

УДК 612.64

РОЛЬ ГОРМОНОВ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ И РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ: ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ В ЯВЛЕНИЯХ ИМПРИНТИНГА/ПРОГРАММИРОВАНИЯ

© 2015 г. В. И. Гудошников

Совет Международного общества DOHaD

город Санта-Мария, штат Рио-Гранди-ду-Сул, Бразилия

E-mail: victorig40@hotmail.com

Поступила в редакцию 07.03.2014 г.

Окончательный вариант получен 10.02.2015 г.

Параллельно с формированием парадигмы DOHaD, т.е. онтогенетической природы здоровья и болезней, начался поиск механизмов импринтинга/программирования в индивидуальном развитии. Ряд недавних исследований выявил существенную роль глюкокортикоидов в таких механизмах. Однако, за последние десятилетия накопилось множество данных об участии других гормонов в онтогенетической биорегуляции. В настоящей статье мы проанализировали эти данные в отношении мелатонина, а также нейроактивных стероидов, соматолактогенов и родственных им пептидов: инсулиноподобного ростового фактора типа I (ИРФ-I) и окситоцина, т.е. пептидных регуляторов, связанных соответственно с ростом и лактацией. Особое внимание было уделено сведениям о взаимодействиях глюкокортикоидов с некоторыми из этих гормонов.

Ключевые слова: мелатонин, нейроактивные стероиды, соматолактогены, инсулиноподобный ростовой фактор типа I, окситоцин.

DOI: 10.7868/S0475145015050067

ВВЕДЕНИЕ

Парадигма онтогенетической природы здоровья и болезней (DOHaD) начала развиваться в конце прошлого века, в основном благодаря работам английского эпидемиолога Дэвида Баркера и его коллег (Godfrey, Barker, 2001). Эти и другие авторы показали, что меньший вес младенца при рождении, связанный, например, с недостаточным питанием матери во время беременности, соответствует большему риску целого ряда хронических заболеваний: артериальной гипертензии, сахарного диабета и др., уже в зрелом и старческом возрасте (Gluckman et al., 2010). Чуть позже, ближе к началу текущего столетия было показано, прежде всего на экспериментальных моделях лабораторных животных, что введение глюкокортикоидов во время беременности приводит к сходным патофизиологическим нарушениям у потомства: повышению артериального давления, тенденции к инсулинорезистентности и т.д. (Langley-Evans, 2006; Haggis, Seckl, 2011). Эти данные были интерпретированы в рамках явления импринтинга/программирования, когда воздействие того или иного фактора в критическом периоде онтогенеза приводит к отдаленным последствиям, наблюдаемым уже во взрослом состоянии и позже.

Однако глюкокортикоиды вовлечены в сложную гормональную регуляцию, и поэтому очень

важно определить, с какими гормонами глюкокортикоиды могут взаимодействовать именно в критических периодах онтогенеза. В настоящей работе проведен обзор сведений мировой литературы относительно роли мелатонина, а также нейроактивных стероидов, соматолактогенов и родственных пептидов в перинатальном и раннем постнатальном развитии, с тем чтобы выявить их возможный потенциал в явлениях импринтинга/программирования.

МЕЛАТОНИН И НЕЙРОАКТИВНЫЕ СТЕРОИДЫ

Прежде всего, следует отметить, что данные о более широком распределении рецепторов мелатонина и о более высоких их уровнях в раннем онтогенезе, по сравнению со взрослыми животными, позволяют предположить, что эффекты мелатонина в развитии более выражены и разнообразны (Davis, 1997). Действительно, будучи амфифильным соединением, мелатонин быстро проникает через плаценту, поэтому мелатонин плода является, по-видимому, продуктом материнской природы. Более того, пренатальное установление беременной самкой циркадианных биоритмов у плода происходит, скорее всего, у всех млекопитающих, которые были исследованы в этом отношении. С другой стороны, мелатонин подвергается экстре-

ции с материнским молоком и следовательно, он может влиять, по крайней мере, на желудочно-кишечный тракт новорожденных сосунков (Valtonen et al., 2003).

Что касается созревания продукции мелатонина эпифизом в раннем развитии, то похоже на то, что оно осуществляется в первые 3 постнатальные недели у крыс (Oxenkrug et al., 2000) и в течение первых 1–3 лет у человека. Во время всего детского периода у человека ночной пик мелатонина прогрессивно уменьшается на 80%, вплоть до достижения уровней взрослого индивида. Такое изменение является, видимо, следствием увеличения размера тела, при неизменной продукции мелатонина в течение периода детства (Waldhauser et al., 1993).

В литературе имеются различные сведения, подтверждающие важную роль мелатонина в перинатальном развитии. В нашей предыдущей работе гипофизарные клетки неонатальных крысят в первичной культуре были более чувствительны к ингибирующему влиянию мелатонина на биосинтез ДНК, по сравнению с клетками взрослых животных (Gudoshnikov, Fedotov, 1993a).

С другой стороны, мелатонин уменьшал вызванную липополисахаридом (ЛПС) смертность плодов мышей. Кроме того, мелатонин ослаблял негативное влияние ЛПС на показатели роста плода, а также предотвращал задержку созревания скелета. Хотя мелатонин мало влиял на вызванное ЛПС уменьшение веса плодов, он ослаблял индуцированное ЛПС перекисное окисление липидов в материнской печени (Chen et al., 2006). Введение мелатонина беременным мышам, которые подвергались тепловому стрессу, уменьшало раннюю эмбриональную смертность, вызванную гипертермией, и этот эффект, по-видимому, был частично связан с поддержанием нейтрального редокс-состояния у матери (Matsuzuka et al., 2005). С введением мелатонина повышалась клеточная пролиферация в гиппокампе у сосунков крыс, подвергаемых стрессу отлучения от матери (Kim et al., 2004). Помимо того, введение мелатонина беременным крысам, по-видимому, предотвращало окислительное повреждение митохондрий незрелого мозга плода, вызванное ишемией/реперфузией (Watanabe et al., 2004).

Агонист мелатонина агомелатин, вводимый постнатально после отсадки от матери, не влиял на крыс контрольной группы, но он был способен скорректировать все аспекты патологического эпигенетического программирования, вызванные пренатальным стрессом, включая индуцированное стрессом уменьшение нейрогенеза в вентральном гиппокампе (Morley-Fletcher et al., 2011). Синергично с ресвератролом, мелатонин повышал экспрессию гем-оксигеназы типа 1 (т.е. белка стресса или теплового шока) в первичных культурах нейронов и астроцитов коры мозга крысы перинатального периода развития. Та же комбинация мелатонина и ресвератрола ослабляла нейротоксичность, вызванную перекисью во-

дорода в первичных культурах нейронов коры и в органотипических культурах срезов гиппокампа крыс в перинатальном развитии (Kwon et al., 2011). Мелатонин был способен частично ослаблять негативное влияние неонатального гипотиреоза на функцию яичников у взрослых крыс (Thakkar et al., 2011).

