарушением развития сердечно-сосудистой системы плода и программируют в ней структурные и функциональные изменения, которые могут повышать риск возникновения сердечных аритмий и нарушать кровоснабжение тканей в результате развития вазоспазмов.

Финансирование работы: РНФ 19-15-00210.