

УДК 57.042

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА И РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В РЕАЛИЗАЦИИ ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ

© 2021 г. А. В. Выюшина¹, *, Н. Э. Ордян¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: awwa104@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.09.2020 г.

После доработки 06.11.2020 г.

Принята к публикации 06.11.2020 г.

Пренатальный стресс любой этиологии является неотъемлемым фактором эволюции. Активация эпигенетических процессов повышенным уровнем материнских глюкокортикоидов изменяет жизненный путь новорожденных непредсказуемым образом. Разные стрессорные воздействия в разные временные точки эмбриогенеза будут иметь разные последствия, которые также вступают друг с другом в динамические взаимодействия. Одним из драматических результатов таких взаимодействующих процессов является рост психопатологий и нервных заболеваний. Повышение уровня материнских глюкокортикоидов вызывает нарушение редокс-баланса у плода, и как следствие – окислительный стресс, то есть процесс смещения про- и антиоксидантного равновесия в сторону повышения образования активных форм кислорода. Некоторые эпигенетические изменения, которые могут быть причиной нарушений функционирования ЦНС, являются следствием окислительного стресса. Кроме того, в норме и в случае стрессорных воздействий реакция матери опосредуется плацентой, которая как метаболически активный орган обладает и своей системой редокс-баланса, также подвергающегося окислительному стрессу. Плацентарные эпигенетические изменения обладают как положительным, так и негативным воздействием на плод. В обзоре рассматриваются последние исследования, посвященные комплексному анализу многокомпонентной проблемы причин и последствий пренатального стресса.

Ключевые слова: пренатальный стресс, психопатология, эпигенетика, окислительный стресс, плацента

DOI: 10.31857/S0042132421020095

ВВЕДЕНИЕ

Психоэмоциональный стресс является одним из следствий технического прогресса. Особую важность представляет изучение влияния стресса на организм, находящийся в состоянии беременности, в связи с тем, что патологические действия этого фактора выявляются и у последующих поколений. Повышенный уровень материнских гормонов стресса влияет на морфогенез эмбриональных нейронов (Отеллин и др., 2007). В результате изменяется структура поведения, снижаются адаптивные способности у взрослых потомков (Шаляпина и др., 2001; Ордян, Пивина, 2003), что свидетельствует о фундаментальной перестройке функций ЦНС. Одновременно с этим, поведение потомства определяют генетические факторы, условия окружающей среды в послеродовом периоде и качество материнской эмпатии (Weinstock, 2008). В настоящее время имеется большое количество исследований, посвящен-

ных разным факторам, индуцирующим пренатальный стресс, так же, как и последствия этого изучаются по разным маркерам. Однако, очевидна необходимость комплексного анализа для определения механизмов реализации эффектов пренатального стресса, таких как влияние глюкокортикоидов матери на плод, позитивной или негативной роли эпигенетических изменений и роли окислительного стресса в их индукции. Таким образом, интегрированный подход в исследованиях, посвященных влиянию материнского стресса на потомство мог бы принести большую пользу в понимании данной проблемы. Совмещение психологического и биологического подходов, включающее изучение совместно субъективно воспринимаемого стресса и объективных физиологических показателей стрессовых реакций у беременных женщин, влияние этих стрессовых реакций как на развитие плода, так и на ребенка, а также роль материнского поведения и эмпатии во взаимоотношениях с ребенком при

наличии фактора пренатального стресса может быть таким интегративным подходом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

Влияние повышенного уровня глюкокортикоидов в процессе развития организма является ключевым гормональным сигнальным путем, через который реализуются долгосрочные фенотипические эффекты, связанные с неблагоприятными условиями в раннем возрасте. Эти эффекты проявляются на протяжении всей жизни. Воздействие стресса в период раннего пренатального и неонатального развития может долговременно влиять на физиологию и поведение человека. К настоящему времени опубликовано большое количество исследований, освещающих роль глюкокортикоидов в механизмах пренатального стресса (Резников и др., 2004; Отеллин и др., 2007; McGowan, Matthews, 2018; Krontira et al., 2020).

Большинство таких исследований произведено, по понятным причинам, на животных, поэтому особый интерес представляют исследования, выполненные на выборке из человеческой популяции. Дэвис с соавт. (Davis et al., 2011) провели исследование на выборке, состоявшей из 116 женщин и доношенных детей, для определения пренатального действия повышенных уровней глюкокортикоидов и материнского стресса как предполагаемых механизмов для фетального программирования здоровья родившихся детей. Было обнаружено, что реакция повышенного выброса кортизола у детей на процедуру раздражения пятки палочкой была связана с воздействием повышенных концентраций материнского кортизола в конце второго и третьего триместра беременности. При этом, более медленная скорость восстановления уровня кортизола была связана с повышенным уровнем материнского кортизола на ранних сроках беременности, а кроме того и с пренатальным материнским психосоциальным стрессом на протяжении всей беременности. Эти результаты не коррелировали со способом родоразрешения, болезнями в пренатальном анамнезе, социально-экономическим статусом или расой ребенка, полом или порядком рождения. Таким образом, воздействие материнского кортизола и психосоциального стресса оказывает программирующее воздействие на развивающийся плод с последующим влиянием на детскую стрессореактивность.

В то же время появляются новые данные о том, что влияние пренатального стресса на развитие потомства зависит от пола. В исследовании на людях с использованием данных проспективной лонгитюдной когорты, стратифицированной по степени риска, были выделены половые различия

в пренатальном программировании плода материнским кортизолом (Braithwaite et al., 2017). Авторы выявили, что в возрасте 5 нед. у младенцев женского пола повышается количество негативных эмоциональных реакций после воздействия высокого уровня материнского кортизола в течение беременности по сравнению с младенцами, родившимися у матерей с нормальным уровнем кортизола, в то время как у младенцев мужского пола эти показатели снижаются. Половые различия в реализации эффектов пренатального стресса были выявлены в нашей лаборатории при исследовании на крысах (Ордян, Пивина, 2003; Ордян и др., 2020). Было установлено, что у пренатально стрессированных самцов снижена скорость торможения гипофизарно-адренкортикальной системы (ГАС) после стресса, тогда как у самок значительно увеличивается уровень стрессорного выброса кортизола со сходной с контролем скоростью торможения ГАС.

Однако в ряде публикаций отмечается многофакторность и полимодальность реакций развивающегося организма в реализации эффектов пренатального стресса. Так, например, еще в 1998 г. Штюр с соавт. (Stöhr et al., 1998), исследуя долгосрочные последствия пренатального стресса (иммобилизационный стресс крыс-матерей три раза в день в течение последней недели беременности) в двух инбредных линиях крыс, Фишер 344 (F344/NHsd/Zur) и Льюис (LEW/SsNHsd/Zur), показали, что пренатальный стресс изменяет поведение крыс, и эти изменения зависят от принадлежности к генетической линии.

Грэйжник-Филипп с соавт. (Graignic-Philippe et al., 2014) считают, что необходимо оценивать индивидуальную стрессореактивность отдельно в каждом триместре беременности. Также следует отличать хронический стресс от острого и принимать во внимание другие факторы, влияющие одновременно со стрессом (события, происходившие в жизни, социокультурные факторы и др.). Кроме того, по мнению авторов, было бы полезно проводить исследование уровня стресса, тревоги и депрессии одновременно, как во время беременности, так и после нее, для того, чтобы оценить их специфическое воздействие на беременность и развитие ребенка.

В обзоре (St-Cyr, McGowan, 2018) при анализе более 40 исследований, выполненных на грызунах, делается вывод: пренатальный стресс является программирующим фактором, который может привести к развитию градиента фенотипов от адаптивного до патологического. Экологически значимые стрессоры, присутствующие в природе и представленные с физиологической интенсивностью, обеспечивают эволюционную основу для разработки экологически приемлемого ответа.

В работе (Bolten et al., 2013) была выявлена связь между увеличением материнского кортизола в ответ на стресс во время беременности и регуляцией эмоций у ребенка в возрасте шести месяцев. При этом базальный уровень кортизола матерей после пробуждения (утренний уровень кортизола) в середине и в конце беременности не были связаны с эмоциональным статусом ребенка. Авторы, исследовав характеристики темперамента родившихся детей, предполагают, что генетически детерминированный темперамент младенцев смягчает пренатальное воздействие окружающей среды на постнатальную регуляцию эмоций.

С другой стороны, в последнее время появились публикации, предполагающие нейтральную или даже позитивную роль пренатального стресса. Ряд исследователей призывают с осторожностью экстраполировать данные научных работ, в том числе и проведенных на выборках беременных женщин, на всю когорту беременных и предостерегают от наведения панических настроений у беременных матерей. Так, одна из статей называется “Программирование влияния пренатального стресса на нейроразвитие – ловушка самореализующегося пророчества” (Bleker et al., 2019), где отмечается рост интереса как в научной литературе, так и в общественной прессе, к потенциально вредным эффектам пренатального стресса на организм человека и развитие мозга плода. Однако авторы отмечают, что “стресс – это термин-зонтик”, и исследования материнского стресса были сосредоточены на широком спектре ситуаций, вызывающих стресс, начиная от ежедневных неприятностей до травматического стресса после тяжелой утраты или стихийного бедствия. Кроме того, подавляющее большинство исследований на людях являются наблюдательными когортными исследованиями, в которых затруднительно показать для каждого конкретного индивидуума причинную связь нарушений здоровья с последствиями пренатального стресса. Помимо этого, ограничены знания о возможных глубинных механизмах пренатального стресса, а также о влиянии мероприятий по борьбе с пренатальным стрессом на исходы детского нервно-психического развития. Пока у нас нет лучшего понимания, отмечают авторы, было бы контрпродуктивным тревожить всех беременных женщин по поводу возможных вредных эффектов всех видов пренатального стресса, хотя бы для того, чтобы избежать индукции самого стресса (Bleker et al., 2019).