У сибирских хомячков и некоторых других видов млекопитающих фотопериод, испытываемый беременной самкой, влиял на ее плодов, изменяя развитие семенников у потомства в более позднем онтогенезе. Возможно, мелатонин материнской природы опосредует эффект пренатального фотопериода на развитие нейроэндокринной системы плода, регулирующей постнатальный онтогенез репродуктивной функции (Horton et al., 1989). Введение мелатонина беременным крысам, подверженным влиянию постоянного освещения, имело защитное воздействие на ее потомство, согласно поведенческому тестированию, оценивающему степень волнительности и репродуктивную активность (Cisternas et al., 2010).

Крысы, рожденные самками, которые подвергались хроническому влиянию сдвига фазы фотопериода, приводящему к нарушению биоритма мелатонина в течение всей беременности, продемонстрировали повышенное содержание жировой ткани, слабую толерантность к глюкозе и повышенные уровни лептина и инсулина в плазме крови при оценке в молодом взрослом состоянии или в среднем возрасте (Varcoe et al., 2011). Потомство, рожденное самками крыс, у которых был удален эпифиз, показало нарушение толерантности к глюкозе в конце световой фазы цикла свет/темнота, но не в начале этого цикла (Ferreira et al., 2012). Ослабление секреции инсулина, стимулированной глюкозой, и резистентность к инсулину в печени могли внести свой вклад в нарушение толерантности к глюкозе у потомства крыс с удаленным эпифизом. Авторы этой работы предположили, что возможным механизмом такого нарушения является повышенный уровень глюкокортикоида в раннем развитии у крыс, рожденных самками с удаленным эпифизом.

Важно то, что у недоношенных младенцев период относительного дефицита мелатонина продлевается с 2–4 до 7–8 месяцев. К сожалению, мелатонин, потребляемый ночью вместе с материнским молоком, по-видимому, не способен скорректировать этот дефицит. С другой стороны, экскреция с мочой 6-сульфатоксимелатонина была снижена у взрослых индивидов, которые подверглись пренатальной задержке роста (Kennaway, 2000, 2002). Более того, негативный фетальный стресс и внутриутробная задержка роста плода были связаны со значительным уменьшением секреции мелатонина в течение первых 3 месяцев у новорожденных младенцев (Gitto et al., 2009).

Подавление секреции материнского мелатонина, вследствие пребывания беременных обезьян в условиях постоянного освещения, избирательно

снижало вес надпочечников плода, не изменяя вес тела, ни вес плаценты и других фетальных органов. Уменьшение размеров надпочечников плодов сопровождалось увеличением активности Δ^5 - 3β -гидроксистероид-дегидрогеназы, т.е. фермента, необходимого для продукции кортизола в более позднем развитии (Torres-Farfan et al., 2006).

Недостаточное питание вызвало у беременных крыс снижение функциональной эффективности плаценты, а также внутриутробную задержку роста и уменьшение веса тела при рождении, тогда как введение беременным самкам мелатонина привело к улучшению эффективности плаценты и восстановлению веса тела, а также повышению экспрессии плацентарной Mn-супероксид-дисмутаза и каталазы. Механизм защитного действия мелатонина во время беременности с недостаточным питанием может быть связан с увеличением эндогенной антиокислительной активности плаценты, что приводит к сдвигу редокс-состояния в сторону, способствующую сосудорасширению, из-за повышенной биодоступности окиси азота, и вследствие этого, к поддержанию перфузии плаценты и доставки к плоду питательных веществ и кислорода (Richter et al., 2009).

Следует отметить, что экзогенный мелатонин является, по-видимому, безопасным препаратом для использования в перинатальном развитии. Действительно, мелатонин не оказывал влияния на пренатальную выживаемость, вес тела плодов и частоту врожденных дефектов или варибельность у крыс (Jahnke et al., 1999). Однако, согласно Дэвис (Davis, 1997), следует проявлять осторожность при использовании экзогенного мелатонина во время беременности, из-за возможности установления под его влиянием биоритмов у плода.

Что касается нейроактивных стероидов, то их концентрации повышены во время беременности и особенно велики в мозге плода. Плацента играет ключевую роль в поддержании концентраций нейроактивных стероидов в мозге плода, функционируя как источник предшественников для их биосинтеза. Высокие концентрации нейроактивных стероидов в конце беременности необходимы для поддержания нормальных скоростей клеточной пролиферации и гибели клеток в мозгу плода, и преждевременное уменьшение уровней этих стероидов у недоношенных младенцев может негативно влиять на развитие мозга и на его подверженность повреждениям (Hirst et al., 2009).

Согласно ряду авторов, нейроактивный стероид тетрагидропрогестерон, вводимый беременным самкам крыс, защищал их потомство от неблагоприятного влияния хронического стресса, либо инъекций интерлейкина-1 β во время беременности, согласно поведенческому тестированию состояния волнительности и оценке секреции кортикотропина и кортикостерона в постнатальном развитии. Кроме того, одновременное введение тетрагидропрогестерона или тетрагидродезоксикортикостерона во время отлучения от

матери противодействовало поведенческим и нейроэндокринным последствиям неонатального стресса у крыс (Patchev et al., 1997; Gunn et al., 2011).

СОМАТОЛАКТОГЕНЫ, ИРФ-I И ОКСИТОЦИН

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в выявлении роли соматолактогенов и родственных пептидов в перинатальном и раннем постнатальном развитии. Так, было показано, что гипофизарный соматотропный гормон (СТГ) не играет существенной роли в регуляции роста плода, тогда как ИРФ-I, ИРФ-II и инсулин выполняют важные функции ростовых факторов, продукция которых напрямую зависит от доставки через плаценту питательных веществ (Hill et al., 1987; Gluckman, Pinal, 2003). Напротив, в раннем постнатальном онтогенезе продукция ИРФ-I становится преобладающей и зависимой от гипофизарного СТГ; при этом инсулину отводится роль в большей степени метаболического регулятора, а не ростового фактора (Lupu et al., 2001; Gicquel, LeBouc, 2006).

Известно, что дексаметазон способен вызвать экспрессию СТГ в гипофизе плодов крыс в конце беременности (Nogami, Tachibana, 1993). Однако, в более ранней работе введение ацетата кортизона или кортизола неонатальным крысятам приводило к задержке роста тела и значительно снижало активность соматолиберина в гипоталамусе и соматотропную активность гипофиза во взрослом состоянии (Sawano et al., 1969).

