

С.С.Ткачук, В.П.Пішак, В.Ф.Мислицький

СИНДРОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ: ПРОЯВИ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ

Кафедра нормальної фізіології (зав. – д.м.н. О.Л.Кухарчук),
кафедра медичної біології, генетики та паразитології (зав. – проф. В.П.Пішак),
кафедра патологічної фізіології і медичної фізики (зав. – проф. В.Ф.Мислицький)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Огляд присвячено проблемі тривалої модифікації нейроендокринної регуляції репродукції, адаптації та вуглеводного обміну пренатальними стресорними впливами з позицій теорії гормон-нейро-трансмітерного імпринтингу.

Ключові слова: пренатальний стрес, гормони, нейротрансмітери, онтогенез, імпринтинг, статева диференціація мозку, адаптація.

Індивідуальний розвиток організму, від запліднення до зрілості, є результатом послідовної експресії генів. Їх активація/репресія складає сутність імпринтингу – незворотної модифікації властивостей клітин, відповідно до якої програмується морфогенез, структурна та функціональна диференціація клітин.

Незважаючи на первинну генетичну детермінацію онтогенетичних процесів, вони залежать і від мікрооточення клітини. В ролі таких чинників можуть виступати гормони, цитокіни, нейротрансмітери, нейропептиди, клітинні метаболіти та інші пара- і автокринні регулятори [1,13,14]. Ці фізіологічно активні речовини відповідають впродовж критичних періодів індивідуального розвитку за імпринтинг, програмуючи диференціацію клітин та певний рівень їх реактивності щодо фізіологічних подразників.

Згідно концепції [13] подібна автомодифікація клітинної реактивності зумовлена саме імпринтинговими процесами, які програмують рівень функціональної відповіді на той гуморальний подразник, котрий під час критичного періоду диференціації клітини спричинив репресію-дерепресію геному. У такий спосіб генетична пам'ять про подразник зберігається впродовж життя.

Виявлена О.Г.Резніковим закономірність автомодифікації має загальнобіологічне значення. Імпринтингові властивості притаманні інсуліну, катехоламінам, опіюдам, вазопресину, окситоцину, тироліберину, нікотину, статевим гормонам та ін. відносно своїх клітин-мішеней. Цей вплив може реалізуватися через програмування експресії власних рецепторів [58].

У якості імпринтингових чинників можуть виступати численні перинатальні впливи – стрес, який супроводжується порушенням балансу кортикостероїдів, нейротрансмітерів, нейрогормонів, природні та синтетичні глюкокортикоїди, статеві гормони [1,8,14].

Цікаво, що різноманітні за природою, всі вони викликають майже однакові довготривалі зміни у нейрохімічних та морфо-функціональних системах мозку. Однак чи не найважливішим серед всіх чинників є пренатальний стрес. Пояснюється це тим, що з кожним роком посилюється вплив шкідли-

вих антропогенних факторів зовнішнього середовища на людей і тварин. Вивчення наслідків та створення стратегії їх профілактики стає невідкладною проблемою сучасної превентивної медицини.

Стрес матері впродовж останньої третини вагітності спричиняє розвиток у потомків синдрому пренатального стресу (СПС), який характеризується нейроендокринними порушеннями стрес-реактивності та статеві диференціації мозку (СДМ), а саме: статеві поведінки самців, фертильності та плодючості самок щурів [14,15,40, 70,77].

Вперше терміном пренатальний стрес-синдром [76] названо демаскулінізацію та фемінізацію статеві поведінки дорослих самців-нащадків самок, які перенесли стрес впродовж останнього тижня вагітності. Такі порушення поведінки дістали підтвердження у багатьох лабораторіях після впливу на вагітних самок іммобілізації, обмеженого переміщення у просторі при яскравому освітленні, недоїдання, утримання у перенаселених клітках [59, 62, 64]. Подальшими дослідженнями показано, що рівень тестостерону у плазмі крові пренатально стресованих самців у ранньому постнатальному періоді був значно нижчим, ніж у самців, народжених інтактними самками [54,68,78,79].

Weisz et al. [80] вперше виявили зменшення ароматазної активності мозку у крові плодів чоловічої статі під час пренатального стресу.

У самок пренатальний стрес зменшує фертильність і плодючість [18,40]. Такі самки після статеві дозрівання гірше покриваються, мають нерегулярні естральні цикли, більшу кількість спонтанних абортів, вагінальних геморагій, тривалу вагітність, яка закінчується значною кількістю мертвонароджених плодів. Їх нащадки мають знижену життєздатність.

Виходячи з концепції ранньої автомодифікації функціональної відповіді, віддалені наслідки пренатального стресу у дорослих нащадків зумовлені змінами нейроендокринного статусу плодів під час материнського стресу. Саме тому ми вважаємо за доцільне частину нашого огляду присвятити аналізу літературних даних з цієї проблеми.

Для вивчення механізмів розвитку пренатального стрес-синдрому рядом дослідників проведено визначення впливу гострого материнського стресу на функціональний стан різних рівнів нейроендокринної системи плодів [33,36, 37,55,63,69].

Рання модифікація катехоламінергічної реактивності є важливою ланкою патогенезу її розладів у дорослих пренатально стресованих тварин, дослідження катехоламінів (КА) крові та гіпоталамуса плодів під час материнського стресу є надзвичайно важливим для розуміння механізмів розвитку СПС.

Під час гострої іммобілізації самок на 22-й день вагітності рівень нор-адреналіну (НА) та адреналіну в плазмі крові плодів вірогідно зростав, у той час як вміст дофаміну (ДА) мав лише тенденцію до зростання [18]. Через 30 хвилин після іммобілізації матерів у гіпоталамусі плодів мало місце вірогідне зменшення вмісту адреналіну, а через 60 хв – ДА.

Аналіз гормонального статусу гіпоталамуса, гіпофіза і крові плодів показав здатність фетальної нейроендокринної системи реагувати на материнський стрес.

Вміст люліберину у гіпоталамусі плодів зростав впродовж першої години стресування і був максимальним через 60 хв від початку дослідження. Під час

імобілізації вагітних самок на 20-й день вагітності у гіпоталамусі плодів самців значно зменшувався вміст β -ендорфіноподібної активності впродовж всього періоду стресування, а в гіпофізі – через 60 хвилин. У плодів-самок зміни опіюїду у гіпоталамусі були більш помірними, а в гіпофізі – перевищували контрольні впродовж всього періоду стресування [55].