Чувствительность ГАС, по-видимому, калибруется ранним жизненным опытом, и этот факт связан с существенными последствиями для поведения, уменьшением теломер и соответствующим снижением продолжительности жизни (Monaghan, Haussmann, 2015). С другой стороны, эти авторы считают, что воздействие умеренного

стресса в раннем возрасте может оказывать и благоприятное влияние на стабильность организма.

В тоже время наблюдается значимое влияние адаптивных перестроек на развитие систем организма пренатально стрессированного потомства. Различия в росте между пренатально стрессированным потомством и контрольной группой меняются в зависимости от времени действия стрессора во время беременности и исследуемым периодом развития (Berghänel et al., 2017). Авторы проверили эти прогнозы с помощью сравнительного анализа 719 исследований по 21 виду млекопитающих. Наблюдаемые изменения роста в ответ на материнский стресс варьировали во все периоды развития потомства. При этом потомство, подвергшееся воздействию материнского стресса, может расти с той же скоростью, что и группа контроля во время беременности и лактации, но будет расти быстрее после отлучения от груди, когда прямой материнский энергетический вклад отсутствует. Авторы считают, что наблюдаемое ускорение роста после отъема потомства у матери не является “догоняющим фактором роста”, потому что потомство, которое характеризовалось меньшими размерами, чем должно быть в исследуемом возрасте, росло медленнее. Следует отметить, что только воздействие пренатального стресса на ранних сроках беременности приводит к адаптивной пластичности роста.

Эффекты пренатального стресса могут возникать не только непосредственно под влиянием пренатального стресса, но и опосредованно через влияние стресса на здоровье матери и протекание беременности, что также влияет на здоровье и развитие младенцев. Исследования на животных и людях свидетельствуют о том, что активация материнской стрессорной реакции и обусловленные ею реакции эндокринной и иммунной систем играют определенную роль в этиологии эффектов пренатального стресса (Coussons-Read, 2013).

Существуют сильные индивидуальные различия в воздействии пренатального стресса. В то время как некоторые люди кажутся уязвимыми перед этим фактором, другие, по-видимому, относительно устойчивы к его воздействию. Очевидно, здесь имеют значение существующие врожденные различия как в стрессоустойчивости матерей, так и в их стратегиях преодоления стресса. Одновременно существуют некоторые врожденные различия в стрессоустойчивости и стратегии преодоления стресса у развивающихся плодов, что может повлиять на индивидуальный риск развития метаболических и других патологий. Этот врожденный риск, по-видимому, модулируется пренатальной средой, и в зависимости от генотипа плода воздействие пренатального стресса может иметь неблагоприятные или защитные свой-

ства. Следует отметить, что прогнозирование риска является еще более комплексным, поскольку послеродовая среда также взаимодействует как с генотипом, так и с пренатальным окружением.

В качестве примера: крысы, генетически отобранные для пассивной стратегии преодоления стресса, имеют повышенный риск развития ожирения. Однако фенотип ожирения у таких крыс становится очевидным только тогда, когда животные подвергаются воздействию диеты с высоким содержанием жиров. Воздействие пренатального стресса на крыс, не подвергнутых генетическому отбору по стратегии поведения, индуцирует более экстремальную стратегию преодоления стресса по сравнению с теми, кто не подвергался пренатальному стрессу, и поэтому также увеличивает риск ожирения (Voetsma, Tamashiro, 2015). Здесь можно рассуждать о том, что наличие более экстремального стиля преодоления стресса выгодно при угрозе условий окружающей среды, а наличие стресса у матери может обозначить эти будущие условия окружающей среды, что сделает развивающийся плод подготовленным к этим условиям.

Кроме того, при прогнозируемых стрессогенных условиях окружающей среды, энергосбережение будет адаптивным. Однако, когда животное постнатально подвергается воздействию среды, богатой энергией, такой как доступ к диете с высоким содержанием жиров, а стрессогенность окружающей среды оказывается низкой, эта адаптивная стратегия приводит к обратным последствиям и подвергает животное риску ожирения. В этом случае несоответствие между пренатальной средой и послеродовой окружающей средой ведет к патологии (Voetsma, Tamashiro, 2015).

Глюкман и Хансон (Gluckman, Hanson, 2004) высказали гипотезу, о том, что родители подготавливают (программируют) организм их потомков к тем неблагоприятным воздействиям, с которыми он может встретиться после рождения. Такое программирование касается особенностей метаболизма, специфической поведенческой и гормональной реакции на стрессорные воздействия, социальных взаимоотношений и регуляции репродуктивных функций, как одной из важнейших составляющих поддержания целостности популяции. В том случае, если условия окружающей среды, в которой оказывается такой потомок, совпадают с “прогнозируемыми”, то изменение его фенотипа оказывается адаптивным. В противном случае фенотипическая модификация физиологических функций снижает адаптационный потенциал потомков и служит причиной развития многочисленных болезней адаптации.

Гузман с соавт. (Guzman et al., 2006) провели крайне интересное исследование, в котором изучили влияние ограничения потребления матерями белка во время развития плода и/или лактации у крыс на функцию репродуктивной системы и продолжительность жизни потомства женского пола. Крыс кормили либо контрольной диетой (К), либо ограниченной по белку диетой (О) во время беременности. После родов матери получали либо диету К, либо О до отлучения потомства от матери, и таким образом получили четыре группы: КК, ОО, КО и ОК. Результаты этих исследований показали, что сроки открытия влагалища и первого эструса происходили с задержкой в группах ОО и КО. Показатели рождаемости снижались в трех экспериментальных группах, но не в КК. Ограничение материнского белка в одном из двух экспериментальных периодов — беременности или лактации (КО или ОК) — приводило к снижению продолжительности жизни крыс по сравнению с КК и ОО. Самая коротко живущая группа в исследовании была ОК, а самая длинно живущая — ОО. Другими словами, диета с ограничением потребления белка как в течение пренатального развития, так и в ранний постнатальный период, хотя и имела негативные последствия для скорости полового созревания, но значительно увеличивала продолжительность жизни потомков женского пола.

В естественных условиях среды обитания значительное увеличение численности популяции и/или снижения доступа к пищевым ресурсам является сильным стрессорным фактором. На фоне общего снижения фертильности и самцов, и самок в результате стресса численность популяции постепенно снижается. “Популяционному” стрессу подвергаются и беременные животные. В результате потомки этих животных должны обладать таким фенотипом, который позволит им оптимально приспособиться к последующему изменению среды обитания, а любые изменения репродуктивных функций и/или уменьшение числа новорожденных являются адаптивными.

Нами было выполнено исследование, в котором оценивали регулярность и продолжительность эстральных циклов половозрелых самок крыс, родившихся от матерей, которых в последнюю треть беременности подвергали ежедневному стрессорному воздействию. После отъема от матери в 30-дневном возрасте таких самок содержали либо поодиночке, либо в переуплотненных группах (10–12 особей на клетку). Таким подходом мы пытались смоделировать ситуацию, наблюдаемую при резком снижении или увеличении плотности популяции. Несмотря на то, что самки имели неограниченный доступ к воде и пище, анализ длительности эстрального цикла и продолжительности его отдельных стадий показал, что около 50% контрольных и пренатально

стрессированных самок крыс, выросших в условиях изоляции, характеризуются укорочением длительности эстрального цикла. Остальные животные имели либо нормальную продолжительность эстрального цикла, либо удлиненную. При этом у контрольных самок увеличение длительности эстрального цикла происходило за счет стадии диэструса, тогда как у пренатально стрессированных животных удлинялся эструс (Шамолина и др., 2010). Стресс, вызванный содержанием в переуплотненных группах, приводил к увеличению длительности эстрального цикла за счет диэструса у большинства самок контрольной и пренатально стрессированной групп. После оптимизации жилищных условий (перевод на содержание по 5–6 особей в клетке) около 40% пренатально стрессированных крыс сохраняли длительный эстральный цикл, тогда как все контрольные крысы демонстрировали нормализацию продолжительности эстрального цикла (Пивина и др., 2007).

По нашему мнению, пренатально стрессированные животные в условиях низкой плотности популяции демонстрируют более адаптивную реакцию, так как укорочение эстрального цикла и удлинение стадии эструса увеличивает вероятность наступления беременности. Напротив, при повышении плотности популяции, изменения репродуктивных функций пренатально стрессированных самок направлены на снижение фертильности и, соответственно, снижение численности популяции. Следует отметить, что у пренатально стрессированных самок, выросших в стандартных условиях, в молодом возрасте наблюдали те или иные нарушения уровня половых стероидов и морфометрических характеристик матки (Шамолина и др., 2009; Пивина и др., 2010). Очевидно, представляет интерес тот факт, что воздействии используемого в нашем эксперименте иммобилизационного стресса беременных крыс-самок на гормональные циклы родившихся у них самок сходно с последствиями пищевых дефицитов, исследованных в 50-х гг. XX в. (Nelson, Evans, 1954).

Приведенные данные подтверждают идею о “прогнозируемой” модификации фенотипа на ранних этапах развития, которая повышает шанс на выживаемость в конкретных условиях обитания. Поскольку такие модификации фенотипа опосредованы в основном эпигенетическими механизмами, протекающими в процессе развития, некоторые из последствий могут быть необратимыми. Понимание этих многообразных и взаимосвязанных механизмов адаптации или дезадаптации, возникающих в результате воздействия неблагоприятных факторов на ранних этапах онтогенеза, может предоставить нам в будущем новые цели для разработки терапевтической коррекции последствий пренатального стресса (Voersma, Tamashiro, 2015).