В наших предыдущих исследованиях было показано, что гипофизарные клетки неонатальных крысят в первичных культурах вырабатывают, прежде всего, СТГ, тогда как по мере постнатального развития постепенно нарастает продукция пролактина (Fedotov et al., 1992; Гудошников и др., 1994; Goudochnikov, 1995). Кроме того, нами было установлено, что глюкокортикоиды и норадреналин синергично стимулировали продукцию СТГ, но ингибировали биосинтез ДНК и суммарных белков в клеточных культурах гипофиза неонатальных крыс (Gudoshnikov, Fedotov, 1993b; Goudochnikov et al., 1996; Fedotov, Goudochnikov, 1999). Введение дексаметазона неонатальным крысятам *in vivo* приводило к задержке роста тела и органов, но последующие инъекции СТГ были способны только частично противодействовать ингибирующему влиянию глюкокортикоида (Goudochnikov, Dalmora, 1994; Goudochnikov, 1997).

ИРФ-I ослаблял возраст-зависимые нарушения, вызванные пренатальным стрессом у самок крыс, включая дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и нарушенную пролиферацию предшественников нейронов в гиппокампе (Darnaudey et al., 2006). Новорожденные младенцы с внутриутробной задержкой роста продемонстрировали уменьшение уровней ИРФ-I и ИРФ-связывающего белка типа 3

(ИРФСБ-3) и увеличение уровня ИРФСБ-1 в пуповинной крови. Уровни кортизола при этом были обратно пропорциональны уровням ИРФ-I у младенцев с весом, соответствующим сроку беременности, но не у младенцев с внутриутробной задержкой роста (Cianfarani et al., 1998).

Согласно МакАртур и др. (McArthur et al., 2006), пренатальное введение дексаметазона уменьшало размер лактотрофов и содержание пролактина в гипофизе взрослых самок крыс, без изменения числа лактотрофов. Введение окситоцина, но не аргинин-вазопрессина в центральную часть миндалевидного комплекса предотвращало социальную поведенческую некомпетентность крыс, которые подверглись пренатальному стрессу (Lee et al., 2007). Введение беременным овцам бетаметазона понизило уровень плацентарного лактогена и число двуядерных клеток в плаценте (Braun et al., 2007). Кроме того, нарушение сигнальной функции соматолактогенов, по-видимому, вовлечено в патогенез перинатальной задержки роста и становления метаболического синдрома (Freemark, 2006).

Следует учитывать, что в настоящее время глюкокортикоиды активно применяются в клинической медицине и педиатрии, в основном в качестве противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов. При этом они могут вызвать целый ряд нежелательных эффектов, включая задержку роста. Поэтому в литературе имеется целый ряд сведений о фармакологических взаимодействиях глюкокортикоидов и СТГ или ИРФ-I в отношении регуляции роста как в клинике, так и в эксперименте. Так, у детей, леченных глюкокортикоидом, введение СТГ не только увеличивало линейный рост, но также улучшало композиционный состав тела путем увеличения нежирной тканевой массы и снижения содержания жира, а также поддержания поступления кальция в состав костей (Mauras, 2001). Введение СТГ оказывало благоприятное воздействие на рост и композиционный состав тела у пациентов с ювенильным артритом, которые получали лечение глюкокортикоидом (Simon et al., 2002).

С другой стороны, введение СТГ было способно улучшить рост тела у крыс, получавших инъекции метилпреднизолона, не изменяя степень лимфоцитопении, вызванной глюкокортикоидом (Ortoft et al., 1998). Более того, СТГ мог частично предотвратить индуцированное глюкокортикоидом уменьшение интенсивности метаболизма костей у крыс (Ortoft et al., 2005).

СТГ и ИРФ-I были способны противодействовать ингибирующему влиянию метилпреднизолона на рост тела у крыс (Mehls et al., 1993). Антикаatabолическая эффективность ИРФ-I была выше при более раннем введении крысам, получавшим дексаметазон (Tomas, 1998).

Однако способность СТГ противодействовать влиянию глюкокортикоидов зависит от условий лечения. Например, терапия посредством СТГ

препятствует воздействию глюкокортикоидов у человека, но реакция на СТГ обратно пропорциональна дозе глюкокортикоида (Allen et al., 1998). В более раннем исследовании совместное введение кортизона ограничивало стимулирующее действие СТГ у пациентов с недостаточной функцией гипофиза, а также у крыс с удаленным гипофизом (Soyka, Crawford, 1965).

Если доза преднизона выше определенного порога, то СТГ не способен стимулировать линейный рост тела у детей (Rivkees et al., 1994). Даже в фармакологических дозах СТГ мог только отчасти препятствовать задержке роста, вызванной избытком глюкокортикоида (Siebler et al., 2001). Следовательно, лечение посредством СТГ во время продолжающейся терапии глюкокортикоидом или даже после коррекции избыточной его дозы часто не было способно вызывать достижение необходимой высоты тела у человека, и это позволяет сделать предположение о том, что негативное влияние глюкокортикоида на рост костей приводит к длительным последствиям, которые лишь частично ослабляются при отмене лечения кортикостероидом (Robson et al., 2002).

Педиатрические пациенты с пересаженной почкой демонстрировали более выраженное увеличение уровня ИРФ-I в ответ на СТГ в том случае, если они получали лечение преднизолоном (Ingulli et al., 1993). Кроме того, у детей с пересаженной почкой лечение преднизолоном не изменяло уровней ИРФ-I, ИРФ-II и ИРФСБ-1, но повышало концентрацию ИРФСБ-3 (Hokken-Koelega et al., 1993).

В более ранней работе уже предполагалось, что задержка роста у детей, леченных глюкокортикоидами, может быть связана с нечувствительностью периферических тканей к СТГ (Root et al., 1969). Кроме того, было высказано предположение о том, что терапия глюкокортикоидами может спровоцировать резистентность к ИРФ-I у детей с нефротическим синдромом (Dong, Ren, 2003). Возможно, изменения чувствительности к СТГ или ИРФ-I могут также объяснить более ранние данные, согласно которым во время восстановительного периода после прекращения введения ацетата кортизона крысы продемонстрировали нормальную скорость роста, но отнюдь не скачкообразное его ускорение, несмотря на повышенную секрецию СТГ (Mosier Jr., Jansons, 1985).

Лактогены (пролактин, плацентарный лактоген) могут защищать функцию бета-клеток панкреатических островков и их массу в конце беременности, обеспечивая, таким образом, толерантность к глюкозе, несмотря на удвоение базального уровня материнского кортизола (Agumugam et al., 2008). С другой стороны, лечение дексаметазоном уменьшило секрецию окситоцина и пролактина во время лактации и снизило привес крысят-сосунков (Vilela, Giustini-Paiva, 2011).

