

## **Корреляционные взаимосвязи между физиологическими показателями у внутриутробно стрессированных крыс в разные периоды постнатального онтогенеза**

**Мартюшева А.С., Субботина А.Ю., Абрамова А.Ю., Перцов С.С.**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина».  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

## **Correlations between physiological parameters in prenatally stressed rats in different periods of postnatal ontogenesis**

**Martyusheva A.S., Subbotina A.Yu., Abramova A.Yu., Pertsov S.S.**

P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology,  
Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

**Актуальность.** Одним из актуальных направлений медико-биологической науки является изучение влияния материнского стресса во время беременности на физиологические показатели потомства в различные периоды постнатального онтогенеза [1]. Показано, что характер нарушений в условиях отрицательных эмоциональных воздействий у млекопитающих во многом зависит от показателей их поведения, параметров метаболизма [2] и цитокинового профиля биологических тканей [3].

**Целью** нашей работы было установление корреляционных взаимосвязей между показателями поведения и иммунными и метаболическими параметрами у пренатально стрессированных крыс в различные возрастные периоды.

**Методы.** Эксперименты проведены на 96 крысах обоих полов – потомстве от 28 самок крыс Вистар, содержавшихся в обычных условиях ( $n=14$ ) и подвергнутых стрессорному воздействию на модели принудительного плавания в воде при температуре  $10^{\circ}\text{C}$  в течение 5 минут с 10-й по 16-й день гестации ( $n=14$ ). В опыте руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Этическая комиссия НИИНФ им. П.К. Анохина; протокол №1, 03.09.2005) и принципами гуманности, изложенными в директиве (2010/63/EU). Животные были разделены на 12 групп по 8 особей в каждой: по экспериментальным условиям – контроль/пренатальный стресс, по полу – самцы/самки, по возрастному периоду – 21, 30 и 60-е сутки жизни [4]. Показатели интенсивности метаболизма – объемы потребляемого кислорода, выдыхаемого углекислого газа и уровень тепловыделения – оценивали с помощью модульной установки Phenomaster (TSE Systems GmbH, Germany); значения рассчитывали в единицу времени с учетом массы тела животного. Концентрацию провоспалительного цито-

кина ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови крыс определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител на иммуноферментном анализаторе (НТИ ImmunoChem-2100, Microplate reader; США). В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ; 5 мин) регистрировали общее время нахождения и количество заходов в закрытые или открытые рукава, количество свешиваний и вертикальных стоек. Индекс активности крыс в тесте «открытое поле» (ОП; 5 мин) вычисляли по формуле: сумму пересеченных периферических и центральных секторов, периферических и центральных стоек, а также исследованных объектов делили на сумму латентных периодов 1-го движения и выхода в центр открытого поля. Статистическую значимость межгрупповых различий между изученными показателями оценивали с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни (Statistica 10.0). Для построения ранговых корреляционных матриц использованы следующие числовые данные: параметры метаболизма, показатели поведения в ПКЛ и индекс двигательной активности в ОП, концентрация цитокинов в крови. Корреляционный анализ внутригрупповых связей между исследуемыми показателями проводили с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Корреляционные взаимосвязи считали достоверными при уровне значимости  $p<0,05$ .

**Результаты.** Показано, что у потомства крыс, полученного от контрольных особей, число корреляционных связей между показателями поведения в тесте ПКЛ возрастает по мере увеличения возраста: у самок – к 30-му дню, у самцов – к 60-му дню жизни.

Связи между параметрами поведения (в тестах ПКЛ и ОП) и метаболизма у самцов группы контроля выявлены на 30-е и 60-е сутки, а у самок – только на 60-е сутки жизни. В отличие от контрольных животных, у крыс,

подвергнутых пренатальному стрессу, взаимосвязи между данными показателями обнаружены в более раннем возрастном периоде – на 21-е сутки жизни. При этом у самцов наблюдались только отрицательные, а у самок – как отрицательные, так и положительные корреляции.

У пренатально стрессированных самцов взаимосвязи между анализируемыми параметрами на 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза отсутствуют. Внутриутробный стресс у самок сопровождается изменением характера и направленности связей на 60-е сутки жизни по сравнению с особями из группы контроля. Важно отметить, что у внутриутробно стрессированных самок к этому периоду постнатального онтогенеза выявлено уменьшение количества и изменение знака корреляций между изученными показателями на противоположный по сравнению с таковыми у животных на 21-е сутки жизни.

У самцов, подвергнутых пренатальному стрессу, в отличие от самок, обнаружены взаимосвязи содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови: отрицательные – с показателями поведения в ПКЛ на 21-е и 30-е сутки, положительные – с параметрами метаболизма на 60-е сутки постнатального онтогенеза.

**Заключение.** Направленность взаимосвязей между показателями поведения крыс, параметрами метаболизма и содержанием цитокинов в крови зависит от пола животных, а также от периода постнатального онтогенеза. Материнский стресс во время беременности приводит к специфическим изменениям числа и знака корреляционных связей между анализи-

руемыми физиологическими показателями у самцов и самок крыс в разные возрастные периоды. Количество корреляций у животных после внутриутробного стресса значительно возрастает в наиболее ранний период постнатального онтогенеза. У самок крыс, в отличие от самцов, обнаружены как отрицательные, так и положительные связи между поведенческими и метаболическими показателями. Полученные данные иллюстрируют гендерные и возрастные особенности влияния внутриутробного стресса на формирование и проявление межсистемных связей на уровне целого организма у млекопитающих.

### Список литературы

1. Субботина А.Ю., Мартюшева А.С., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Никенина Е.В., Сергиенко О.В., Перцов С.С. Влияние пренатального стресса на ноцицептивную чувствительность самцов и самок крыс в разные периоды постнатального развития. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022; 19(1): 173–178. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-173-178
2. Перцов С.С., Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Никенина Е.В., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Мартюшева А.С. Динамика метаболических показателей у крыс на разных стадиях постстрессорного периода в условиях антигенного воздействия при введении липополисахарида. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2021; 107(3): 321–331. DOI: 10.31857/S0869813921030080
3. Kalinichenko L.S., Koplik E.V., Pertsov S.S. Cytokine profile of peripheral blood in rats with various behavioral characteristics during acute emotional stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 156(4): 441–444. DOI: 10.1007/s10517-014-2369-4
4. Никитина Ю.В., Мухина И.В. Изменения окислительных процессов в ткани головного мозга и крови крыс в раннем онтогенезе. *Вестник Нижегородского университета имени Н.И. Лобачевского*. 2009; 6(1): 124–131.