Таким чином, вплив на вагітних самок факторів зовнішнього середовища викликає нейроендокринні зміни не тільки у вагітних самок, але й у плодів на різних рівнях їх нейроендокринної системи. Розвиток фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) необхідний для нормального фетального життя, а у наступному – для неонатального здоров'я. Активація фетального гіпофіза призводить до синтезу та секреції глюкокортикоїдів корою надниркових залоз, які сприяють дозріванню різних систем органів і відіграють важливу роль у відповіді плода на стрес. Незважаючи на те, що ГГНС не досягає у щурів повної зрілості впродовж пренатального розвитку, є цілий ряд доказів того, що вона починає функціонувати до народження. За даними [49] експресія гіпоталамічних і гіпофізарних генів, пов'язаних з функцією ГГНС, починається під час ембріонального розвитку. При фармакологічній адреналектомії концентрація кортикостерону у плазмі зменшується як у самок, так і у плодів з відповідними змінами секреції АКТГ [26]. Автономія цієї системи у плодів щурів показана у дослідях з їх декапітацією на 18-й день внутрішньоутробного розвитку. Ріст наднирників у плодів за цих умов припинявся, а рівень циркулюючого кортикостерону зменшувався незалежно від присутності материнських наднирників. Введення плодам в момент декапітації АКТГ відновлювало нормальний ріст наднирників [56]. Вважають, що АКТГ та β -ендорфін-імунореактивні клітини вперше виявляються на 12,5-13,5 день пренатального життя [32, 66], а наднирники плодів мають здатність реагувати на АКТГ з 14-го дня внутрішньоутробного розвитку [81]. Гіпоталамічний регуляторний механізм, який контролює виділення АКТГ та опіюїди, формується на 16,5-17,5 день пренатального періоду [27, 31]. Подібні результати отримані також [22] у дослідях з введенням вагітним самкам антисироватки до кортиколіберину.

Фетальна ГГНС регулюється такими факторами як кортиколіберин, аргінін-вазопресин та ендогенні опіюїдні пептиди [72].

За даними [22] біосинтез та процесинг проопіомеланокортину починається з 14-го дня, а опіатні рецептори з'являються в мозку щура з 15 дня пренатального життя [30].

Таким чином, очевидно, що при стресуванні матерів на 20-й день вагітності кортиколіберин справді продукується гіпоталамусом плоду щурів призводячи до виділення з гіпофіза опіатів, а з наднирників – кортикостероїдів [18].

Пренатальна секреція кортиколіберину у відповідь на стресорні впливи відіграє важливу захисну роль у життєдіяльності плода. Відомо, що материнський стрес спричиняє гіпоксію у плодів, викликану впливом катехоламінів матері і плода на судини плаценти [18;51,52,83]. При плацентарній вазоконстрикції виділяється кортиколіберин, який має вазодилататорний ефект, діючи через NO/цГМФ-залежний механізм. Кортиколіберин протидіє вазоконстрикції, зумовленій ПГФ₂₆ та ТхА₂, чітко контролюючи резистентність плацентарних судин при підвищеній фетальній васкулярній резистентності [29].

За даними [24] люліберин присутній у гіпоталамусі плодів з 12-го дня. У преоптичній ділянці люліберин вперше визначається на 16,5-17 день, а в терміналях *eminencia medialis* він накопичується на 19,5-20-й день пренатального життя [31;41]. ЛГ в плазмі крові визначається з 16-го дня внутрішньоутробного розвитку.

Таким чином, гіпоталамус плода може реагувати на стресування матерів зниженням секреції люліберину на 20-й день внутрішньоутробного розвитку, що супроводжується вираженим зменшенням виділення відповідних гормонів гонад [18].

В цілому, незважаючи на деяку незрілість, нейроендокринна система плодів може відповідати на стресування матерів впродовж останнього тижня вагітності.

Як було зазначено вище, під час материнського стресу у плазмі крові плодів підвищується концентрація всіх трьох катехоламінів, яка в декілька разів перевищує їх вміст в плазмі вагітних до і під час стресу. Більш високі рівні катехоламінів у плодів та дещо відмінний від материнського характер їх виділення у відповідь на стрес дозволяють вважати, що виявлені закономірності відображають скорше реакцію плодів на стресування матерів, ніж просте проникнення через плаценту материнських катехоламінів.

За даними [18] попереднє введення тирозину певною мірою послабило викликані стресом порушення у гіпоталамусі плодів. Цим можна частково запобігти зміни вмісту β -ендорфіну у гіпоталамусі плодів чоловічої статі та зумовлене ними пригнічення виділення люліберину і, відповідно зниження рівня ЛГ у плазмі крові. Цей факт є вагомим доказом важливої ролі катехоламінів у формуванні нейроендокринного статусу плодів.

Прояви автомодифікації імпринтингових властивостей спостерігаються у щурів вже в перинатальному періоді розвитку. Дослідженнями [15,19] виявлено статеві відмінності ароматазної активності, вмісту норадреналіну, 5-гідроксиіндолоцтової кислоти (5-ГІОК) та обміну серотоніну (СТ) у преоптичній ділянці (ПД), а також вмісту ДА у медіобазальному гіпоталамусі (МБГ) інтактних щурів віком 10 діб. У самців активність ароматази, вміст 5-ГІОК та обмін СТ у ПД, а також вміст ДА у МБГ були значно вищими, ніж у самок. Концентрація НА у ПД самців була майже вдвічі нижчою, ніж у самок [10,11]. Для 5 α -редуктазної активності у ПД інтактних тварин також помічено статеві відмінності, причому у самок активність ферменту була вищою, ніж у самців. Пренатальний стрес усував статеві розбіжності щодо вмісту КА за рахунок збільшення концентрації НА у ПД самців і ДА у МБГ самок, а також зменшення вмісту ДА у ПД самок. Концентрація 5-ГІОК та метаболічне перетворення СТ у ПД пренатально стресованих самок зростали. Під впливом пренатального стресу швидкість утворення естрогенних метаболітів із андрогенів у ПД самців знижувалась, а у самок, навпаки, підвищувалася [60]. Статеві відмінності відновлення 5 α -тестостерону у пренатально стресованих тварин зберігались у ПД, але активність ферменту у самців ставала вищою, ніж у самок. У МБГ пренатальний стрес індукував появу статевих відмінностей вмісту НА та 5 α -редуктазної активності, яких не зафіксовано у інтактних тварин [23, 61]. Морфологічним еквівалентом ефекту ПС на СДМ є зміни статевого диморфізму в секс-диморфних ділянках мозку щурів віком 10 діб. Під впливом пренатального стресу відбувалося нівелювання статевих відмін-

ностей у супрахіазматичному ядрі медіальної преоптичної ділянки за рахунок зменшення кількості великих нейронів у пренатально стресованих самців до рівня притаманного самкам [14]. Така неповна маскулінізація секс-диморфних ядер МПД може бути зумовлена гальмівним впливом стресу організму матері на рівень тестостерону у крові плодів чоловічої статі [42, 43, 77].