Реакция на стресс ослаблена в конце беременности и при лактации (Brunton, 2010), и понижение выработки глюкокортикоида в ответ на стресс во время беременности может служить для защиты от неблагоприятного импринтинга/программирования плода (Douglas et al., 1998; Heinrichs et al., 2002; Hill et al., 2003). Понижение секреции кортикотропина и кортизола у женщин во время лактации связано с увеличением секреции окситоцина и пролактина (Brunton et al., 2008). Было сделано предположение о том, что окситоцин и пролактин, уровни которых велики при лактации, могут подавлять активность ГГНО (Groer et al., 2002).

ЯВЛЕНИЯ ИМПРИНТИНГА/ ПРОГРАММИРОВАНИЯ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ И ПРИ ЛАКТАЦИИ

В течение длительного времени основное внимание исследователей, работающих в области ДОНАД, было привлечено к импринтингу/программированию плода, поскольку главным параметром, использованным Дэвидом Баркером и многими другими эпидемиологами был вес младенца при рождении (Godfrey, Barker, 2001). Однако, этот автор и его исследовательская группа применяли как показатель также вес младенца годовалого возраста, таким образом выходя в своих заключениях за рамки пренатального импринтинга/программирования. Тем не менее, только совсем недавно стало ясно, что глюкокортикоиды и другие гормоны могут переноситься от матери к сосунку посредством грудного молока, проявляя потенциал к импринтингу/программированию (de Moura et al., 2008).

Действительно, кортикостерон, вводимый самкам крыс во время беременности и после родов, приводил к увеличению его уровней у потомства зависимым от возраста и тканеспецифичным образом (Brummelte et al., 2010). Не всегда это явление имеет неблагоприятные последствия. Например, взрослые крысы, которые вскармливались в прошлом матерями, леченными кортикостероном, были защищены от повреждения нейронов и когнитивного ослабления, вызванными временной глобальной ишемией мозга, из-за понижения реакции ГГНО на ишемию (Casolini et al., 2007).

По-видимому, постнатальный период является ответственным за продолжающуюся подверженность к импринтингу/программированию факторами окружающей среды, изменяя риск болезней в последующей жизни (Bagby, 2007). В более ранних исследованиях введение лактирующим крысам транс-ретинола или бензпирена вызывало уменьшение числа рецепторов глюкокортикоидов у потомства уже во взрослом состоянии (Csaba, Inczefi-Gonda, 1994; Gaal, Csaba, 1998). Ранее мы старались привлечь внимание к факту о том, что неонатальные крысята соответствуют плоду чело-

века в 3-м триместре беременности и следовательно, неонатальное введение глюкокортикоидов следует расценивать лучше всего в рамках перинатального моделирования импринтинга/программирования, особенно у недоношенных младенцев (Goudochnikov, 2009).

С другой стороны, на основании результатов своих исследований на поросятах, Бартол и др. (Bartol et al., 2008) утверждали о том, что материнское влияние на развитие не заканчивается с родами, но продлевается, по крайней мере, на начало неонатального периода. В это время молозиво (первичное молоко) служит, по-видимому, как средство коммуникации для передачи потомству биологических сигналов, важных для постнатального созревания. В соответствии с лактокринной гипотезой (Bartol et al., 2009), релаксин и другие гормональные факторы как природной, так и искусственной природы, переносятся посредством грудного молока от лактирующей матери к младенцу-сосунку и могут оказывать влияние на события в онтогенезе, связанные с импринтингом/программированием репродуктивного тракта и других тканей. Кроме того, эти авторы старались привлечь внимание к существованию более чем 60 биологически активных факторов в грудном молоке, включая СТГ, пролактин, ИРФ-I, инсулин, эпидермальный ростовой фактор, лептин и релаксин, которые присутствуют в молоке в более высоких концентрациях, чем в периферической крови матери. Следует отметить, что вещества молока белково-пептидной природы могут всасываться вплоть до определенного момента (gut closure) незрелым желудочно-кишечным трактом в циркулирующую кровь новорожденного. Кроме того, важно, что потребление грудного молока новорожденными поросятами оценивается в примерно 30% от их массы тела! (Bagnell et al., 2009).

Даже замену грудного молока на искусственную молочную смесь следует рассматривать в плане явлений импринтинга/программирования. Действительно, большинство искусственных молочных смесей для младенцев имеет слегка более высокую энергетическую насыщенность и повышенное содержание белков по сравнению с материнским грудным молоком, что может быть ответственным за более высокую секрецию инсулина и ИРФ-I, с последующей стимуляцией клеточной пролиферации, которая запускает ускоренный рост и повышает содержание жира (Savino et al., 2009). Более того, вскармливание грудным молоком может программировать ось ИРФ-I, поскольку уровни ИРФ-I ниже у младенцев, вскармливаемых грудью, по сравнению с младенцами, получающими питание в виде искусственных молочных смесей, что приводит к разнице в скорости роста (Schack-Nielsen, Michaelsen, 2007).

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ЯВЛЕНИЯМ ИМПРИНТИНГА/ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Обсуждая вопросы, входящие в компетенцию парадигмы DOHaD, нельзя не коснуться эпигенетических механизмов, вероятно лежащих в основе явлений импринтинга/программирования. Действительно, в настоящее время на экспериментальных моделях лабораторных животных уже достаточно твердо установлено, что недостаточное по белку питание во время беременности, либо нарушение во взаимодействии матери с ее потомством в раннем постнатальном периоде способны вызвать изменения метилирования ДНК в промоторной части гена рецептора глюкокортикоидов соответственно в печени и гиппокампе (Godfrey et al., 2007; Meaney et al., 2007).

Однако следует признать, что на текущий момент времени изучение эпигенетических механизмов действия гормонов, особенно применительно к явлениям импринтинга/программирования, находится пока еще в “зачаточном” состоянии. Например, только в отношении эффекта глюкокортикоидов на экспрессию гена тирозин-аминотрансферазы в клетках, полученных из печени, в условиях *in vitro* уже имеются определенные сведения о роли метилирования ДНК и ковалентной модификации гистонов (Chiam et al., 2009). Буквально в последние годы появились первые сведения об эпигенетических механизмах воздействия мелатонина, в том числе и с участием некодирующих РНК (Korkmaz et al., 2012; Hardeland, 2014), но применительно к явлениям импринтинга/программирования таких сведений пока еще чрезвычайно мало. Это и понятно, поскольку только совсем недавно началось само обсуждение возможного участия мелатонина в явлениях импринтинга/программирования (Thakkar et al., 2011; Chen et al., 2013), наверное еще и потому, что статус ядерных рецепторов этого гормона остается недостаточно охарактеризованным (Korkmaz et al., 2012). Более того, в концептуальном плане вся эпигенетическая дискуссия применительно к парадигме DOHaD пока еще достаточно расплывчатая. Так, согласно одним авторам (Gluckman et al., 2009), вклад эпигенетических механизмов постепенно уменьшается в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе, тогда как другие авторы (Meaney et al., 2007) отстаивают достаточную пластичность таких механизмов даже в позднем постнатальном онтогенезе.