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА РАЗВИТИЕ ПСИХОПАТОЛОГИИ

Как видно из анализа литературы, разные виды пренатальных стрессорных воздействий имеют сходные последствия для потомства. Тем не менее, в последнее время уделяется большое внимание влиянию пренатального стресса на развитие психических заболеваний у потомков. Так, Абботт с соавт. (Abbott et al., 2018) отмечают, что, хотя некоторые специфические физиологические (иммунная активация, недоедание и низкий вес при рождении) и токсические стрессоры (алкоголь и пестициды и т.п.) имеют большое значение как пренатальные факторы риска возникновения нервно-психических заболеваний, именно психологический стресс в течение пренатального периода представляет особый интерес по нескольким причинам. Во-первых — психологический стресс может индуцироваться разнообразными факторами. Во-вторых — последствиями психологического стресса являются изменения во всех физиологических системах человека. В-третьих, психоэмоциональный стресс является распространенным явлением, которое может происходить в любые периоды в течение всего срока беременности и во всем социально-экономическом спектре, а также в течение кратких или длительных периодов времени. В совокупности, исследования этих причин преследуют цель более глубокого научного понимания этиологии нервно-психических заболеваний.

В одном из последних исследований (Gur et al., 2019) отмечается, что внутриутробное и раннее неонатальное воздействие материнского стресса, связанного с психическими расстройствами, в настоящее время активно изучается с целью выявления механизмов, лежащих в основе этих расстройств. Авторы использовали в качестве модели пренатальный стресс у беременных мышей для изучения новых взаимосвязей между воздействием пренатального стресса, изменениями в микробиоме кишечника и социальным поведением. Было показано, что самцы, подвергшиеся пренатальному стрессу, имели значительное снижение времени социальных контактов в тесте социального поведения во взрослом возрасте с повышенным высвобождением кортикостерона после социального взаимодействия. Пренатально стрессированные мыши-самцы демонстрировали повышенные уровни маркеров нейровоспаления (IL-6 и IL-1 β), снижение уровня рецепторов окситоцина и снижение метаболизма серотонина в коре головного мозга в зрелом возрасте, что было связано с изменениями показателей социального поведения. Кроме того, обнаружено значительное различие в комменсальных микробах, включая снижение содержания бактериоидов у пренатально стрессированных животных.

Различные факторы внешней среды, действующие в течение критических периодов развития (Светлов, 1960), могут оказывать негативное влияние на рост и дифференцировку нервной системы. В дальнейшей жизни это может способствовать предрасположенности индивида к различным патологическим психическим состояниям, которые часто имеют как компонент когнитивные нарушения. Поскольку когнитивные симптомы остаются одним из наиболее сложных и резистентных аспектов психических заболеваний, подлежащих фармакологическому лечению, важно исследовать механизмы, лежащие в основе этих симптомов. Пренатальные стрессовые воздействия играют ключевую роль в формировании памяти и обучающих функций, связанных с определенными структурами мозга, такими как гиппокамп и префронтальная кора (Richetto, Riva, 2014). Авторы отмечают, что будущие исследования должны быть сосредоточены на изучении механизмов, способствующих конвергентному влиянию различных пренатальных воздействий, с тем, чтобы определить мишени для нового терапевтического вмешательства.

Следует отметить, что потомство обоих полов восприимчиво к заболеваниям, вызванным пренатальным стрессом, но его последствия варьируют для потомства мужского и женского пола в зависимости от гестационного возраста, возможно в зависимости от стадии развития определенных областей и контуров мозга, систем стрессактивации и стресслимитирования и иммунной системы. Биологическими коррелятами у пренатально стрессированного потомства являются: aberrации в развитии нервной системы, когнитивной функции, церебральном процессинге, в функциях и взаимодействии амигдалы и префронтальной коры головного мозга, функций ГАС и автономной нервной системы (Van den Bergh et al., 2017).

Ранние изменения биологических систем могут иметь и адаптивное значение. Воздействие стресса в раннем возрасте может иметь благотворное влияние на устойчивость к стрессу в дальнейшей жизни (Monaghan, Haussmann, 2015), но это преимущество имеет свою цену, а именно — атипичное развитие мозга (Отеллин и др., 2007).

Британский эпидемиолог Баркер с соавт. (Barker et al., 1989) зафиксировали взаимосвязь между весом ребенка при рождении и развитием гипертонии, ишемической болезнью сердца, инсулинорезистентностью и диабетом 2-го типа. Такого рода взаимосвязи в настоящее время обозначаются как пренатальное программирование. Пренатальное программирование чаще всего происходит через эпигенетические механизмы и зависит от типа и времени воздействия, а также от пола плода. В обзоре Ким с соавт. (Kim et al., 2015)

представлены самые последние доказательства того, что пренатальное программирование вовлечено в развитие психических расстройств у потомства, родившегося от матерей, которые испытывали стресс во время беременности. Следует отметить, что методологические различия между исследованиями способствуют неизбежной неоднородности результатов исследований.

Таким образом, пренатальный стресс любой этиологии вызывает долговременные последствия, которые зависят от пола, вида и интенсивности стресса, генетического фона как матери, так и плода. Особое значение придается психоэмоциональному стрессу и последующим психическим и нейробиологическим нарушениям, поскольку это имеет большое практическое значение в современном обществе. Долгосрочные последствия пренатального стресса, в том числе трансгенерационные, во многом являются следствием эпигенетических изменений.

ЭПИГЕНЕТИКА И ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС

Многочисленные исследования показали, что эпигенетические изменения, то есть молекулярные метки, регулирующие активности генов, но не изменяющих первичную структуру ДНК, например, метилирование генов и ацетилирование гистонов, являются одними из возможных последствий пренатального стресса (Cao-Lei et al., 2017; Mattern et al., 2019). Внесенные изменения могут быть “молчащими” процессами, которые могут лежать в основе феноменов риска пренатального стресса, при котором биологические изменения происходят в раннем возрасте, но не проявляют себя до более позднего времени. Эмбриональное развитие захватывает особенно сложный период, в котором генетические факторы и факторы внешней среды могут взаимодействовать, чтобы внести свой вклад в риски развития потомства. Факторы окружающей среды воздействуют на эмбриональный мозг иначе, чем на мозг в постнатальном периоде. Паттерны экспрессии некоторых генов являются не только потенциальным субстратом для пренатального стресса в результате взаимодействия генов, но пренатальный стресс может также определять задержки или ускорения в запуске трансляции генов. Влиянию пренатального стресса могут быть подвержены белки и элементы нуклеиновых кислот, которые участвуют в генетической регуляции, включая факторы транскрипции, микроРНК и эпигенетические модификации.

Эпигенетические изменения направлены на адаптацию организма к изменяющимся условиям его существования. Эпигенетические метки, участвующие в этих процессах, включают метилирование ДНК и гидроксиметилирование, ги-

стоновые модификации, АТФ-зависимое хроматин-ремоделирование и некодирующие РНК (нкРНК). Эпигенетические изменения сохраняются в ряде митотических делений соматических клеток, а также могут передаваться следующим поколениям, если эти изменения произошли в половых клетках (Дыбан, 1988). Тем не менее, большинство исследований эпигенетических изменений после пренатального стресса были сосредоточены на метилировании ДНК, микроРНК и нкРНК. Было показано, что нкРНК регулируют транскрипцию генов, а также стабильность хроматина (Zhou et al., 2010). Такие нкРНК включают в себя короткие микроРНК, piwiРНК и длинные нкРНК (Filipowicz et al., 2008). Важно иметь в виду, что даже если эти эпигенетические компоненты часто изучаются отдельно, они взаимодействуют, чтобы оказать комбинированное воздействие на модуляцию транскрипции генов. Эти метки могут быть первыми не только для текущей, но и для будущей модификации экспрессии генов. Истинная природа таких взаимосвязей может быть раскрыта только в том случае, если параллельно проводятся лонгитюдные, а также межпоколенческие эпигенетические исследования.

В настоящее время ряд исследований указывают на то, что эпигеном реагирует на внешние воздействия, как в период внутриутробного развития, так и после рождения ребенка, а эпигенетические эффекты воздействия стресса могут передаваться следующему поколению (Essex et al., 2013; Provençal, Binder, 2015). Один из возможных механизмов этого феномена представлен в работе Браннер с соавт. (Brunner et al., 2014), которые выявили изменения гистонов в сперме, причем эти изменения могут быть стабилизированы и вследствие этого могут передаваться следующему поколению через зародышевую линию.

Поскольку материнские медиаторы действуют в течение критического периода развития, можно было бы постулировать, что высокий материнский уровень глюкокортикоидов и измененное материнское поведение после стресса вносят свой вклад в долгосрочные эффекты, описанные в потомстве, через эпигенетические модификации. В исследовании на крысах было выявлено, что гиперактивность ГАС играет решающую роль, изменяя адаптационные процессы у крыс с пренатальным стрессом, и эти изменения зависят от пола животного. Для самцов крыс это выражается в снижении пластичности гиппокампа, то есть снижении нейрогенеза и глюкокортикоидных рецепторов, а также в повышенной экспрессии белковых факторов Fos, PSA-NCAM и BDNF, в то время как самки крыс, по-видимому, лучше защищены от влияния пренатального стресса на пластичность гиппокампа (Darnaudéry, Maccari, 2008).