На думку [15], рання постнатальна модифікація моноамінергічної системи мозку у пренатально стресованих потомків зумовлена імпринтинговим впливом підвищеного рівня глюкокортикоїдів [79] на активність ферменту синтезу катехоламінів тирозингідроксилази [2, 8] та ароматазну активність тестостерону у плодів та новонароджених [58, 80]. Ця гіпотеза узгоджується з попередніми спостереженнями [59] про функціональний зв'язок між ароматизацією андрогенів та вмістом катехоламінів у гіпоталамусі впродовж критичного періоду постнатального розвитку.

Периферичні прояви порушення СДМ у перинатальному періоді були представлені зменшенням вмісту тестостерону у плазмі, зниженням маси сім'яників, тимуса, наднирників та скороченням ано-генітальної відстані у самців [18, 37, 54, 68].

Рання модифікація статевого диморфізму моноамінергічної системи та метаболізму андрогенів у секс-диморфних ділянках мозку під впливом пренатального стресу може детермінувати розвиток тривалих змін секс-специфічних характеристик репродуктивної функції та статевої поведінки дорослих тварин. Цей висновок підтверджується даними про стрес-індуковане зниження ароматазної активності у гіпоталамусі самців віком 20 днів до рівня, притаманного самкам. Посилення локального утворення 5α -відновлених метаболітів тестостерону і, передусім, дигідротестостерону, у гіпоталамусі пренатально стресованих самців віком 20 та 90 днів може бути причиною подальшого зниження чутливості гіпофіза до ЛГ-РГ у статевозрілих тварин [15, 19, 58].

Завершення пубертації у самців щурів супроводжується зниженням чутливості негативного зворотного зв'язку до стероїдів. Певна роль у формуванні гонадостату у самців належить ароматизації андрогенів у мозку [17]. За допомогою функціональних проб з інгібітором ароматази 1,4,6-андростатрієн-3, 17-діон (АТД) та блокатором тканинних рецепторів андрогенів ніфтолідом (Нф) виявлено індуковані пренатальним стресом зміни чутливості ГГНС, відповідно до естрогенів і андрогенів у статевонезрілих та статевозрілих щурів. У інтактних самців обох вікових груп АТД, інгібуючи утворення естрогенів у гіпоталамусі, порушував систему контролю за гонадотропною функцією гіпофіза і індукував зростання секреції ЛГ та посилення стероїдогенезу у статевих залозах. У пренатально стресованих самців введення АТД не спричиняло підвищення рівня ЛГ, що може бути зумовлено зниженням чутливості гіпоталамо-гіпофізарного комплексу до естрогенного контролю за принципом негативного зворотного зв'язку [16, 19]. Реакція ГГНС на введення Нф у інтактних та пренатально стресованих самців пре- та постпубертатного віку була подібною до спостережуваної у разі введення АТД, але реалізувалася за іншим механізмом. Нф, блокуючи рецептори андрогенів у тканинах-мішенях, усував інгібуючий вплив циркулюючих андрогенів на секрецію гонадотропінів. Відсутність реакції гіпофіза на введення Нф у пренатально стресованих самців певною мірою можна пояснити зниженням

5 α -редуктазної активності, а, отже, й підвищенням концентрації тестостерону у гіпоталамусі ювенільних тварин, внаслідок чого секреція ЛГ гальмувалася за типом негативного зворотного зв'язку. У статевозрілих тварин певна роль у реалізації стрес-індукованих змін чутливості системи зворотного зв'язку до стероїдів належить зниженій реакції гонадотропоцитів гіпофіза на введення екзогенного ЛГ-РГ [17].

Отримані дані дозволяють зробити висновок про модифікуючий вплив пренатального стресу на становлення механізму регуляції гонадотропної функції гіпофіза та, як наслідок цього, зниження функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи.

Індуковані пренатальним стресом зміни функціонального стану статевих залоз у самців та самок щурів різних вікових груп проявилися вірогідним зниженням рівня андрогензв'язуючого білка у статевих залозах тварин віком 20 діб, віковою інволюцією сперматогенезу у старіючих самців та затримкою статевого дозрівання й зміною структури естральних циклів у трьохмісячних самок [14,15].

Пренатальний стрес порушує стан нейрохімічних механізмів головного мозку у дорослих і старих потомків стресованих матерів, що супроводжується довготривалими змінами вмісту та обігу КА і СТ у багатьох ядрах гіпоталамуса й інших ділянках мозку. У дослідженнях [14,15] виявлено підвищення базального рівня ДА у гіпоталамусі як дорослих, так і старіючих пренатально стресованих самців щурів. Базальний рівень НА у гіпоталамусі не змінювався під впливом пренатального стресу у статевозрілих тварин, але значно знижувався у старих щурів. Спостережувані вікові зміни щодо вмісту НА в гіпоталамусі можуть бути спричинені деяким функціональним дефіцитом КА-ергічної системи, що виникає під час старіння [12,14].

Наслідки нейроендокринних порушень СДМ під впливом пренатального стресу проявляються бі- або гомосексуальною поведінкою не лише тварин [37], але й людей [1].

Детальне ретроспективне обстеження чоловіків, які народилися у Німеччині під час другої світової війни було проведене [33]. Із 800 перевірених гомосексуалістів вірогідно більша кількість народилася під час стресорного воєнного чи повоєнного періоду, ніж у попередні та наступні роки.

В інших дослідженнях проведено опитування 100 бі- або гомо- та 100 гетеросексуальних чоловіків однакового віку відносно перенесеного їх матерями стресу під час вагітності. Вірогідно більша кількість пренатальних стресів виявлена у бісексуальних та особливо гомосексуальних чоловіків у порівнянні з гетеросексуальними [1]. Біля третини гомосексуалістів сповістили, що їх вагітні матері перенесли такі важкі види психічного стресу, як втрата близьких, конфлікти з партнером, згвалтування чи сильний страх. Ще одна третина вагітних перенесли стреси помірної сили. Разом з тим, лише у 10% матерів гетеросексуальних чоловіків в анамнезі мав місце стрес середньої важкості. Ці дані є підтвердженням того, що пренатальний стрес може бути фактором ризику у виникненні статевих збочень впродовж життя.

Як уже було зазначено, ГГНС плодів має здатність реагувати на материнський стрес.

З точки зору концепції прематураційної автомодифікації ефекти самопригнічення чи самостимуляції у контролі адаптаційної реактивності ГГНС

можуть бути детерміновані короткочасними ранніми коливаннями вмісту кортикостероїдів.