Наконец, в последнее время все чаще раздаются призывы к более внимательному рассмотрению эпигенетических механизмов циркадианных биоритмов, в основном в связи с ковалентными модификациями гистонов. Например, продуктом гена *Clock*, задействованного в молекулярном механизме клеточных “биологических часов”, является белок, обладающий активностью гистон-

ацетилтрансферазы (Gallou-Kabani et al., 2007). Здесь следует вспомнить, что глюкокортикоиды и мелатонин также активно участвуют в механизмах циркадианных биоритмов, но пока что не совсем ясно, каким образом биоритмы взаимосвязаны с возможной эпигенетической основой молекулярных механизмов действия этих гормонов.

Имеет смысл подчеркнуть, что в отношении других гормонов, рассматриваемых в настоящей работе, сведений об эпигенетических механизмах их действия еще меньше. Все же, в ближайшие годы следует ожидать значительного прогресса в исследованиях таких механизмов применительно, прежде всего, к стероидным и тиреоидным гормонам, а также другим липофильным биорегуляторам, поскольку их рецепторы являются связываемыми от связывания с лигандом траскрипционными факторами. Важно отметить также, что в ряде статей только предполагается (но отнюдь не доказывается) роль эпигенетических механизмов в явлениях импринтинга/программирования (см., например, Plagemann, 2004; Csaba, 2011).

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Если глюкокортикоиды являются главными гормональными факторами перинатального импринтинга/программирования (Fowden, Forhead, 2009), то другие гормоны могут, по крайней мере, модифицировать это влияние. Исходя из проведенного анализа литературных сведений, большинство из рассмотренных гормонов, включая мелатонин, нейроактивные стероиды, соматолактогены и родственные пептиды (ИРФ-1, окситоцин), способны противодействовать влиянию глюкокортикоидов и стресса в перинатальном или раннем постнатальном онтогенезе (хотя по некоторым из этих гормонов данных пока еще недостаточно). Однако, если мелатонин и нейроактивные стероиды проявляют это действие в большей степени в конце беременности и неонатальном периоде, то соматолактогены и родственные пептиды имеют такую активность, главным образом, в раннем постнатальном онтогенезе. Следовательно, плод и новорожденный защищены от неблагоприятного воздействия глюкокортикоидов естественным гормональным профилем, наподобие того, как действию инсулина противопоставлено влияние ряда контринсулярных гормонов.

Все же имеет смысл предостеречь от чрезмерного упрощения реальной ситуации, поскольку гормональная регуляция весьма сложна и многомерна, особенно с учетом динамики индивидуального развития. Поэтому в будущем хотелось бы разяснить, каким образом происходит уравновешивание эффектов противоположных по действию гормональных факторов, ведь теперь уже вполне ясно, что именно такое уравновешивание способствует нормальному онтогенетическому курсу. Это тем более важно, если учесть, что наихудшие последствия, в плане риска кардиоме-

таблических расстройств, наблюдаются именно в тех случаях, когда индивид рождается с пониженным весом тела, но потом демонстрирует скачкообразное ускорение роста (catch-up growth), связанное, по-видимому, с преобладанием активности оси СТГ/ИРФ-I над влиянием глюкокортикоидов и других катаболических гормонов (Fowden et al., 2006). Таким образом, не глюкокортикоиды по одиночке ответственны за явления импринтинга/программирования, а весь гормональный профиль как таковой, с учетом полного курса его изменений в течение перинатального и раннего постнатального развития. Каким образом станет выясняться роль динамики отдельных компонентов этого гормонального профиля и их взаимодействий, а также ее значимость в плане отдаленных последствий для развития и старения, должны показать будущие исследования, в которые, по нашему мнению, существенный вклад должны внести системная биология и медицина.

В заключение хотелось бы отметить, что бурный рост исследований за последние десятилетия в рамках концепции онтогенетической природы здоровья и болезней и вне ее, не позволяет осветить в одной обзорной статье различные вопросы, связанные с возможным программирующим влиянием в критических периодах онтогенеза многих других биорегуляторов, таких как нейромедиаторы, гипоталамические гормоны, всевозможные нейропептиды и цитокины, например интерлейкины. Главной целью представленной работы было описание, прежде всего, тех биорегуляторов гормональной природы, которые, по-видимому, способны противодействовать программирующему влиянию глюкокортикоидов.

К сожалению, роль нейростероидов в таком противодействии изучена пока еще недостаточно, однако, на наш взгляд, имело смысл вкратце упомянуть, по крайней мере, те скудные сведения, которые имеются на этот счет в настоящий момент времени. И наконец, несомненно и то, что нуждается в детальной разработке общая схема гормональной регуляции программирования развития организма, однако, исходя из вышеизложенного, такая схема может содержать множество компонентов и поэтому, на ее исчерпывающее построение уйдет не один год... Вероятно, математическое моделирование окажет содействие в данном вопросе, хотя и ясно уже сейчас, что для этого может оказаться необходимым более тесное сотрудничество со специалистами точных наук.

Все же, напоследок невозможно не упомянуть, что весьма интересной, на наш взгляд, является концепция, развиваемая М.В. Угрюмовым на основании многочисленных исследований совместно с его коллегами (ссылки см. в обзорной работе: Угрюмов, 2010), о роли головного мозга как мультипотентного эндокринного органа в перинатальном периоде, в связи с отсутствием в это время развитого гемато-энцефалического барьера. Действительно, упомянутые выше нейроме-