При изучении влияния пре- и постнатальных стрессорных воздействий на эпигенетические процессы авторы другого исследования (Mattern et al., 2019) делают вывод, что воздействия в пренатальный период развития, по-видимому, имеют большее влияние на эпигеном мозга взрослого животного, чем постнатальные переживания. При этом положительные воздействия в пренатальный период развития могут увеличивать количество паттернов метилирования в генах, участвующих в программировании развития стрессоустойчивости в более позднем возрасте. То, что все наблюдаемые межгрупповые различия были специфичны для пола, согласуется с различиями в динамике развития мужского и женского мозга. Многократные изменения и малые размеры эффекта согласуются с многофакторной моделью пренатального программирования поведения взрослых.

Попытка систематического анализа известных к настоящему времени гипотез механизмов пренатального стресса проведена в работе (Conradt et al., 2018). Авторы предполагают, что имеется возможность составить карту происхождения многих физических, психологических и медицинских отклонений и патологий до рождения ребенка. В настоящее время делаются попытки описать и интегрировать две доминирующие модели последствий пренатального стресса: модель кумулятивного стресса (подход, ориентированный на негативные последствия) и модель соответствия/несоответствия (эволюционно-развивающийся подход к последствиям пренатального стресса). Однако, Конрад с соавт. (Conradt et al., 2018) отмечают недостаток этих моделей — внимание только к метаболически ориентированному пренатальному программированию. Третья модель — биологическая чувствительность к контексту (Воусе, Эллис, 2005) основывается на трех важных допущениях. Во-первых, индивидуальные различия в величине биологических стрессовых реакций регулируют восприимчивость к влияниям окружающей среды (патологическим и защитным). Во-вторых, ранний жизненный опыт адаптивно калибрует системы реагирования на стресс в соответствии с контекстами развития. В-третьих, паттерны реагирования на стресс могут изменяться в течение чувствительных периодов развития в зависимости от воздействия окружающей среды. Конрад с соавт. (Conradt et al., 2018) проанализировали контекстную модель в сочетании с моделями кумулятивного стресса и соответствия/несоответствия и предложили новый набор гипотез относительно эпигенетических механизмов, посредством которых пренатальные и постнатальные переживания программируют стрессовую реактивность ребенка и, в свою очередь, способствуют развитию адаптивных и дезадаптивных фенотипов. Эти авторы сформулиро-

вали ряд из четырех проверяемых гипотез, выделяющих эпигенетические механизмы, с помощью которых пренатальный и постнатальный опыт может программировать детскую стрессовую реактивность и, в свою очередь, риск для психопатологии. Первые две гипотезы связаны с эпигенетическими изменениями плода и новорожденного, следующие две связаны с эпигенетическими изменениями плацентарных ДНК.

Рассмотрим эти гипотезы подробнее: 1) постоянное воздействие низкоинтенсивного стресса, как пренатально, так и постнатально, способствует метилированию ДНК, связанному с низкой или умеренной реактивностью на стресс (в соответствии с моделью кумулятивного стресса и контекстной модели (Murgatroyd et al., 2015)). Стабильно низкие уровни воздействия стресса в пренатальном и постнатальном периодах должны способствовать разработке таких стратегий жизнедеятельности, которые соответствуют безопасным, стабильным контекстам (согласно модели соответствия/несоответствия) и низкому риску психопатологии; 2) последовательные высокоинтенсивные стрессовые воздействия, как пренатально, так и постнатально, способствуют метилированию ДНК генов, связанных с усилением регуляции систем реагирования на стресс в раннем возрасте. Этот адаптированный к стрессу профиль реактивности должен способствовать разработке иных жизненных стратегий, которые соответствуют более высоким контекстам неблагоприятного окружения (согласно модели соответствия/несоответствия) и повышенному риску психопатологии (в соответствии с моделью кумулятивного стресса); 3) высокоинтенсивные пренатальные стрессовые воздействия способствуют метилированию ДНК плацентарных генов, связанных с повышением регуляции систем реагирования на стресс и высокой реактивностью младенцев на стресс (Pena et al., 2012; Nugent, Bale, 2015). Поскольку высокая стрессовая реактивность повышает восприимчивость к влиянию окружающей среды, дети с адаптированным к стрессу профилем реактивности, которые растут в безопасной, стабильной постнатальной среде, должны “перекалиброваться”. Это приводит к постнатальным эпигенетическим модификациям, которые поддерживают более низкую стрессовую реактивность и более медленную стратегию жизненного цикла и, следовательно, более низкий риск психопатологии; 4) низкоинтенсивные воздействия пренатального стресса способствуют метилированию ДНК плацентарных генов, связанных со снижением функциональной активности систем реагирования на стресс и низкой или умеренной реактивностью младенцев на стресс (Del Giudice et al., 2011; Murgatroyd et al., 2015). Последующее воздействие суровой, непредсказуемой постнатальной среды должно привести к

повторной “калибровке”, что, в свою очередь, приведет к постнатальным эпигенетическим модификациям, которые повышают реактивность детского стресса (стимулируя профиль реактивности, адаптированный к стрессу) и поддерживают развитие более быстрой стратегии жизненного цикла и, следовательно, более высокий риск для психопатологии.

Эти гипотезы могут пересматриваться в зависимости от имеющихся эмпирических данных. Для оценки этих гипотез авторы считают необходимым провести дополнительные исследования, включающие оценки эпигенетических модификаций пре- и постнатально на различных типах тканей. Только тогда можно будет приблизиться к построению более полной картины того, как пренатальные условия калибруют или не калибруют системы реагирования на стресс и, в свою очередь, адаптивное и дезадаптивное развитие (Conradt et al., 2018).

Достижения в области молекулярной биологии выделили роль эпигенетических механизмов в регуляции активности генов, связанных с поведением и потенциальную роль экологически индуцированных эпигенетических вариаций. Среди прочих выявлены дифференцированно метилированные гены, которые вовлечены в развитие мозга, это гены в пределах вазопрессинергических, серотонинергических, глутаматергических и ГАМК-путей. В эксперименте на мышах выявлено влияние метилирования определенных генов в плаценте стрессированных мышей (*Igf2*, *Gnas*, *Lep*, *Meg3*), а также изменения экспрессии ДНК-метилтрансферазы 1, увеличение метилирования ДНК 11beta-гидроксистероиддегидрогеназы 2 (*11β-HSD2*). По результатам этих исследований можно предположить, что плацента является центральной мишенью материнского дистресса и ключевой механистической связью между материнским дистрессом и потомством. Постнатальные воздействия могут оказывать критическое сдерживающее влияние на пренатальные эффекты и пренатально-постнатальное взаимодействие и развитие ребенка, а также эпигенетические последствия постнатальных взаимодействий матери и ребенка. Внутриутробная среда как таковая, регулируется плацентарной функцией, в связи с этим очевидна необходимость в более подробных исследованиях восприимчивости плаценты к материнскому дистрессу и ее эпигенетической дисрегуляции (Pena et al., 2012; Nugent, Bale, 2015). Интеграция исследований в области пренатального стресса, плацентарной функции и послеродовой материнской заботы с исследованием эпигенетических механизмов могут дать новые представления о патофизиологии, индуцированной материнским стрессом (Monk et al., 2012).

РОЛЬ ПЛАЦЕНТЫ В РЕАЛИЗАЦИИ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

Некоторая систематизация проведенных в настоящее время исследований упоминалась в предыдущем разделе в обзоре гипотез (Conradt et al., 2018). Рассмотрим более подробно проведенные в настоящее время исследования, посвященные взаимосвязи плаценты и последствий пренатального стресса.

Доступ материнских глюкокортикоидов к глюкокортикоидному рецептору (NR3C1) в плаценте и плоде регулируется обменом веществ через ферменты HSD11B1 и HSD11B2, а также через гликопротеин с множественной лекарственной устойчивостью, опосредующий отток глюкокортикоидов из синцитиотрофобласта. В работе (Mark et al., 2009) показано, что динамические паттерны экспрессии генов *Hsd11b1* и *Hsd11b2* плацентарных ферментов HSD11B1 и HSD11B2 в поздние сроки беременности связаны с резкими сдвигами уровня кортикостерона в плаценте. Более того, рост экспрессии гена *Hsd11b1* в поздние гестационные сроки в зоне лабиринта, по-видимому, управляется нормальным предродовым падением уровня прогестерона.

Плацентарный кортикотропин-релизинг-гормон (ПКРГ) является фетоплацентарным сигналом стресса, который также формирует нейродинамическое развитие плода наряду с материнскими гормонами и может быть более точным индикатором состояния плода, чем материнские гормоны стресса. По данным Холанд с соавт. (Howland et al., 2016), плацентарные профили ПКРГ (включая подъемы в середине беременности) были связаны с выраженными симптомами эмоциональных и поведенческих расстройств (МКБ-10, Международная классификация болезней 10-го пересмотра версия: 2019) у детей в возрасте 5 лет. Этот эффект не был объяснен критическими пренатальными или постнатальными последствиями, такими как акушерский риск, сопутствующее материнское психологическое состояние и социально-экономическое состояние семьи. Пренатальный материнский кортизол не был достоверно связан с интернализирующими симптомами ребенка. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышенное воздействие ПКРГ-сигнала фетоплацентарного стресса влияет на развивающуюся центральную нервную систему плода с длительными последствиями для здоровья ребенка.

Во время беременности плацента является местом активного кислородного обмена, что может быть причиной окислительного стресса (ОС). Перепроизводство активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (НО) может разрушить нормальные функции плаценты. Фетоплацентарная единица характеризуется высоким уровнем антиоксидантов, чтобы держать ОС под

контролем. Контролируемое образование АФК и НО служит незаменимыми клеточными сигналами, регулируемыми экспрессию генов и нисходящие клеточные процессы (Арутюнян и др., 2010). ОС также играет важную иммунорегуляторную роль во время беременности. Нерегулируемый ОС и иммунные нарушения связаны между собой при неблагоприятных исходах беременности, таких как самопроизвольный аборт, преэклампсия и задержка внутриутробного развития (Wu et al., 2016).