Численними дослідженнями показано, що пренатальне підвищення рівня кортикостероїдів у крові плода внаслідок стресу або порушення глюкокортикоїдного балансу у вагітних шляхом введення екзогенних гормонів спричиняє тривалу модифікацію стрес-реактивності у їх дорослих нащадків [2,9,12,15,71]. Це знаходить підтвердження у цілому ряді досліджень, починаючи з молекулярного рівня і закінчуючи порушенням адаптивної поведінки.

Досліджуючи експресію деяких пептидів у гіпоталамусі самців нащадків самок, котрим вводили дексаметазон на 17-й та 19-й дні вагітності, [25] виявили в медіальній еміненції вибіркочку редукцію резервів кортиколиберину та підвищення запасів аргінін-вазопресину в порівнянні з інтактними самцями. На всіх досліджених (більш пізніх стадіях розвитку) вазопресин переважав над кортиколиберином, хоча на базальні рівні АКТГ та кортикостерону це не впливало. Дані [50] свідчать, що іммобілізація самок впродовж 15-19 днів вагітності призводить до порушення щільності рецепторів глюкокортикоїдів у ядрах перегородки, фронтальної кори, мигдалеподібного комплексу.

Відомо, що у самців статева та адаптивна поведінка супроводжується активацією c-fos-білка в медіальній преоптичній ділянці мозку. У дорослих самців, які перенесли материнський стрес, експресія c-fos-активності у цій ділянці була значно нижчою [46].

Подібні порушення знайдено і у вищих тварин. У 9-місячних нащадків мавп, матерям котрих на 132 та 133 дні вагітності вводили дексаметазон, був порушений рівень кортизолу у плазмі, а у 20-ти місячних тварин ЯМР-дослідження виявило зменшення розмірів та сегментарного об'єму гіпокампа на 30% у порівнянні з інтактними. Тривалу модифікацію різної поведінки у пренатально стресованих макак спостерігали [48]. Зниження стрес-реактивності у дорослих самців шурів, що перенесли материнський стрес, проявлялося також пригніченням емоційного компоненту стрес-реакції та значним зниженням кількості виразок шлунково-кишкового тракту, індукованих іммобілізаційним стресом.

У самців шурів пренатальний стрес не впливав на базальні рівні кортикостерону в плазмі крові [14,20].

Гостра іммобілізація пренатально стресованих тварин спричиняє підвищення вмісту кортикостерону у плазмі, проте воно було значно нижчим, ніж у контрольних.

За даними [14] реакція ультраструктур аденогіпофіза і надниркових залоз теж була типовою, але значно послабленою, проте без ознак виснаження структурно-функціональних резервів. Причина послабленої стрес-реактивності аденогіпофіза і кори наднирників з'ясована авторами після визначення катехоламінів гіпоталамуса – у пренатально стресованих самців гострий стрес не викликав зменшення тканинної концентрації норадреналіну – типової реакції на стрес у інтактних тварин.

Отже, очевидно, що зміни стрес-реактивності системи «ЦНС-гіпофіз-кора надниркових залоз» у тварин, які перенесли материнський стрес, зумовлені порушенням норадренергічної реактивності внаслідок гормонального дисбалансу в період пренатального розвитку.

Функції нейрохімічної системи визначаються синтезом медіатора та його рецепцією, тому причину порушення діяльності системи слід шукати у цих її ланках.

За даними ряду авторів введення глюкокортикоїдів у певні дні останнього тижня вагітності або пренатальний стрес спричиняли необоротну модифікацію активності тирозингідроксилази – ключового фермента синтезу катехоламінів [2,8,9]. Пренатальне підвищення рівня глюкокортикоїдів модифікує не лише висхідну активність тирозингідроксилази, але й механізм її швидкої активації за умов стресу [4], що призводить до порушення стрес-індукованої реактивності КА-ергічних систем мозку.

Щодо рецепторної ланки адренергічної системи, то адренорецептори з'являються у мозку щура, який розвивається, впродовж останньої третини ембріогенезу, а на перших тижнях життя їх кількість зростає до дорослого рівня [44,53]. Онтогенез адренорецепторів у мозку тварин зазнає змін в результаті стресування їх матерів під час вагітності [57]. Кількість β -адренорецепторів кори головного мозку в постнатальному онтогенезі щурів зростає відповідно із збільшенням кількості матричної РНК цих рецепторів і т.ч. залежить від активності транскрипції їх генів [35].

У регуляторній ділянці гена β -адренорецептора знайдено глюкокортикоїд-залежний сайт [45], тому транскрипція цього гена може активізуватися даними гормонами. Ці факти дозволяють думати про здатність глюкокортикоїдів, рівень яких підвищується в організмі у процесі онтогенезу [7] та може змінюватися під час стресу чи внаслідок гормонотерапії, впливати на онтогенез адренорецепторів.

На думку [3], вплив кортикостерону, що вводився на 16-й та 18-й дні вагітності, на онтогенез β -адренорецепторів, в основному зумовлений змінами вмісту норадреналіну у мозку.

Про це свідчать дані цих же авторів, згідно яких зниження числа β -адренорецепторів в мозку новонароджених з наступним підвищенням його в 16-ти денному віці, знаходилося в зворотній залежності із змінами рівня і біосинтезу КА. Після введення кортикостерону самкам щурів на 16-й та 18-й дні вагітності [3,5] спостерігали підвищення активності тирозингідроксилази та вмісту катехоламінів у корі головного мозку потомків віком один тиждень з наступною затримкою наростання рівня медіатора (норадреналіну) та зниженням його вмісту відносно контрольних тварин в 16-денному віці [3]. Тривалий стрес під час вагітності, який підвищує рівень норадреналіну у мозку 1-2-тижневих щурят, за даними [57] зменшує у ньому кількість β -адренорецепторів. Down-регулюючий вплив медіатора на власні рецептори та обернене співвідношення між рівнем НА та числом β -адренорецепторів в тканинах дорослих тварин добре відоме [38]. Ці факти свідчать, що вплив глюкокортикоїдів (та, очевидно, опосередкованої ними дії стресу) на онтогенез β -рецепторів, може бути зумовлений змінами рівня відповідного медіатора.

Гормональні впливи зменшують також темпи росту кількості α_2 -адренорецепторів в онтогенезі. Відмінності у числі цих рецепторів у дослідних і контрольних тварин найбільш виражені в 35 та 70-денному віці.

В інших дослідженнях [6], котрі були проведені на мишах, аналіз рецепторної ланки норадренергічної нейрохімічної системи виявив зниження щільності α_2 -рецепторів у гіпоталамусі та корі, β -адренорецепторів у корі

головного мозку мишей з ослабленою в результаті пренатального гормонального впливу стресорною відповіддю у порівнянні з більш реактивними контрольними мишами. Зниження щільності адренорецепторів відмічалось також в деяких ділянках мозку щурів з генетично ослабленою адренокортикальною відповіддю на стрес і підвищеною активністю тирозингідроксилази в мозку.