диаторы, гипоталамические гормоны и нейропептиды, вырабатываемые в центральной нервной системе, в данном периоде могут вносить, по-видимому, существенный вклад в гормональную регуляцию на системном уровне. Однако, каким образом это сказывается на явлениях импринтинга/программирования с участием глюкокортикоидов и по крайней мере, некоторых других гормонов, рассмотренных в настоящей статье (например, мелатонина), пока еще не совсем ясно, поэтому необходимы в ближайшем будущем интенсивные совместные усилия многих исследователей для того, чтобы разъяснить эти достаточно непростые вопросы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гудошников В.И., Мамаева Т.В., Федотов В.П. Влияние стероидных гормонов и норадреналина на секрецию соматотропного гормона первичными культурами гипофизоцитов крыс различного возраста // Пробл. эндокринологии. 1994. Т. 40. № 1. С. 39–41.
- Allen D.B., Julius J.R., Breen T.J., Attie K.M. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. V. 83. P. 2824–2829.
- Arumugam R., Horowitz E., Lu D. et al. The interplay of prolactin and the glucocorticoids in the regulation of beta-cell gene expression, fatty acid oxidation, and glucose-stimulated insulin secretion: implications for carbohydrate metabolism in pregnancy // Endocrinology. 2008. V. 149. P. 5401–5414.
- Bagby S.P. Developmental hypertension, nephrogenesis, and mother's milk: programming the neonate // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. V. 18. P. 1626–1629.
- Bagnell C.A., Steinetz B.G., Bartol F.F. Milk-borne relaxin and the lactocrine hypothesis for maternal programming of neonatal tissues // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2009. V. 1160. P. 152–157.
- Bartol F.F., Wiley A.A., Bagnell C.A. Epigenetic programming of porcine endometrial function and the lactocrine hypothesis // Reprod. Dom. Anim. 2008. V. 43. Suppl. 2. P. 273–279.
- Bartol F.F., Wiley A.A., Bagnell C.A. Relaxin and maternal lactocrine programming of neonatal uterine development // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2009. V. 1160. P. 158–163.
- Braun T., Li S., Moss T.J. et al. Maternal betamethasone administration reduces binucleate cell number and placental lactogen in sheep // J. Endocrinol. 2007. V. 194. P. 337–347.
- Brummelte S., Schmidt K.L., Taves M.D. et al. Elevated corticosterone levels in stomach milk, serum, and brain of male and female offspring after maternal corticosterone treatment in the rat // Develop. Neurobiol. 2010. V. 70. P. 714–725.
- Brunton P.J. Resetting the dynamic range of hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress responses through pregnancy // J. Neuroendocrinol. 2010. V. 22. P. 1198–1213.
- Brunton P.J., Russell J.A., Douglas A.J. Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation // J. Neuroendocrinol. 2008. V. 20. P. 764–776.
- Casolini P., Domenici M.R., Cinque C. et al. Maternal exposure to low levels of corticosterone during lactation pro-

- ffects the adult offspring against ischemic brain damage // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 7041–7046.
- Chen Y.-C., Sheen J.-M., Tiao M.-M. et al.* Roles of melatonin in fetal programming in compromised pregnancies // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. P. 5380–5401.
- Chen Y.-H., Xu D.-X., Wang J.-P. et al.* Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal death and growth retardation in mice // *J. Pineal Res.* 2006. V. 40. P. 40–47.
- Chiam K., Tilley W.D., Butler L.M., Bianco-Miotto T.* The dynamic and static modification of the epigenome by hormones: A role in the developmental origin of hormone related cancers // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1795. P. 104–109.
- Cianfarani S., Germani D., Rossi L. et al.* IGF-I and IGF-binding protein-1 are related to cortisol in human cord blood // *Eur. J. Endocrinol.* 1998. V. 138. P. 524–529.
- Cisternas C.D., Compagnucci M.V., Conti N.R. et al.* Protective effect of maternal prenatal melatonin administration on rat pups born to mothers submitted to constant light during gestation // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2010. V. 43. P. 874–882.
- Csaba G.* The biological basis and clinical significance of hormonal imprinting, an epigenetic process // *Clin. Epigenet.* 2011. V. 2. P. 187–196.
- Csaba G., Inczeffi-Gonda A.* Breastmilk can mediate chemical imprinting: benzpyrene exposure during lactation reduces the thymic glucocorticoid receptor density of the offspring // *Gen. Pharmacol.* 1994. V. 25. P. 603–606.
- Darnaudey M., Perez-Martin M., Belizaire G. et al.* Insulin-like growth factor 1 reduces age-related disorders induced by prenatal stress in female rats // *Neurobiol. Aging.* 2006. V. 27. P. 119–127.
- Davis F.C.* Melatonin: role in development // *J. Biol. Rhythms.* 1997. V. 12. P. 498–508.
- de Moura E.G., Lisboa P.C., Passos M.C.F.* Neonatal programming of neuroimmunomodulation: role of adipocytokines and neuropeptides // *Neuroimmunomodulation.* 2008. V. 15. P. 176–188.
- Dong F., Ren J.* Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in nephrotic syndrome children on glucocorticoid // *Pharmacol. Res.* 2003. V. 48. P. 319–323.
- Douglas A.J., Johnstone H.A., Wigger A. et al.* The role of endogenous opioids in neurohypophysial and hypothalamo-pituitary-adrenal axis hormone secretory responses to stress in pregnant rats // *J. Endocrinol.* 1998. V. 158. P. 285–293.
- Fedotov V.P., Goudochnikov V.I.* The role of catecholamines in neurohumoral influences on cultured rat pituitary cells: high sensitivity in early postnatal development and interactions with glucocorticoid hormone // 10. International Symposium on Chromaffin Cell Biology. Bergen, 1999. P. 180.
- Fedotov V.P., Goudochnikov V.I., Komolov I.S., Abramova V.V.* Secretory activity of lactotrophs and its regulation by hypothalamic hormones in primary pituitary cell cultures from rats of different ages // *Bull. Exp. Biol. Med. (Moscow).* 1992. V. 113. P. 536–539.
- Ferreira D.S., Amaral F.G., Mesquita C.C. et al.* Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring // *PLoS One.* 2012. V. 7. Article e38795.
- Fowden A.L., Forhead A.J.* Hormones as epigenetic signals in developmental programming // *Exp. Physiol.* 2009. V. 94. P. 607–625.
- Fowden A.L., Giussani D.A., Forhead A.J.* Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences // *Physiology.* 2006. V. 21. P. 29–37.
- Freemark M.* Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: roles in fetal development and metabolic programming // *Horm. Res.* 2006. V. 65. Suppl. 3. P. 41–49.
- Gaal A., Csaba G.* Effect of retinoid (vitamin A or retinoic acid) treatment (hormonal imprinting) through breastmilk on the glucocorticoid receptor and estrogen receptor binding capacity of the adult rat offspring // *Hum. Exp. Toxicol.* 1998. V. 17. P. 560–563.
- Gallou-Kabani C., Vige A., Junien C.* Lifelong circadian and epigenetic drifts in metabolic syndrome // *Epigenetics.* 2007. V. 2. P. 137–146.
- Gicquel C., LeBouc Y.* Hormonal regulation of fetal growth // *Horm. Res.* 2006. V. 65. Suppl. 3. P. 28–33.
- Gitto E., Pellegrino S., Gitto P. et al.* Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin // *J. Pineal Res.* 2009. V. 46. P. 128–139.
- Gluckman P.D., Hanson M.A., Buklijas T.* A conceptual framework for the developmental origins of health and disease // *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2010. V. 1. P. 6–18.
- Gluckman P.D., Hanson M.A., Buklijas T. et al.* Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases // *Nature Rev. Endocrinol.* 2009. V. 5. P. 401–408.
- Gluckman P.D., Pinal C.S.* Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis // *J. Nutr.* 2003. V. 133. P. 1741S–1746S.
- Godfrey K.M., Barker D.J.P.* Fetal programming and adult health // *Public Health Nutr.* 2001. V. 4. P. 611–624.
- Godfrey K.M., Lillycrop K.A., Burdge G.C. et al.* Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease // *Pediatr. Res.* 2007. V. 61. P. 5R–10R.
- Goudochnikov V.I.* Relationship between stored and secreted growth hormone and prolactin in primary cultures of pituitary cells obtained from neonatal, prepubertal and adult rats // 10. Reuniao Anual da FESBE. Serra Negra, 1995. P. 373.
- Goudochnikov V.I.* Pathogeny of glucocorticoid-induced growth retardation, evaluated in experimental studies using laboratory animals and cell cultures as models // *NewsLab (São Paulo).* 1997. № 22. P. 90–100 (in Portuguese).
- Goudochnikov V.I.* Glucocorticoid programming: prenatal or perinatal? // *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2009. V. 1. Suppl. 1. P. S182–S183.
- Goudochnikov V.I., Dalmora S.L.* Age-related peculiarities and tissue-specific mechanisms of growth-regulatory hormonal effects // 23. Encontro Anual de Ciencias Fisiologicas do Rio Grande do Sul. Santa Maria, 1994. P. 16.
- Goudochnikov V.I., Mamayeva T.V., Fedotov V.P.* Study on the control of growth hormone secretion in early postnatal development by means of rat pituitary cell cultures // *Medicina (Buenos Aires).* 1996. V. 56. P. 613–614.