Плацентарный ОС играет ключевую роль в патофизиологии расстройств, связанных с плацентой, особенно таких, как преэклампсия и задержка внутриутробного развития. ОС повреждает ДНК, белки и липиды, но находится под контролем антиоксидантных ферментов. Разобщающий белок митохондрий 2 (UCP2) может также ограничивать окислительный стресс путем снижения производства АФК. Джонс с соавт. (Jones et al., 2010) охарактеризовали антиоксидантную защиту плаценты крыс во время нормальной беременности и после задержки внутриутробного развития, индуцируемой глюкокортикоидами (дексаметазоном). Плаценты были собраны на 16-й и 22-й дни беременности. Экспрессия генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, (*Sod1*, *Sod2*, *Sod3*, *Cat*, *Gpx3*, *Txn1*, *Txnrd1*, *Txnrd2* и *Txnrd3*) и UCP2 были измерены количественным методом RT-ПЦР в лабиринтной (ЛЗ) и соединительной (СЗ) зонах плаценты. Экспрессия *Sod1* и мРНК UCP2 и активность ксантиноксидазы, являющейся источником АФК, были увеличены с 16-го по 22-й день в обеих плацентарных зонах, тогда как *Sod2* и *Gpx3* увеличились только в быстрорастущей ЛЗ. В отличие от этого, экспрессия *Sod3* и *Txnrd1* упала в ЛЗ, тогда как общая активность СОД продолжала оставаться стабильной. Введение дексаметазона уменьшило фетально-плацентарный рост и экспрессию UCP2 в ЛЗ, но увеличило экспрессию *Txn1* в СЗ. Показатели окислительного повреждения плаценты (TBARS, F2-изопростаны и 8-OHdG) не изменились в течение гестационного возраста независимо от введения дексаметазона, что свидетельствует об адекватной антиоксидантной защите. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что плацента крысы защищена от окислительного стресса динамической зональной и стадийно-зависимой экспрессией генов антиоксидантной защиты.

Бронсон и Бэйл (Bronson, Bale, 2016) считают, что плацента играет решающую роль в пагубном и специфическом для пола воздействии материнского стресса и других воздействий на плод. Вызванные стрессом пертурбации внутриутробной среды передаются эмбриону через плаценту, которая отвечает за поддержание внутриматочного гомеостаза. Нарушение жизненно важных функций плаценты может оказать значительное влия-

ние на развитие плода (в том числе его головного мозга), результаты этого влияния в значительной степени зависят от пола. По данным некоторых исследователей, сами плаценты, принадлежащие плодам мужского пола, больше подвержены негативным изменениям в случае стрессирования беременных животных (Gallou-Kabani et al., 2010; Chen et al., 2013). Эти негативные воздействия на плод являются значимым фактором риска для предрасположенности к нервно-психическим заболеваниям. Бронсон и Бэйл (Bronson, Vale, 2016) полагают, что потенциальная роль плаценты как механизма передачи сигналов материнского стресса и его последствий для определения риска неврологических и психоневрологических заболеваний огромна.

В обзоре (Rudov et al., 2014) приводятся обширные данные о значении микроРНК в функциях плаценты. Авторы классифицируют три группы микроРНК, связанных с развитием плаценты: 1 – кластер микроРНК хромосомы 14 (С14МС) является самым крупным из известных описанных кластеров микроРНК, включающим 52 микроРНК. Он расположен у человека на хромосоме 14q32. Некоторые микроРНК кластера С14МС преимущественно экспрессируются в плаценте. Кроме того, С14МС, по-видимому, играет важную роль в эмбриональном развитии, нейрогенезе и метаболизме РНК; 2 – кластер микроРНК хромосомы 19 (С19МС) содержит 46 микроРНК, расположенных в хромосоме человека 19q13.41. С19МС экспрессируется только из унаследованной от отца хромосомы и в основном связан с плацентой. Таким образом, С19МС может быть связан с эмбриональным развитием человека; 3 – кластер микроРНК-371-3 состоит из hsa-микроРНК-371a-3p, hsa-микроРНК-371b-3p, hsa-микроРНК-371-5p, hsa-микроРНК-372, hsa-микроРНК-373-3p и hsa-микроРНК-373-5p. Этот кластер примыкает к кластеру С19МС и, как известно, экспрессируется в плаценте. В частности, микроРНК этого кластера высоко экспрессируются в эмбрионах человека. Кластер микроРНК-371-3, по-видимому, регулирует клеточный цикл, пролиферацию и апоптоз.

Недавние исследования показали, что некоторые микроРНК влияют на развитие плаценты. Пролиферация трофобластов может быть стимулирована микроРНК-378a-5p, микроРНК-376с и микроРНК-14, в то время как микроРНК-155 и микроРНК-675, как было показано, ингибируют пролиферацию клеток трофобласта. МикроРНК-29b индуцирует, а микроРНК-182 ингибирует апоптоз в клетках трофобласта, микроРНК-195, микроРНК-376с и микроРНК-378a-5p усиливают, а микроРНК-210, микроРНК-34а и микроРНК-29b ингибируют миграцию и инвазию трофобластов (Rudov et al., 2014). МикроРНК, которые ранее связывали с различными

плацентарными изменениями, были ассоциированы с АФК и ОС при различных экспериментальных условиях. Было установлено, что микроРНК-210 появляются в результате активации NIF1- α и модулируют адаптивные механизмы, регулирующие окислительный метаболизм, ОС, митохондриальный метаболизм, ангиогенез, ДНК-репарацию и выживание клеток. МикроРНК-144 связана с модуляцией ОС, осуществляемой с помощью регулирования Nrf2 – центрального регулятора клеточного ответа на ОС.

Филлипс с соавт. (Phillips et al., 2017) предлагают разработать методы лечения последствий пренатального стресса, связанных с риском психических заболеваний, направленные на плаценту, а не на плод. Этими исследователями были проведены эксперименты по определению влияния митохондриально-таргетированного антиоксиданта MitoQ, где маркером положительных изменений были измененные микроРНК. Гестационная гипоксия была причиной низкой массы тела при рождении и изменений в мозге молодого взрослого потомства крыс, имитирующих те, что наблюдаются у человека с нервно-психическими заболеваниями. В тканях и плазме родившихся крысят и их плацентах содержались измененные микроРНК, мишени которых были связаны с изменениями экспрессии генов в головном мозге плода и с локусами шизофрении человека. Молекулярные и морфологические изменения *in vivo* и *in vitro* были предотвращены однократной дозой MitoQ, связанного с наночастицами, что локализовало и предотвратило ОС в плаценте, но не в плоде. Другие исследователи (Aljunaidy et al., 2018) также считают, что опосредованная наночастицами доставка митохондриального антиоксиданта к плаценте является потенциально новым подходом, который поможет избежать нежелательных побочных эффектов у развивающегося потомства.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В РЕАЛИЗАЦИИ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

Редокс-равновесие оказывает значительное влияние на широкий спектр биологических и молекулярных процессов. Когда баланс смещается в сторону повышенного количества свободных радикалов, могут возникать патологические явления, вызванные появлением АФК в тканевом микроокружении или в системном кровообращении. Эпидемия хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и диабет коррелируют с дисбалансом окислительно-восстановительного гомеостаза. Современные достижения эпигенетики выявили параллельный сценарий, демонстрирующий влияние ОС на эпигенетическую регуляцию генов через

модификацию метилирования ДНК, гистонов и микроРНК.

Как известно, эмбрион нуждается в энергии в виде АТФ и НАДФН, чтобы развиваться адекватно. Эти соединения образуются в митохондриальных цепях переноса электронов с участием кислорода, где образование побочных АФК, выполняющих сигнальные функции, жестко регулируется. Генерация АФК под контролем нормально сбалансированных механизмов антиоксидантной защиты клетки имеет важное физиологическое значение, как у эмбриона, так и у плода. Следует отметить, что АФК, генерируемые различными внутриутробными состояниями, могут быть одним из ключевых нисходящих медиаторов, инициирующих эпигенетические процессы и изменение программы развития потомства. Предродовая гипоксия, дефицит/избыток питательных веществ и/или глюкокортикоидов – воздействие каждого из этих факторов способно генерировать чрезмерное количество АФК разными механизмами. Орган-специфический ответ зависит от относительного баланса между генерацией АФК и антиоксидантными способностями клетки (Denperry, 2010; Thompson, Al-Hasan, 2012).

Учитывая ту роль, которую белки теплового шока (БТШ) играют в защите клеток в условиях стресса, неудивительно, что между ОС и системой белков теплового шока существует связь. Связанная с ОС система БТШ, возможно, служит и как противовес патологическим механизмам пренатального стресса. БТШ связаны с окислительно-восстановительным равновесием, в том числе с защитой клетки от повреждений, вызванных неправильным фолдингом белков, связанным с окислительной модификацией полипептидной цепи. Активация БТШ осуществляется с помощью различных механизмов, как прямых, таких как индукция теплового шока или обработка активными электрофильными соединениями, так и непрямым, заключающихся в транскрипционной регуляции через элементы антиоксидантного ответа ARE и Nrf2. Животные модели пренатального стресса также продемонстрировали изменения в плацентарной продукции IGF-1 и IGF-2, которые имеют решающее значение как регуляторы роста и формирования нервной системы плода. В дополнение к роли в регулировании роста плода, сигнализация IGF также задействована в регулировании экспрессии БТШ через mTOR-опосредованный механизм. Интересно отметить, что дисрегуляция как систем БТШ, так и окислительно-восстановительных процессов может способствовать нервным и психиатрическим заболеваниям (Dowell et al., 2019).