Зниження кількості α_2 -адренорецепторів у мозку дорослих щурів спостерігалось також внаслідок дії пренатального стресу [57].

Результати, отримані [3,6] свідчать, що глюкокортикоїди в період ембріогенезу є одними з регуляторів онтогенезу адренорецепторів мозку. Ці гормони можуть опосередковувати і дію стресу на адренорецептори, і їх вплив може проявлятися тривалий час протягом життя.

Такі порушення рецепторної ланки у щурів з пренатальним гормональним дисбалансом узгоджується з ослабленням у них адренокортикальної відповіді на введення норадреналіну у бічний шлуночок мозку.

Однак за даними [15], у пренатально стресованих щурів після інтрацеребровентрикулярного введення норадреналіну у бічний шлуночок головного мозку гормональна реакція була дещо сильнішою, ніж у інтактних тварин і повільніше згасала після первинного високого підйому.

Автори вважають, що пренатальний стрес спричиняє модифікацію норадренергічної реактивності у статевозрілих самців щурів у напрямі підвищення напруження норадренергічних нейронів головного мозку.

Цілком імовірно, що даний факт пояснюється не впливом глюкокортикоїдів, а коливаннями вмісту норадреналіну у фетальному мозку під час стресу [18], що цілком вкладається в рамки концепції автомодифікації клітинної реактивності.

Водночас авторами виявлена знижена реактивність НА-ергічної системи гіпоталамуса та адренокортикальної системи на гострий стрес у статевозрілих пренатально стресованих щурів. Відсутність реакції КА-ергічної системи на гострий стрес, цілком вірогідно, є наслідком вищезазначених ранніх постнатальних змін КА-ергічної активності гіпоталамуса, зумовлених стрес-індукованим гормональним дисбалансом у пренатальний період. Це підтверджується даними [3,6], згідно з якими у дорослих потомків народжених матерями з підвищеним рівнем глюкокортикоїдів в крові під час вагітності вміст НА в гіпоталамусі не знижувався за емоційного стресу.

На відміну від самців, дорослі самки віком 3-4 місяці, що народилися від стресованих вагітних щурів, реагують на гострий стрес подібно до інтактних тварин, тобто падінням гіпоталамічного рівня норадреналіну та значним підвищенням концентрації кортикостерону у плазмі крові (12).

Таким чином, нейрохімічні зміни у мозку тварин, що перенесли материнський стрес або порушення глюкокортикоїдного балансу в організмі матері, є схожими, хоч і не тотожними. Це цілком природно, адже стрес є комплексною нейроендокринною реакцією, якій притаманна різноманітність фізіологічних і біохімічних реакцій із залученням багатьох гормонів, нейротрансмітерів, нейромодуляторів.

Крім кортикостероїдів та біогенних амінів вагома роль у розвитку СПС належить опіюдам [47].

Нормальні рівні опіоїдів у мозку на ранніх етапах онтогенезу необхідні для адекватного його розвитку. Хронічне введення блокатора опіоїдних рецепторів налтрексону порушує процеси проліферації у певних ділянках мозку, залежне від його дози [82]. У великих дозах налтрексон прискорює дозрівання нейронів кори, гіпокампа, стимулює ріст дендритів та формування шипиків, а у малих – гальмує ці процеси [39].

Як зазначалось на початку огляду, β -ендорфіни фетального гіпоталамуса та гіпофіза самців щурів активно реагують на материнський стрес [18], а попереднє введення вагітним самкам налтрексону до певної міри запобігає порушенням статевої поведінки, що викликаються впливом пренатального стресу.

Подібні результати отримані при створенні дисбалансу опіоїдів у крові плодів шляхом введення їх вагітним самкам. Показано, що пренатальна експозиція морфіну пошкоджує експресію мРНК-опіоїдних пептидів в деяких структурах мозку у щурів в постнатальному онтогенезі [73].

Авторадіографічне дослідження каппа-, дельта- та міу- опіоїдних рецепторів у нащадків самок, яких піддавали дії хронічного іммобілізаційного стресу показало, що пренатальний стрес індукуює down-регуляцію тільки останніх [65]. Це узгоджується з даними [75], згідно яких в пренатальному періоді розвитку у мозку щурів функціонально активні лише міу-опіоїдні рецептори, які опосередковують дію як ендогенних опіоїдів, так і фармакологічних препаратів з опіоїдною активністю.

Між глюкокортикоїдами та опіоїдами в процесі пренатального стресу існує тісна взаємодія. У плодів овець під час материнського стресу впродовж останнього тижня вагітності підвищення ендогенного фетального кортизолу пригнічує експресію опіоїдних пептидів у мозку [49]. За даними [28], у щурів стероїдні гормони також впливають на експресію мРНК проопіомеланокортину в нейронах аркуатного ядра, які посиляють свої проєкції в медіальну преоптичну ділянку. Автори дійшли висновку, що щільність β -ендорфінергічної іннервації цієї ділянки мозку регулюється рівнем стероїдних гормонів впродовж пренатального розвитку.

Як уже згадувалося, опіоїдним пептидам належить важлива роль в порушенні СДМ в процесі розвитку СПС [18]. Тривале введення морфіну впродовж вагітності призводить до значного гальмування тестикулярного стероїдогенезу, відсутності сперматогенезу, зниження рівня ЛГ плазми крові у місячних самців-нащадків [67].

Короткочасні коливання вмісту інсуліну у пренатальному онтогенезі також можуть мати віддалені наслідки, викликаючи тривалу модифікацію вуглеводного обміну [1,34]. Спостереження показали, що пренатальні стресорні впливи мають віддалені ефекти стосовно метаболічних функцій. Найголовнішим проявом метаболічних порушень у дорослих пренатально стресованих тварин є підвищення рівня глюкози у крові [74].

Беручи до уваги експериментальні та клінічні дані [34] запропонована профілактика вродженого діабету шляхом попередження у вагітних жінок гіперглікемії, яка призводить до гіперінсулінемії у плодів та відповідної автомодифікації вуглеводного обміну в постнатальному розвитку.

У даному огляді нами розглянуті лише окремі, найбільш досліджені симптоми пренатального стресу. Немає найменшого сумніву у тому, що

найближчі роки принесуть нові дані стосовно наслідків пренатальних стресорних впливів та механізмів їх розвитку. Однак на підставі уже відомих фактів можна дійти однозначного висновку, що аномальні рівні гормонів і нейромедіаторів, зумовлені порушеннями психосоціальних та/або природних умов оточуючого середовища, можуть відігравати роль функціональних тератогенів і призводити до стійких фізіологічних та/або психологічних порушень функцій впродовж життя. Саме тому поняття «структурна тератологія» (тератоморфологія) було доповнене «функціональною тератологією» (тератопсихологією). Психофізіологічних дисфункцій, які виникають на основі порушень диференціювання мозку, можна запобігти оптимізацією психосоціальних та/чи природних умов або своєчасною корекцією аномальних концентрацій гормонів і нейромедіаторів. Таким чином, розкриття механізмів цієї патології створює нові можливості для превентивної медицини.