- Groer M.W., Davis M.W., Hemphill J. Postpartum stress: current concepts and the possible protective role of breast-feeding // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 2002. V. 31. P. 411–417.
- Gudoshnikov V.I., Fedotov V.P. Increased sensitivity of neonatal rat pituitary cells to bromocriptine and melatonin // *Bull. Exp. Biol. Med. (Moscow)*. 1993a. V. 115. P. 202–204.
- Gudoshnikov V.I., Fedotov V.P. The heightened sensitivity of hypophyseal cells of neonatal rats to corticosteroids // *Neurosci. Behav. Physiol. (New York)*. 1993b. V. 23. P. 107–111.
- Gunn B.G., Brown A.R., Lambert J.J., Beelli D. Neurosteroids and GABA_A receptor interactions: a focus on stress // *Front. Neurosci.* 2011. V. 5. Article 131.
- Hardeland R. Melatonin, non-coding RNAs, messenger RNA stability and epigenetics: evidence, hints, gaps and perspectives // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15. P. 18221–18252.
- Harris A., Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease // *Horm. Behav.* 2011. V. 59. P. 279–289.
- Heinrichs M., Neumann I., Ehlert U. Lactation and stress: protective effects of breast-feeding in humans // *Stress.* 2002. V. 5. P. 195–203.
- Hill D.J., Strain A.J., Milner R.D.G. Growth factors in embryogenesis // *Oxford Rev. Reprod. Biol.* 1987. V. 9. P. 398–455.
- Hill P.D., Chatterton R.T. Jr., Aldag J.C. Neuroendocrine responses to stressors in lactating and nonlactating mammals: a literature review // *Biol. Res. Nursing.* 2003. V. 5. P. 79–86.
- Hirst J.J., Walker D.W., Yawno T., Palliser H.K. Stress in pregnancy: a role for neuroactive steroids in protecting the fetal and neonatal brain // *Dev. Neurosci.* 2009. V. 31. P. 363–377.
- Hokken-Koelega A.C.S., Stijnen T., de Muinck Keizer-Schrama S.M. et al. Levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and -II, IGF-binding protein-1 and -3, and cortisol in prednisone-treated children with growth retardation after renal transplantation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. V. 77. P. 932–938.
- Horton T.H., Ray S.L., Stetson M.H. Maternal transfer of photoperiodic information in Siberian hamsters. III. Melatonin injections program postnatal reproductive development expressed in constant light // *Biol. Reprod.* 1989. V. 40. P. 34–39.
- Ingulli E., Singh A., Moazami S., Tejani A. Prednisone inhibits the efficacy of recombinant human growth hormone in pediatric renal transplant recipients // *Kidney Int.* 1993. V. 44. Suppl. 43. P. S65–S70.
- Jahnke G., Marr M., Myers C. et al. Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats // *Toxicol. Sci.* 1999. V. 50. P. 271–279.
- Kennaway D.J. Melatonin and development: physiology and pharmacology // *Semin. Perinatol.* 2000. V. 24. P. 258–266.
- Kennaway D.J. Programming of the fetal suprachiasmatic nucleus and subsequent adult rhythmicity // *Trends Endocrinol. Metab.* 2002. V. 13. P. 398–402.
- Kim M.-J., Kim H.K., Kim B.-S., Yim S.-V. Melatonin increases cell proliferation in the dentate gyrus of maternally separated rats // *J. Pineal Res.* 2004. V. 37. P. 193–197.
- Korkmaz A., Rosales-Corral S., Reiter R.J. Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena // *Gene.* 2012. V. 503. P. 1–11.
- Kwon K.J., Kim J.N., Kim M.K. et al. Melatonin synergistically increases resveratrol-induced heme oxygenase-1 expression through the inhibition of ubiquitin-dependent proteasome pathway: a possible role in neuroprotection // *J. Pineal Res.* 2011. V. 50. P. 110–123.
- Langley-Evans S.C. Developmental programming of health and disease // *Proc. Nutr. Soc.* 2006. V. 65. P. 97–105.
- Lee P.R., Brady D.L., Shapiro R.A. et al. Prenatal stress generates deficits in rat social behavior: reversal by oxytocin // *Brain Res.* 2007. V. 1156. P. 152–167.
- Lupu F., Terwilliger J.D., Lee K. et al. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth // *Dev. Biol.* 2001. V. 229. P. 141–162.
- Matsuzuka T., Sakamoto N., Ozawa M. et al. Alleviation of maternal hyperthermia-induced early embryonic death by administration of melatonin to mice // *J. Pineal Res.* 2005. V. 39. P. 217–223.
- Mauras N. Growth hormone therapy in the glucocorticosteroid-dependent child: metabolic and linear growth effects // *Horm. Res.* 2001. V. 56. Suppl. 1. P. 13–18.
- McArthur S., Siddique Z.L., Christian H.C. et al. Perinatal glucocorticoid treatment disrupts the hypothalamo-lactotroph axis in adult female, but not male, rats // *Endocrinology.* 2006. V. 147. P. 1904–1915.
- Meaney M.J., Szyf M., Seckl J.R. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health // *Trends Mol. Med.* 2007. V. 13. P. 269–277.
- Mehls O., Tonshoff B., Kovacs G. et al. Interaction between glucocorticoids and growth hormone // *Acta Paediatr. Suppl.* 1993. V. 388. P. 77–82.
- Morley-Fletcher S., Mairesse J., Soumier A. et al. Chronic agomelatine treatment corrects behavioral, cellular, and biochemical abnormalities induced by prenatal stress in rats // *Psychopharmacology.* 2011. V. 217. P. 301–313.
- Mosier H.D. Jr., Jansons R.A. Increase in pulsatile secretion of growth hormone during failure of catch-up growth following glucocorticoid-induced growth inhibition // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1985. V. 178. P. 457–461.
- Nogami H., Tachibana T. Dexamethasone induces advanced growth hormone expression in the fetal rat pituitary gland *in vivo* // *Endocrinology.* 1993. V. 132. P. 517–523.
- Ortoft G., Andreassen T.T., Oxlund H. Growth hormone can reverse glucocorticoid-induced low bone turnover on cortical but not on cancellous bone surfaces in adult Wistar rats // *Bone.* 2005. V. 36. P. 123–133.
- Ortoft G., Gronbaek H., Oxlund H. Growth hormone administration can improve growth in glucocorticoid-injected rats without affecting the lymphocytopenic effect of the glucocorticoid // *Growth Hormone IGF Res.* 1998. V. 8. P. 251–264.
- Oxenkrug G.F., Requintina P.J., Juwiler A. Ontogenetic effects of MAO-A inhibition on rat pineal N-acetylserotonin and melatonin during the first month of neonatal life // *Hum. Psychopharmacol.* 2000. V. 15. P. 589–593.
- Patchev V.K., Montkowski A., Rouskova D. et al. Neonatal treatment of rats with the neuroactive steroid tetrahydrocorticosterone (THDOC) abolishes the behavioral and neuroendocrine consequences of adverse