В различных таксонах позвоночных стрессовые условия окружающей среды во время развития могут формировать фенотипические призна-

ки траектории развития индивидов, которые, будучи адаптивными в краткосрочной перспективе, могут ухудшить здоровье и выживание во взрослой жизни, причем формирование этих фенотипических признаков зависит от пола. Как показали наши исследования, под воздействием пренатального стресса изменяется онтогенетический профиль свободнорадикального окисления белков в структурах мозга крыс, отвечающих за выбор оптимального пути саморегуляции в ответ на стрессорные воздействия. Динамика свободнорадикального окисления белков в гиппокампе, гипоталамусе и стриатуме (Вьюшина и др., 2012a) в постнатальном онтогенезе резко отличается у пренатально стрессированных крыс, что особенно выражено в начальный период постнатального онтогенеза, а именно в период интенсивной миелинизации. Так, в возрасте 10 дней в исследованных структурах базальная окислительная модификация белков у пренатально стрессированных крысят выше, а индуцированная реакцией Фентона – ниже, чем у контрольных сверстников. В то же время в возрасте 20 дней происходит инверсия этих показателей. Это свидетельствует о нарушении процессов метаболизма белков и процессов сигнальной трансдукции, связанных с АФК и окислительной модификацией белков. В возрасте 30 дней между пренатально стрессированными и контрольными животными различия в этих показателях отсутствуют. Однако в возрасте 100 дней наблюдается значительное снижение уровня окислительной модификации белков, как базальной, так и индуцированной, что может свидетельствовать как об общем снижении окислительных процессов, так и об изменении системы про-и антиоксидантов в целом.

При сравнении параметров контрольных и пренатально стрессированных животных в возрасте 10 и 20 дней можно сделать вывод о более ранней дифференцировке мозга и сокращении сроков морфогенеза. Этот процесс весьма неблагоприятен для дальнейшего развития исследованных структур мозга. Сокращение сроков и ранняя остановка морфогенеза свидетельствуют об изменении сроков развития, что в свою очередь может повлечь за собой раннее старение (Корочкин, Михайлов, 2000). Исследования, проведенные, в том числе и в нашей лаборатории (Шамолина и др., 2009; Vallée et al., 1999) показывают, что пренатальный стресс ускоряет процессы возрастной дисфункции ГАС и репродуктивной системы. Когнитивные расстройства у таких животных начинаются раньше, чем у контрольных сверстников. Можно предположить, что это следствие ускоренного старения структур мозга. Очевидно, что долгосрочные преимущества или издержки стресса в раннем возрасте, скорее всего, будут зависеть от условий, испытываемых на разных стадиях развития.

Стресс в раннем возрасте может вызывать долгосрочные изменения в антиоксидантной защите (Marasco et al., 2013). Величина этих эффектов зависела от времени воздействия глюкокортикоидов и от взаимодействия между пре- и постнатальными стрессовыми стимулами. Авторы обнаружили различия в реакции на воздействие глюкокортикоидов у клеток с более сильной антиоксидантной защитой (эритроциты) и у тканей мозга, где уровень антиоксидантной защиты более низкий. Длительные эффекты влияния глюкокортикоидов в мозге на антиоксидантные биомаркеры оказались регионспецифичными.

Нами были проведены исследования, в которых оценивалось влияние пренатального стресса на активность антиоксидантных ферментов в неокортексе и сыворотке крови. Пренатальный стресс вызывал снижение активности СОД в сыворотке крови (Вьюшина и др., 2012б) и нейронах неокортекса (Флёров и др., 2008). Изменения активности антиоксидантных глутатионсвязанных ферментов в клетках нейронов и нейроглии неокортекса различаются в субклеточных фракциях этих клеточных популяций (Вьюшина и др., 2020). Так, в ядерной фракции активность глутатионпероксидазы повышается как в нейронах, так и в нейроглие относительно значений контрольной группы. В тоже время пренатальный стресс вызывает изменение активности глутатионпероксидазы, которое разнонаправлено в цитозоле (снижается) и в митохондриях (повышается) нейронов. Кроме того, в нейронах пренатально стрессированных крыс повышается уровень активности глутатионредуктазы в ядерной фракции и уровень активности глутатионтрансферазы в митохондриях. В нейроглие активность ферментов глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы не изменяется у пренатально стрессированных крыс по сравнению с контролем. Следует отметить, что изменение активности глутатионпероксидазы в цитозольной и митохондриальной субклеточных фракциях нейронов и нейроглии также разнонаправлено (Вьюшина и др., 2020).

По-видимому, долгосрочные сдвиги в базальной антиоксидантной защите могут приводить к ускоренным процессам старения, что может формировать эффекты, индуцированные пренатальным воздействием повышенного уровня глюкокортикоидов, вызванного стрессом.

В работе (Bittle, Stevens, 2018) было исследовано влияние антиоксиданта N-ацетилцистеина на формирование микроглии после пренатального стресса. Были исследованы две группы беременных крыс — не стрессированная с добавлением N-ацетилцистеина в питьевую воду и пренатально стрессированная, также с добавлением N-ацетилцистеина в питьевую воду. Анализировались гистологические и цитологические эффекты воз-

действия N-ацетилцистеина у потомства этих крыс. Биттл и Стивенс (Bittle, Stevens, 2018) делают вывод о положительном влиянии N-ацетилцистеина на пренатально стрессированную группу потомства и делают вывод, что окислительно-восстановительную дисрегуляцию можно рассматривать как механизм пренатального стресса.

ОС, активация микроглии и воспаление — это три тесно связанных механизма, связанных с пренатальным воздействием этанола, которые возникают в качестве причинного фактора развития аномалий в микроглие (Akhtar et al., 2017). Гомеостаз глутатиона (GSH) в микроглие имеет решающее значение для восстановления ее противовоспалительных свойств. Поддержание гомеостаза GSH важно не только для редокс-равновесия в развивающемся мозге плода, но столь же критично для усиления м2-подобного фенотипа микроглии, подавляя тем самым воспалительные реакции, вызванные стрессорами окружающей среды.

Следует отметить, что роль GSH заключается не только в функционировании его как антиоксиданта (Hansen, Harris, 2015). В настоящее время GSH признан молекулой, которая участвует в нескольких молекулярных процессах, таких, как активация ферментов и свертывание белков и в более широком смысле — клеточная пролиферация, дифференцировка и апоптоз. GSH, вероятно, находится в связи с редокс-регуляцией в эмбриогенезе, органогенезе и дисморфогенезе. Сдвиги в соотношении GSH/окисленного глутатиона (GSSG) вызывают увеличение S-глутатионилирования белков, что приводит к изменению их активности. Таким образом, сдвиги окислительно-восстановительного потенциала могут воздействовать на изменение функции белка в более длительном периоде. Глутатионовая регуляция редокс-чувствительных событий является одной из главных во время эмбрионального развития.

Клеточный окислительно-восстановительный баланс имеет ключевое значение в функциональной активности клеток, однако этот баланс может быть нарушен. На экспериментальном объекте — развивающемся эмбрионе *Danio rerio* (Timme-Laragy et al., 2013) показано, что концентрации GSH определяются дискретными окнами развития: первичный органогенез, дифференцировка органов и личиночный рост. Онтогенетические изменения в экспрессии генов, связанных с GSH, подтверждают гипотезу о том, что окислительно-восстановительное состояние GSH жестко регулируется на ранних стадиях развития.

В работе (Agarwal et al., 2005) было высказано предположение, что ОС модулирует возрастное снижение фертильности. По-видимому, ОС играет определенную роль во время беременности и нормальных родов, а также в начале преждевременных родов. Оксидантный статус клетки моду-

лирует ангиогенез, который имеет решающее значение для роста фолликулов, формирования желтого тела, дифференцировки эндометрия и эмбрионального роста. Переизбыток АФК, возникший в результате нарушения внутриклеточной среды и нарушения обмена веществ, пагубно сказывается на эмбрионе.

Раннее развитие эмбриона у млекопитающих происходит в условиях низкого содержания кислорода. При меньших концентрациях кислорода в культуре *in vitro* эмбрионов свиней уменьшилось содержание H_2O_2 , что привело к снижению уровня фрагментации ДНК, тем самым улучшив развитие. При более высоких концентрациях кислорода (20%) наблюдалось ухудшение дифференцировки, тогда как ускоренное развитие наблюдалось при низких (5%) концентрациях кислорода (Kitagawa et al., 2004).

ОС при беременности и в патогенезе распространенных нарушений у новорожденных может рассматриваться (Marseglia et al., 2014) как компонент раннего процесса старения. Физиологические беременности, так же как осложненные беременности, представляют собой состояние с повышенным воздействием АФК. Сильная корреляция между окислительным статусом и состоянием матери и новорожденного, показывает, что высокий материнский уровень ОС соответствует еще более высокому уровню окислительного стресса у новорожденного, что является фактором ускоренного старения клеток. При этом младенцы имеют ограниченную защиту от ОС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пренатальный стресс является неотъемлемым фактором эволюции. Активация эпигенетических процессов повышенным уровнем материнских глюкокортикоидов изменяет жизненный путь новорожденных непредсказуемым образом. По заключению некоторых исследователей, при определенном сочетании генетических и эпигенетических факторов, а также постнатального окружения, воздействие пренатального стресса может иметь и позитивное значение, как для адаптивных способностей индивидуума, так и для вида. Однако сложность заключается в многофакторности и полимодальности влияний пренатального стресса. Воздействия в разные временные точки эмбриогенеза будут иметь разные последствия, которые также вступают друг с другом в динамические взаимодействия. Кроме того, для человеческой популяции представляется особо важным то обстоятельство, что в современных технологических и информационных условиях значительно вырос вклад психосоциального стресса как фактора пренатального стресса. Что еще более тревожно, последствиями такого

стресса исследователи зачастую называют рост психопатологий и нервных заболеваний в последние десятилетия. По мнению современных исследователей, пренатальный стресс, вызывая смещение про- и антиоксидантного равновесия в сторону повышения уровня АФК (то есть способствуя развитию ОС), приводит к эпигенетическим изменениям у развивающегося организма. Кроме того, изменение редокс-равновесия в эмбриогенезе влияет на процессы про- и антиоксидантного равновесия во взрослом организме.