Література. 1. Дернер Г., Гетц Ф., Роде В. Значение гормонзависимого развития мозга для онтогенеза животных и людей // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. – Новосибирск: Наука, Сиб.отд., 1990. – С. 67-77. 2. Дыгало Н.Н., Науменко Е.В. Модификация гидрокортизоном в период внутриутробного развития активности тирозингидроксилазы мозга взрослых белых крыс // Онтогенез. – 1988. – Т.19, №3. – С. 319-322. 3. Дыгало Н.Н., Милова А.А., Шишкина Г.Т. Онтогенез альфа₂- и бета-адренорецепторов мозга после воздействия кортикостероном в период внутриутробного развития // Онтогенез. – 1991. – Т.22, №6. – С. 606-611. 4. Дыгало Н.Н., Калинина Т.С. Эффекты взаимодействия генотипа и глюкокортикоидов на активность тирозингидроксилазы мозга плодов крыс // Генетика. – 1993. – Т.29, №9. – С. 1453-1459. 5. Дыгало Н.Н., Шишкина Г.Т., Милова А.А. Бета-адренорецепторы коры головного мозга крысят после воздействий, изменяющих уровень норадреналина // Онтогенез. – 1993. – Т.24, №13. – С. 93-97. 6. Дыгало Н.Н., Шишкина Г.Т. Генетическая и онтогенетическая изменчивость норадренергической регуляции адренортикальной функции // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1996. – Т.82, №4. – С. 15-19. 7. Мицкевич М.С. Становление нейроэндокринной регуляции в онтогенезе // Онтогенез. – 1990. – Т.21, №3. – С. 242-253. 8. Науменко Е.В. Длительные нарушения моноаминовых систем головного мозга, вызванные действием вредных факторов внешней среды в раннем онтогенезе // Нейрохимия. – 1988. – Т.7, №2. – С. 288-302. 9. Науменко Е.В., Дыгало Н.Н., Маслова Л.Н. Длительная модификация стрессорной реактивности воздействиями в пренатальном онтогенезе // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. – Новосибирск: Наука, Сиб.отд., 1990. – С. 40-54. 10. Носенко Н.Д. Половой диморфизм моноаминергической системы мозга: эффекты пренатального стресса и неонатальной андрогенизации крыс // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1996. – Т.82, №4. – С. 46-53. 11. Носенко Н.Д. Влияние стресса материнского организма на оборот катехоламинов в мозгу детенышей крыс // Нейрофизиология. – 1997. – Т.29, №2. – С. 124-130. 12. Носенко Н.Д. Тривалі зміни стресреактивності катехоламінової системи гіпоталамуса і кори надниркових залоз у пренатально стресованих самок щурів // Ендокринологія. – 1997. – Т.2, №1. – С. 114-119. 13. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. – Киев: Наук. думка, 1982. – 252 с. 14. Резников О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Журн. АМН України. – 1998. – Т.4, №2. – С. 216-233. 15. Резников О.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. та ін. Патолофізіологічні механізми порушень регуляції репродукції та адаптації внаслідок пренатального стресу // Ендокринологія. – 1996. – Т.1, №1. – С. 14-24. 16. Резников О.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. та ін. Морфологічні та функціональні зміни нейроендокринної системи у пренатально стресованих щурів // Буковинський мед.вісник. – 1998. – Т.2, №2. – С. 47-51. 17. Резников А.Г., Синицын П.В. Роль метаболизма тестостерона в гипоталамусе в регуляции гонадотропной функции гипофиза у самцов крыс пре- и постпубертатного возраста // Пробл. эндокринологии. – 1990. – Т.36, № 3. – С. 68-71. 18. Роде В., Окава Т., Штал Ф., Гетц Ф. и др. Изменения нейроэндокринной системы плодов крыс при остром стрессе в конце беременности // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. – Новосибирск: Наука, 1990. – С. 28-40. 19. Тарасенко Л.В., Синицын П.В., Резников А.Г. Влияние пренатального стресса на становление гонадотропной функции гипофиза у самцов крыс // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1996. – Т.82, №4. – С. 39-45. 20. Ткачук С.С. Деякі нейроендокринні кореляти антистресорної дії мелатоніну у інтактних та пренатально стресованих самців щурів // Буковинський мед.вісник. – 1998. – Т.2, № 3-4. – С. 149-153. 21. Штрбак В., Будуреск Ф., Юрчовичова Я. и др. Созревание нейроэндокринной регуляции некоторых гипофизарных гормонов // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. – Новосибирск: Наука, Сиб.отд., 1990. – С. 17-28. 22. Allen R.G., Pintar J.E., Stack J., Kendall J.W. Biosynthesis and processing of pro-opiomelanocortin-derived peptides during fetal pituitary development // Develop. Biol. – 1984. – V.102, №1. – P. 43-50. 23. Anderson R.H., Fleming D.E., Rhees R.W., Kinghorn E. Relationship between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats // Brain Res. – 1986. – V.370, №1. – P. 1-10. 24. Aubert M.L., Begeot M., Winiger B.P. et al. Ontogeny of hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone (GnRH) and