- early life events // *J. Clin. Invest.* 1997. V. 99. P. 962–966.
- Plagemann A.* ‘Fetal programming and functional teratogenesis’: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks // *J. Perinat. Med.* 2004. V. 32. P. 297–305.
- Richter H.G., Hansell J.A., Raut S., Giussani D.A.* Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy // *J. Pineal Res.* 2009. V. 46. P. 357–364.
- Rivkees S.A., Danon M., Herrin J.* Prednisone dose limitation of growth hormone treatment of steroid-induced growth failure // *J. Pediatr.* 1994. V. 125. P. 322–325.
- Robson H., Siebler T., Shalet S.M., Williams G.R.* Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth // *Pediatr. Res.* 2002. V. 52. P. 137–147.
- Root A.W., Bongiovanni A.M., Eberlein W.R.* Studies of the secretion and metabolic effects of human growth hormone in children with glucocorticoid-induced growth retardation // *J. Pediatr.* 1969. V. 75. P. 826–832.
- Savino F., Liguori S.A., Fissore M.F., Oggero R.* Breast milk hormones and their protective effect on obesity // *Int. J. Pediatr. Endocr.* 2009. Article ID 327505.
- Sawano S., Arimura A., Schally A.V. et al.* Neonatal corticoid administration: effects upon adult pituitary growth hormone and hypothalamic growth hormone-releasing hormone activity. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1969. V. 61. P. 57–67.
- Schack-Nielsen L., Michaelsen K.F.* Advances in our understanding of the biology of human milk and its effects on the offspring // *J. Nutr.* 2007. V. 137. P. 503S–510S.
- Siebler T., Robson H., Shalet S.M., Williams G.R.* Glucocorticoids, thyroid hormone and growth hormone interactions: implications for the growth plate // *Horm. Res.* 2001. V. 56. Suppl. 1. P. 7–12.
- Simon D., Lucidarme N., Prieur A.M. et al.* Treatment of growth failure in juvenile chronic arthritis // *Horm. Res.* 2002. V. 58. Suppl. 1. P. 28–32.
- Soyka L.F., Crawford J.D.* Antagonism by cortisone of the linear growth induced in hypopituitary patients and hypophysectomized rats by human growth hormone // *J. Clin. Endocrinol.* 1965. V. 25. P. 469–475.
- Thakkar B.P., Zala V.M., Ramachandran A.V.* Simultaneous melatonin administration effectively deprograms the negative influence of neonatal hypothyroidism on immature follicles but not on mature follicles and body and ovarian weights // *J. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 1. P. 220–226.
- Tomas F.M.* The anti-catabolic efficacy of insulin-like growth factor-I is enhanced by its early administration to rats receiving dexamethasone // *J. Endocrinol.* 1998. V. 157. P. 89–97.
- Torres-Farfan C., Valenzuela F.J., Germain A.M. et al.* Maternal melatonin stimulates growth and prevents maturation of the capuchin monkey fetal adrenal gland // *J. Pineal Res.* 2006. V. 41. P. 58–66.
- Ugrumov M.V.* Developing brain as an endocrine organ: a paradoxical reality // *Neurochem. Res.* 2010. V. 35. P. 837–850.
- Valtonen M., Kangas A.-P., Voutilainen M., Ericksson L.* Diurnal rhythm of melatonin in young calves and intake of melatonin in milk // *J. Animal Sci.* 2003. V. 77. P. 149–154.
- Varcoe T.J., Wight N., Voultzios A. et al.* Chronic phase shifts of the photoperiod throughout pregnancy programs glucose intolerance and insulin resistance in the rat // *PLoS One.* 2011. V. 6. Article e18504.
- Vilela F.C., Giusti-Paiva A.* Glucocorticoids disrupt neuroendocrine and behavioral responses during lactation // *Endocrinology.* 2011. V. 152. P. 4838–4845.
- Waldhauser F., Ehrhart B., Forster E.* Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrine interactions // *Experientia.* 1993. V. 49. P. 671–681.
- Watanabe K., Wakatsuki A., Shinohara K. et al.* Maternally administered melatonin protects against ischemia and reperfusion-induced oxidative mitochondrial damage in premature fetal rat brain // *J. Pineal Res.* 2004. V. 37. P. 276–280.

Role of Hormones in Perinatal and Early Postnatal Development: Possible Contribution to Programming/Imprinting Phenomena

V. I. Goudochnikov

Council of International Society for DOHaD, Santa Maria—RS, Brazil

e-mail: victorig40@hotmail.com

In parallel to formulating the paradigm of developmental origins of health and disease (DOHaD), the search began on mechanisms of programming/imprinting in ontogeny. Some recent evidence has revealed the important role of glucocorticoids in such mechanisms. However, in the last decades numerous data have been accumulated on participation of other hormones in developmental bioregulation. In present article we analyse these data, as referred to melatonin, but also to neuroactive steroids, somatolactogens and related peptides: insulin-like growth factor of type I (IGF-I) and oxytocin, i.e. peptide regulators related to growth and lactation respectively. Special attention was devoted to the evidence of glucocorticoid interactions with some of these hormones.

Keywords: melatonin, neuroactive steroids, somatolactogens, insulin-like growth factor-I, oxytocin