Следует отметить тот факт, что взаимодействие матери и плода происходит через посредство плаценты – сложно устроенного (хотя и временного) метаболически активного органа. И в норме, и в случае пренатального стресса, реакция матери опосредуется плацентой, которая как метаболически активный орган обладает и своей системой активного редокс-баланса, также подвергающегося ОС, эпигенетическим изменениям и своим как положительным, так и крайне негативным воздействием на плод. Таким образом, понимание механизмов ОС, положительных и негативных последствий его дисрегуляции на всех уровнях системы мать–плацента–плод, понимание процессов активации ОС эпигенетических процессов в эмбриогенезе, может помочь в индивидуальной профилактике и терапии последствий пренатального стресса, в частности когнитивных нарушений и психиатрических заболеваний.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследования выполнены в рамках Государственного задания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН на 2020 год, тема № 0134-2019-0002.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Настоящая статья не содержит результатов исследований с участием людей в качестве объектов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Арутюнян А.В., Шестопалов А.В., Буштырева И.О. и др. Биохимические механизмы формирования плаценты при физиологической и осложненной беременности / Ред. Э.К. Айламазян. СПб.: Изд-во ВМА, 2010. 189 с.

- Вьюшина А.В., Притворова А.В., Семенова О.Г., Ордян Н.Э.* Влияние пренатального стресса на активность антиоксидантных ферментов в субклеточных фракциях нейронов и нейроглии коры головного мозга крыс // *Нейрохимия*. 2020. Т. 37. № 2. С. 148–152.
- Вьюшина А.В., Притворова А.В., Флёров М.А.* Влияние пренатального стресса на окислительную модификацию белков головного мозга крыс в онтогенезе // *Нейрохимия*. 2012а. Т. 29. № 2. С. 240–246.
- Вьюшина А.В., Притворова А.В., Флёров М.А.* Окислительная модификация белков в структурах мозга крыс линии Спрэг-Дуули и некоторые показатели поведения после пренатального стресса // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2012б. Т. 98. № 8. С. 962–969.
- Дыбан А.П.* Раннее развитие млекопитающих. Л.: Наука, 1988. 288 с.
- Корочкин Л.И., Михайлов А.Т.* Введение в нейрогенетику. М.: Наука, 2000. 274 с.
- Ордян Н.Э., Пивина С.Г.* Характеристика поведения и стрессореактивности гипофизарно-адренкортикальной системы пренатально стрессированных крыс // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2003. Т. 84. № 1. С. 52–59.
- Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Баранова К.А. и др.* Зависимое от пола действие пренатального стресса на активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы крыс: роль кортикостероидных рецепторов мозга // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2020. Т. 106. № 6. С. 740–755.
- Отеллин В.А., Хожай Л.И., Ордян Н.Э.* Пренатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг. Адаптивные механизмы, непосредственные и отсроченные эффекты. СПб.: Деятка, 2007. 240 с.
- Пивина С.Г., Ракицкая В.В., Шамолина Т.С., Ордян Н.Э.* Изменение морфометрических характеристик матки крыс под действием пренатального стресса // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2010. Т. 96. № 6. С. 621–626.
- Пивина С.Г., Шамолина Т.С., Акулова В.К., Ордян Н.Э.* Чувствительность к социальному стрессу у самок крыс с измененной стрессорной реактивностью гипофизарно-адренкортикальной системы // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2007. Т. 93. № 11. С. 1319–1325.
- Резников А.Г., Пищак В.П., Носенко Н.Д. и др.* Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемия, 2004. 351 с.
- Светлов П.Г.* Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез // *Вопросы цитологии и общей физиологии* / Ред. Ю.И. Полянский. М., Л.: Изд-во АН СССР, 1960. С. 263–285.
- Флёров М.А., Герасимова И.А., Вьюшина А.В., Притворова А.В.* Влияние пренатального стресса на свободно-радикальное окисление липидов и белков и активность супероксиддисмутазы в нейронах и нейроглии коры больших полушарий головного мозга крыс // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2008. Т. 94. № 4. С. 406–413.
- Шалапина В.Г., Зайченко И.Н., Батуев А.С., Ордян Н.Э.* Изменение нейроэндокринной регуляции приспособительного поведения после стресса в позднем пренатальном онтогенезе // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2001. Т. 87. С. 1193–1201.
- Шамолина Т.С., Пивина С.Г., Ордян Н.Э.* Изменение активности гипофиз-адренкортикальной и репродуктивной систем пренатально стрессированных самок крыс в процессе старения // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2009. Т. 95. № 9. С. 984–992.
- Шамолина Т.С., Пивина С.Г., Ордян Н.Э.* Влияние социальной изоляции в период пубертата на репродуктивные функции и поведение пренатально стрессированных самок крыс // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2010. Т. 96. № 6. С. 598–608.
- Abbott P.W., Gumusoglu S.B., Bittle J. et al.* Prenatal stress and genetic risk: how prenatal stress interacts with genetics to alter risk for psychiatric illness // *Psychoneuroendocrinology*. 2018. V. 90. P. 9–21.
- Agarwal A., Gupta S., Sharma R. K.* Role of oxidative stress in female reproduction // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005. V. 14. P. 3–28.
- Akhtar F., Rouse C.A., Catano G. et al.* Acute maternal oxidant exposure causes susceptibility of the fetal brain to inflammation and oxidative stress // *J. Neuroinflamm.* 2017. V. 14. № 195. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0965-8>
- Aljunaidy M.M., Morton J.S., Kirschenman R. et al.* Maternal treatment with a placental-targeted antioxidant (MitoQ) impacts offspring cardiovascular function in a rat model of prenatal hypoxia // *Pharmacol. Res.* 2018. V. 134. P. 332–342.
- Barker D.J., Winter P.D., Osmond C. et al.* Weight in infancy and death from ischaemic heart disease // *Lancet*. 1989. V. 2 (8663). P. 577–580.
- Berghänel A., Heistermann M., Schülke O. et al.* Prenatal stress accelerates offspring growth to compensate for reduced maternal investment across mammals // *PNAS USA*. 2017. V. 27. P. E1065. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707152114/-/DCSupplemental>
- Bittle J., Stevens H.* The role of glucocorticoid, interleukin-1 β , and antioxidants in prenatal stress effects on embryonic microglia // *J. Neuroinflamm.* 2018. V. 15. № 44. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1079-7>
- Bleker L. S., De Rooij S. R., Roseboom T. J. et al.* Programming effects of prenatal stress on neurodevelopment — the pitfall of introducing a self-fulfilling prophecy // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*. 2019. V. 16. Iss. 13. № 2301. <https://doi.org/10.3390/ijerph16132301>
- Boersma G.J., Tamashiro K.L.* Individual differences in the effects of prenatal stress exposure in rodents // *Neurobiol. Stress*. 2015. V. 1. P. 100–108.
- Bolten M., Nast I., Skrundz M. et al.* Prenatal programming of emotion regulation: neonatal reactivity as a differential susceptibility factor moderating the outcome of prenatal cortisol levels // *J. Psych. Res.* 2013. V. 75. P. 351–357.
- Boyce W.T., Ellis B.J.* Biological sensitivity to context: I. An evolutionary—developmental theory of the origins and functions of stress reactivity // *Dev. Psychopathol.* 2005. V. 17. Iss. 2. <https://doi.org/10.1017/S0954579405050145>