pituitary GnRH receptors in fetal and neonatal rats // *Endocrinol.*— 1985.— V.116, №5 — P. 1565-1576. 25. *Bakker J.M., Schmidt E.D., Kroes H. et al.* Effects of short-term dexamethasone treatment during pregnancy on the development of the immune-system and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat // *J.Neuroimmunol.*— 1995.— V.63, N2.— P. 183-191. 26. *Baram T.Z., Schultz L.* Fetal and maternal rat corticosterone and ACTH after pharmacological adrenalectomy // *Neuroendocrinol.*— 1990.— V.52, N1.— P.45. 27. *Boudouresque F., Guilleme V., Grino M. et al.* Maturation of the pituitary-adrenal function in rat fetuses // *Neuroendocrinol.*— 1988.— V. 48, N2.— P. 417-422. 28. *Cheung S., Salinas J., Hammer R.* Gonadal-steroid hormone-dependence of beta-endorphin-like immunoreactivity in the medial preoptic area of the rat // *Brain Res.*— 1995.— V.675, N1-2.— P.83-89. 29. *Clifton V.L., Read M.A., Leitch I.M. et al.* Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal-placental circulation — involvement of the nitric oxides cyclic guanosine 3',5'-monophosphate-mediated pathway // *J.Clin.Endocrinol. and Metab.*— 1995.— V.80, N10.— P. 2888-2893. 30. *Coyle J.T., Pert C.B.* Ontogenetic development of (³H) naloxone binding in rat brain // *Neuropharmacol.*— 1976.— V. 15, N2.— P. 555-560. 31. *Daikoku S., Chikamori-Aoyama M., Tokuzen M. et al.* Development of hypothalamic neurons in intraventricular grafts: Expression of specific transmitter phenotypes // *Develop. Biol.*— 1988.— V.126, N2.— P. 382-393. 32. *Daikoku S., Kainano H., Abe K., Yoshinaga K.* Topographical appearance of adenohipophysial cells with special reference to the development of the portal system // *Arch. Histol.Jap.*— 1981.— V.44, N1— P. 103-116. 33. *Dyrner G., Gutz F., Rohde W., Stahl F.* Prenatal stress and sex-specific brain development.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1984.— P. 229-238. 34. *Dyrner G., Plagemann A., Ruckert J. et al.* Teratogenic maternofetal transmission and prevention of diabetes susceptibility // *Exper.Clin.Endocrinol.*— 1988.— V.91, N1.— P. 247-258. 35. *Duman R.S., Saito N., Taliman J.F.* Development of β -adrenergic receptor and C-protein messenger RNA in rat brain // *Mol.Brain Res.*— 1989.— V.5, N4.— P. 289-296. 36. *Gutz F., Ohkawa T., Rohde W. et al.* Influence of prenatal stress on the fetal neuroendocrine system in rats. II. Partial prevention of acute and long-lasting effects by simultaneous administration of tyrosine // *Stress: Neurochemical and Humoral Mechanisms.*— N.Y.: Gordon and Breach Sciences Publishers.— 1989. 37. *Gutz F., Stahl F., Ohkawa T. et al.* The influence of maternal adrenal function during gestation on hormonal and long-term behavioral parameters in the offspring of rats // *Systemic Hormones, Neurotransmitters and Brain Development.*— Basel.: Karger, 1986.— P. 112-116. 38. *Hadcock J.R., Wang H., Maibon C.C.* Agonist-induced destabilization of β -adrenergic receptors // *J.Biol.Chem.*— 1989.— V.264, N33.— P. 19928-19933. 39. *Hauser K.F., McLaughlin P.J., Zagon I.S.* Endogenous opioids regulate dendritic growth and spine formation in developing rat brain // *Brain Res.*— 1987.— V.416, N1.— P.157-161. 40. *Herrenkohl L.R.* Prenatal stress reduced fertility and fecundity in female offspring // *Science.*— 1979.— V. 206.— P. 1097-1099. 41. *Horvath J., Setao G., Flerko B.* Immunohistochemical study of the onset of hormone synthesis in LH-RH and somatostatin neurons in rat brain // *Endocrinol.Exp.*— 1982.— V.16.— P. 229-238. 42. *Kerchner M., Ward I.* SDN-MPOA volume in male rats is decreased by prenatal stress, but is not related to ejaculatory behavior // *Brain Res.* — 1992. — V. 581, N 2. — P. 244-251. 43. *Kerchner M., Malsbury C.W., Ward O.B., Ward I.* Sexually dimorphic areas in the rat medial amygdala — resistance to the demasculinizing effect of prenatal stress // *Brain Res.* — 1995. — V. 672, N 1-2. — P. 251-260. 44. *Kitamura Y., Mochii M., Kodama R. et al.* Ontogenesis of β_2 -adrenoceptor coupling with GTR-binding proteins in the rat telencephalon // *J. Neurochem.*— 1989.— V.53, N1.— P. 249-257. 45. *Kobilka B.K., Freille T., Dohleman H.G. et al.* Delineation of the intronless nature of the human and hamster β_2 -adrenergic receptor and their putative promoter regions // *J.Biol.Chem.*— 1987.— V. 262, N21.— P.7321-7327. 46. *Lambert K.G., Kinsley C.* Paucity of c-fos expression in the medial preoptic area of prenatally stressed male-rats following exposure to sexually receptive females // *Brain Res.Bull.* — 1995. — V.37, N4. — P. 363-368. 47. *Lichtensteiger W., Schlumpf M., Ribary U.* Modifications pharmacologiques de l'ontogenese neuroendocrine. Developpement de recepteurs, nicotine et catecholamines // *Ann.Endocrinol.* — 1987. — V. 48, N 5. — P. 393-399. 48. *Lubach G.R., Schneider M.L., Karaszewski J.W., Coe C.L.* Prenatal stress: the immunological and neurobehavioral development of infant rhesus monkeys // *Amer.J. Phus. Antropol.* — 1995.— Suppl. N20.— P.137. 49. *Matthews S.G., Chalis J.R.G.* Developmental regulation of preproenkephalin messenger-RNA in the ovine paraventricular nucleus — effects of stress and glucocorticoids // *Dev.Brain Res.*— 1995.— V.86, N1-2.— P. 259-267. 50. *McCormick C.M., Smythe J.W., Sharma S., Meaney M.J.* Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult-rats // *Dev.Brain Research.*— 1995.— V.84, N1.— P. 55-61. 51. *Morishima H.O., Pedersen H., Finster M.* The influence of maternal psychological stress on the fetus // *Amer.J.Obstet.Gynecol.*— 1978.— V.131— P.286-290. 52. *Myers R.E.* Maternal anxiety and fetal death // *Development in Endocrinology.*—Amsterdam: Elsevier / North Holland Biomedical Press, 1977.— V. 5: Psychoneuroendocrinology in Reproduction.— 1979.— P. 555-573. 53. *Nomura Y., Kawai M., Mita K., Segawa T.* Developmental change of cerebral cortical ³H-clonidine binding in rats. Influence of guanine nucleotide and carions // *J.Neurochem.Behav.*— 1982.— V.17, N4.— P. 721-725. 54. *Ohkawa T., Arai K., Okinaga S. et al.* Tyrosine prevents the diminished male copulatory behavior in prenatally stressed male rats // *Systemic hormones, neurotransmitters and brain development.*— Basel, 1986.— P. 167-171. 55. *Ohkawa T., Rohde W., Gutz F. et al.* The effect of an acute maternal stress on β -endorphin and growth hormone releasing factor in the rat fetus // *Exp.Clin.Endocrinol.*— 1988.— V.91, N1.— P. 35-42. 56. *Pehinot D., Cohen F.* Plasma corticosterone in relation to adrenocorticotrophic hormone in the foetal rat // *J.Physiol.* — 1980.— V.76, N3. — P.605-609. 57. *Peters D.A.V.* Prenatal stress: effect on development of rat brain adrenergic receptors // *Pharmacol.Biochem.Behav.*—1984.— V.21, N21.— P.417-422. 58. *Reznikov A.G.* Hormone-transmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction // *Physiol. and General Biol. Rev.*— 1994.— V.7, part 4.— 50 P. 59. *Reznikov A.G., Nosenko N.D.* Catecholamines in steroid-dependent brain development // *J. Steroid Biochem. Molec.Biol.* — 1995.— V.53, N1-6.— P. 349-353. 60. *Reznikov A.G., Nosenko N.D.* Early postnatal changes in sexual dimorphism of catecholamine and indoleamine content in the brain of prenatally stressed rats // *Neurosci.*— 1996. - V.7, N2.— P. 547-551. 61. *Reznikov A.G., Nosenko N.D.,*