- Braithwaite E.C., Pickles A., Sharp H. et al.* Maternal prenatal cortisol predicts infant negative emotionality in a sex-dependent manner // *Physiol. Behav.* 2017. V. 175. P. 31–36.
- Bronson S.L., Bale T.L.* The placenta as a mediator of stress effects on neurodevelopmental reprogramming // *Neuropsychopharmacology.* 2016. V. 41. P. 207–218.
- Brunner A.M., Nanni P., Mansuy I.M.* Epigenetic marking of sperm by post-translational modification of histones and protamines // *Epigen. Chrom.* 2014. V. 7. № 2. <https://doi.org/10.1186/1756-8935-7-2>
- Cao-Lei L., de Rooij S.R., King S. et al.* Prenatal stress and epigenetics // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. V. 117. P. 198–210. Epub. 2017. May 18. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.016>
- Chen P-Y., Ganguly A., Rubbi L. et al.* Intrauterine calorie restriction affects placental DNA methylation and gene expression // *Physiol. Genom.* 2013. 15. V. 45 (14). P. 565–576. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00034.2013>
- Conradt E., Adkins D.E., Crowell S.E. et al.* Incorporating epigenetic mechanisms to advance fetal programming theories // *Dev. Psychopathol.* 2018. V. 30. Iss. 3. P. 807–824.
- Coussons-Read M.E.* Effects of prenatal stress on pregnancy and human development: mechanisms and pathways // *Obstet. Med.* 2013. V. 6. P. 52–57.
- Darnaudéry M., Maccari S.* Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress // *Brain Res. Rev.* 2008. V. 57 (2). P. 571–585. Epub. 2007. Nov. 28. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.11.004>
- Davis E.P., Glynn L.M., Waffarn F. et al.* Prenatal maternal stress programs infant stress regulation // *J. Child Psychol. Psych.* 2011. V. 52. Iss. 2. P. 119–129.
- Del Giudice M., Ellis B.J., Shirtcliff E.A.* The adaptive calibration model of stress responsivity // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011. V. 35. P. 1562–1592. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.007>
- Dennery P.A.* Oxidative stress in development: nature or nurture? // *Free Radic. Biol. Med.* 2010. V. 49. P. 1147–1151.
- Dowell J., Elser B.A., Schroeder R.E. et al.* Cellular stress mechanisms of prenatal maternal stress: heat shock factors and oxidative stress // *Neurosci. Lett.* 2019. V. 709. № 14. Article 134368. Epub. 2019. Jul. 9. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134368>
- Essex M.J., Boyce W.T., Hertzman C. et al.* Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence // *Child Dev.* 2013. V. 84. Iss. 1. P. 58–75. Epub. 2011. Sep. 2. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2011.01641.x>
- Filipowicz W., Bhattacharyya S.N., Sonenberg N.* Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? // *Nat. Rev. Genet.* 2008. V. 9. P. 102–114.
- Gallou-Kabani C., Gabory A., Tost J. et al.* Sex and diet-specific changes of imprinted gene expression and DNA methylation in mouse placenta under a high-fat diet // *PLoS One.* 2010. V. 5. Iss. 12. P. e14398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014398>
- Gluckman P.D., Hanson M.A.* Living with the past: evolution, development, and patterns of disease // *Science.* 2004. V. 305. Iss. 5691. P. 1733–1736.
- Graignic-Philippe R., Dayana J., Chokronb S. et al.* Effects of prenatal stress on fetal and child development: a critical literature review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. V. 43. P. 137–162.
- Gur T.L., Palkar A.V., Rajaseker T. et al.* Prenatal stress disrupts social behavior, cortical neurobiology and commensal microbes in adult male offspring // *Behav. Brain Res.* 2019. V. 1. Iss. 359. P. 886–894.
- Guzman C., Cabrera R., Cardenas M. et al.* Protein restriction during fetal and neonatal development in the rat alters reproductive function and accelerates reproductive ageing in female progeny // *J. Physiol.* 2006. V. 572. Iss. 1. P. 97–108.
- Hansen J.M., Harris C.* Glutathione during embryonic development // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1850. P. 1527–1542.
- Howland M.A., Sandman C.A., Glynn L.M. et al.* Fetal exposure to placental corticotropin-releasing hormone is associated with child self-reported internalizing symptoms // *Psychoneuroendocrinology.* 2016. V. 67. P. 10–17.
- Jones M.L., Mark P.J., Lewis J.L. et al.* Antioxidant defenses in the rat placenta in late gestation: increased labyrinthine expression of superoxide dismutases, glutathione peroxidase 3, and uncoupling protein 21 // *Biol. Reprod.* 2010. V. 83. P. 254–260.
- Kim D.R., Bale T.L., Epperson C.N.* Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms // *Curr. Psych. Rep.* 2015. V. 17. Iss. 2. P. 5. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0546-9>
- Kitagawa Y., Suzuki K., Yoneda A. et al.* Effects of oxygen concentration and antioxidants on the *in vitro* developmental ability, production of reactive oxygen species (ROS), and DNA fragmentation in porcine embryos // *Theriogenology.* 2004. V. 62. Iss. 7. P. 1186–1197.
- Krontira A.C., Cruceanu C., Binder E.B.* Glucocorticoids as mediators of adverse outcomes of prenatal stress // *Trends Neurosci.* 2020. V. 43. Iss. 6. P. 394–405.
- Marasco V., Spencer K.A., Robinson J. et al.* Developmental post-natal stress can alter the effects of pre-natal stress on the adult redox balance // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013. V. 191. P. 239–246.
- Mark P.J., Augustus S., Lewis J.L. et al.* Changes in the placental glucocorticoid barrier during rat pregnancy: impact on placental corticosterone levels and regulation by progesterone // *Biol. Reprod.* 2009. V. 80. P. 1209–1215.
- Marseglia L., D'Angelo G., Manti S.* Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014. Article ID 358375. 8 p. <https://doi.org/10.1155/2014/358375>
- Mattern F., Post A., Solger F. et al.* Prenatal and postnatal experiences associated with epigenetic changes in the adult mouse brain // *Behav. Brain Res.* 2019. V. 359. P. 143–148.
- McGowan P.O., Matthews S.G.* Prenatal stress, glucocorticoids, and developmental programming of the stress response // *Endocrinology.* 2018. V. 159. P. 69–82.
- Monaghan P., Haussmann M.F.* The positive and negative consequences of stressors during early life // *Earl. Hum. Develop.* 2015. V. 91. P. 643–647.

- Monk C., Spicer J., Champagne F.A. Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: the role of epigenetic pathways // *Dev. Psychopathol.* 2012. V. 24. Iss. 4. P. 1361–1376.
- Murgatroyd C., Quinn J.P., Sharp H.M. et al. Effects of prenatal and postnatal depression, and maternal stroking, at the glucocorticoid receptor gene // *Transl. Psychiatry.* 2015. № 5. P. e560.
<https://doi.org/10.1038/tp.2014.140>
- Nelson M.M., Evans H.M. Maintenance of pregnancy in the absence of dietary protein with estrone and progesterone // *Endocrinology.* 1954. V. 55. Iss. 5. P. 543–549.
- Nugent B.M., Bale T.L. The omniscient placenta: metabolic and epigenetic regulation of fetal programming // *Front. Neuroendocrinol.* 2015. № 39. P. 28–37.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.09.001>
- Pena J., Monk C., Champagne F.A. Epigenetic effects of prenatal stress on 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain // *PLoS One.* 2012. V. 7. Iss. 6. P. e39791.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039791>
- Provençal N., Binder E.B. The effects of early life stress on the epigenome: from the womb to adulthood and even before // *Experim. Neurol.* 2015. V. 268. P. 10–20.
- Phillips T.J., Scott H., Menassa D.A. et al. Treating the placenta to prevent adverse effects of gestational hypoxia on fetal brain development // *Sci. Rep.* 2017. V. 7 (1). P. 9079.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-06300-1>
- Richetto J., Riva M.A. Prenatal maternal factors in the development of cognitive impairments in the offspring // *J. Reprod. Immunol.* 2014. V. 104. Iss. 105. P. 20–50.
- Rudov A., Balduini W., Carloni S. et al. Involvement of miRNAs in placental alterations mediated by oxidative stress // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014. Article ID 103068. 7 p.
<https://doi.org/10.1155/2014/103068>
- St-Cyr S., McGowan P.O. Adaptation or pathology? The role of prenatal stressor type and intensity in the developmental programming of adult phenotype // *Neurotoxicol. Teratol.* 2018. V. 66. P. 113–124.
- Stöhr T., Wermeling D.S., Szuran T. et al. Differential effects of prenatal stress in two inbred strains of rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998. V. 59. № 4. P. 799–805.
- Thompson L.P., Al-Hasan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming // *J. Pregnancy.* 2012. Article ID 582748. 8 p.
<https://doi.org/10.1155/2012/582748>
- Timme-Laragy A.R., Goldstone J.V., Imhoff B.R. et al. Glutathione redox dynamics and expression of glutathione-related genes in the developing embryo // *Free Radic. Biol. Med.* 2013. V. 65. P. 89–101.
- Vallée M., Maccari S., Dellu F. et al. Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: a longitudinal study in the rat // *Eur. J. Neurosci.* 1999. V. 11. № 8. P. 2906–2916.
- van den Bergh B.R.H., van den Heuvel M.I., Lahti M. et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. V. 117. P. 26–64. Epub. 2017. Jul. 28.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003>
- Weinstock M. The long-term behavioral consequences of prenatal stress // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008. V. 32. Iss. 6. P. 1073–1086.
- Wu F., Tian F.-J., Lin Y., Xu W.-M. Oxidative stress: placenta function and dysfunction // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016. V. 76. P. 258–271.
- Zhou H., Hu H., Lai M. Non-coding RNAs and their epigenetic regulatory mechanisms // *Biol. Cell.* 2010. V. 102. P. 645–655.

Some Aspects of the Current State of Prenatal Stress and the Role of Oxidative Stress in the Realisation of Its Consequences

A. V. Vyushina^{a,*} and N. E. Ordyan^a

^a*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

*e-mail: awwa104@yandex.ru

Prenatal stress of any etiology is an integral factor in evolution. Activation of epigenetic processes by increased levels of maternal glucocorticoids changes the life path of newborns in unpredictable ways. Different stressors at different time points of embryogenesis will have different consequences, which also enter into dynamic interactions with each other. One of the dramatic results of such interacting processes is the growth of psychopathologies and nervous diseases. An increase in the level of maternal glucocorticoids causes a disruption of the redox balance in the fetus, and as a result — oxidative stress, that is, the process of shifting the pro- and antioxidant balance in the direction of increasing the formation of reactive oxygen species. Some epigenetic changes that may cause disorders of the central nervous system are the result of oxidative stress. In addition, normally and in the case of stress, the mother's reaction is mediated by the placenta, which, as a metabolically active organ, also has its own system of redox balance, which is also subjected to oxidative stress. Placental epigenetic changes have both positive and negative effects on the fetus. The review examines recent research on the complex analysis of the multicomponent problem of the causes and consequences of prenatal stress.

Keywords: prenatal stress, psychopathology, epigenetics, oxidative stress, placenta