Tarasenko L.V. Prenatal stress effects on catecholamine content and androgen metabolism in discrete brain regions of newborn rats // *Доповіді Національної академії наук України*.— 1997.— №4.— С. 172-175. 62. Rohde W., Dorner G., Ohkawa T. et al. Prenatal stress alters the reproduction system of male offspring // *Human reproduction. Current status, Future prospect*.— Amsterdam: Elsevier, 1988.— P. 575-578. 63. Rohde W., Ohkawa T., Gutz F. et al. Influence of prenatal stress on the fetal neuroendocrine system in rats. I. Acute effects on hypothalamic neurotransmitters, neurohormones, opioids and systemic hormone levels // *Stress: Neurochemical and Humoral Mechanisms*.— N.Y.: Gordon and Breach Science Publishers, 1989. 64. Ryan V.S. Effect of prenatal and postnatal nutrition on development behavior and physiology of the rat: Ph.D. Thesis Wayne State University // *Diss. Abstr.Int.B.Sci.Engl.*— 1977.— V.37.— P. 5875. 65. Sanchez M.D., Milanes M. Autoradiographic evidence of mu-opioid receptors down-regulation after prenatal stress in offspring rat-brain // *Dev.Brain. Res.*— 1996.— V.94, N1.— P. 14-21. 66. Schwartzberg D.G., Nakane P.K. Ontogenesis of adrenocorticotropin-related peptide determinants in the hypothalamus and pituitary gland of the rat // *Endocrinology*.— 1982.— V.100, N 4.— P. 855-864. 67. Siddiqui A., Haq S., Shaharyar S., Haider S.G. Morphine induced reproductive changes in female rats and their male offspring // *Reprd.Toxicol.*— 1995.— V.9, N2.— P. 143-151. 68. Stahl F., Gutz I., Poppe P. et al. Pre- and early postnatal testosterone levels in rat and human // *Developments in Endocrinology*.— Amsterdam etc.: Elsevier / North Holland, 1977.— V. 3: Hormones and Brain Development.— 1987.— P. 99-109. 69. Stahl F., Poppe P., Gutz I. et al. Environment-dependent changes of neurotransmitter levels in the developing brain of rats // *Systemic Hormones, Neurotransmitters and Brain Development*.— Basel, 1978.— P. 185-190. 70. Takahashi L.K., Baker E.W., Kalin N.H. Ontogeny of behavioral and response to stress in prenatally stressed male rat pups // *Physiol.Behav.*— 1990.— V. 47, N2.— P. 357-364. 71. Takahashi L.K., Turner J., Kalin N. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behaviour in adult rats // *Brain Res.*— 1992.— V. 547, N 1.— P. 131-137. 72. Taylor C.C., Wu D.L., Soong Y. et al. Kappa-opioid agonist, U50, 488H, stimulates ovine fetal pituitary-adrenal-function via hypothalamic arginine-vasopressin and corticotropin-releasing factor // *J. Pharm. and Exp. Therapeutics*.— 1996.— V.277,N2.— P.877-884. 73. Tempel A., Yang J., Basheer R. Prenatal morphine exposure differentially alters expression of opioid-peptides in striatum of newborns // *Mol.Brain.Res.*— 1995.— V.33, N2.— P. 227-232. 74. Vallee M., Mayo S. Long-term effects of prenatal stress and handling on metabolic parameters – relationship to corticosterone secretion response // *Brain Res.* – 1996. – V. 712, N 2. – P. 287-292. 75. Volterra A., Brunello N., Restani P. et al. Ontogenetic studies on mu, delta and kappa opioid receptors in rat brain // *Pharmacol.Res. Commun.*— 1986.— V.18, N10.— P. 979-990. 76. Ward I.L. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males // *Science*.— 1972.— V.175 N 1.— P. 82-84. 77. Ward I.L. Sexual behavior. The product of perinatal hormonal and prepubertal social factors // *Sexual Differentiation. Handbook of Behavioral Neurobiology*. -, N.Y.: Plenum Press, 1992.— V.11.— P. 157-180. 78. Ward I.L., Weisz J. Maternal stress alters plasma testosterone in fetal males // *Science*.— 1980.— V. 207, N1.— P. 328-329. 79. Ward I.L., Weisz J. Differential effect of maternal stress on circulating levels of corticosterone, progesterone and testosterone in male and female rat fetuses and their mothers // *Endocrinology*.— 1984.— V. 114.— P. 1635-1643. 80. Weisz J., Brown B.L., Ward I.L. Maternal stress decreases steroid aromatase activity in brain of male and female fetuses // *Neuroendocrinol.*— 1982.— V.35.— P. 374-379. 81. Yamamoto M., Arshima K., Eguchi J. The sensitivity of the fetal rat adrenal gland to adrenocorticotropin hormone in vivo and in vitro // *Biol. Neonate*.— 1986.— V.50, N 1.— P. 48-54. 82. Zagon I.S., McLaughlin P.J. Opioid antagonist-induced modulation of cerebral and hippocampal development: Histological and morphometric studies // *Dev.Brain.Res.*— 1986.— V.28, N2.— P. 233-246. 83. Zarrow M.X., Philpott J.E., Denenberg V.H. Passage of ¹⁴C-4-corticosterone from the rat mother to the foetus and neonate // *Nature*.— 1970.— V.226, N5250.— P. 1058-1059.

THE SYNDROME OF PRENATAL STRESS: MANIFESTATIONS AND DEVELOPMENT MECHANISMS

S.S.Tkachuk, V.P.Pishak, V.F.Myslitskyi

Abstract. The review is devoted to the problem of a prolonged modification of the neuroendocrine system, adaptation and carbohydrate metabolism by prenatally stressed influences according to the hormone–neurotransmitter imprinting.

Key words: prenatal stress, hormone, neurotransmitters, ontogenesis, imprinting, sex differentiation of the brain, adaptation.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)