

УДК 616-092

Масса тела и концентрация глюкозы в крови крыс разного пола и возраста, перенесших внутриутробный стресс

Любимова А.Ю., Перцов С.С.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Цель исследования: изучение половых и возрастных особенностей изменения массы тела и концентрации глюкозы в крови крыс, перенесших внутриутробный стресс.

Материалы и методы. Исследование проведено на потомстве ($n = 96$) крыс Вистар: самцах и самках подсосного (21-й день), инфантильного (30-й день) и ювенильного возраста (60-й день). Беременных самок распределяли на две группы. Контрольных животных содержали в стандартных условиях вивария. Крыс опытной группы с 10-го по 16-й день беременности подвергали стрессу принудительного плавания в холодной воде (10°C) в течение 5 мин. Массу тела и уровень глюкозы в крови потомства измеряли на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни.

Результаты. Внутриутробный стресс приводил к снижению массы тела у самок, но не у самцов крыс на 21-й день жизни по сравнению с контролем. К 60-му дню жизни масса тела самцов превышала соответствующий показатель у самок. В отличие от интактных, внутриутробно стрессированные самки к 60-му дню жизни характеризовались уменьшением содержания глюкозы в крови по сравнению с таковым в предыдущие периоды онтогенеза.

Заключение. Внутриутробный стресс оказывает влияние на изученные физиологические показатели у самок, но не у самцов животных. Это проявляется в низкой массе тела на ранней стадии постнатального онтогенеза и возрастном уменьшении концентрации глюкозы в крови в более позднем периоде развития.

Ключевые слова: масса тела; глюкоза; крысы; внутриутробный стресс плаванием в холодной воде.

Для цитирования: Любимова А.Ю., Перцов С.С. Масса тела и концентрация глюкозы в крови крыс разного пола и возраста, перенесших внутриутробный стресс. *Патогенез*. 2024; 22(2): 63-66.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.63-66

Для корреспонденции: Любимова Анастасия Юрьевна, e-mail: rat-stress@mail.ru

Финансирование: Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 13.05.2024.

Body weight and blood glucose concentration in rats of different sexes and ages exposed to intrauterine stress

Lyubimova A.Yu., Pertsov S.S.

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

The aim: to investigate sex and age-specific changes in body weight and blood glucose concentration in rats undergoing intrauterine stress.

Material and methods. The study was conducted on the offspring ($n=96$) of Wistar rats: males and females of suckling (day 21), infantile (day 30) and juvenile age (day 60). Pregnant females were allocated into two groups. Control animals were kept under standard vivarium conditions. Rats of the experimental group were subjected to the stress of forced swimming in cold water (10°C) for 5 min from the 10th to the 16th day of gestation. Body weight and blood glucose levels of the offspring were measured on the 21st, 30th and 60th days of life.

Results. Intrauterine stress led to a decrease in body weight in female, but not in male rats on the 21st day of life compared to the control. By day 60 of life, the body weight of males exceeded the corresponding index in females. In contrast to intact, intrauterine stressed females by the 60th day of life were characterized by a decrease in blood glucose content compared to that in the previous periods of ontogenesis.

Conclusion. Intrauterine stress affects the studied physiological parameters in female, but not in male animals. This is manifested in low body weight at the early stage of postnatal ontogenesis and age-related decrease in blood glucose concentration in the later period of development.

Key words: body weight; glucose; rat; intrauterine stress of swimming in cold water.

For citation: Lyubimova A.Yu., Pertsov S.S. [Body weight and blood glucose concentration in rats of different sexes and ages exposed to intrauterine stress]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(2): 63-66. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.63-66

For correspondence: Anastasia Yurievna Lyubimova, e-mail: rat-stress@mail.ru

Funding: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Received: 13.05.2024.

Введение

Воздействие неблагоприятных факторов на развивающийся организм человека и животных вызывает ответные защитные реакции, направленные на сохранение гомеостаза. Выраженность нарушений физиологических функций, вызванных отрицательными эмоциогенными нагрузками зависит от силы и продолжительности действия стрессора, индивидуальных особенностей организма, периода онтогенеза.

Доказано, что пренатально стрессированные крысы при рождении весят меньше, чем сородичи, развивающиеся в нормальных условиях [1]. Низкая масса тела потомства при рождении связана, в частности, с изменениями метаболизма глюкозы, имеющими долгосрочный характер [2].

Концентрация глюкозы – одна из важнейших гомеостатических констант организма [3]. Показано, что животные с разной поведенческой активностью и соответственно различной чувствительностью к отрицательным последствиям эмоциогенных нагрузок имеют ряд особенностей углеводного обмена [4]. Например, в экспериментах на модели 4-часовой иммобилизации увеличение содержания глюкозы в крови у активных крыс наблюдается уже после однократного, а у пассивных – лишь на 3-и сутки ежедневного воздействия. Это подтверждает важность индивидуального подхода к изучению механизмов формирования и развития постстрессорных нарушений физиологических функций. Однако особенности колебаний уровня глюкозы в крови и массы тела животных, перенесших пренатальный стресс, в зависимости от пола и периода постнатального развития, остаются не изученными.

Цель: изучение половых и возрастных особенностей изменения массы тела и концентрации глюкозы в крови крыс, перенесших внутриутробный стресс.

Материалы и методы исследования

Опыты проведены в соответствии с требованиями этической комиссии НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина к проведению работ на экспериментальных животных (протокол №1 от 03.09.2005).

Исследование проведено на потомстве крыс Вистар ($n = 96$) разного пола и возраста. Перед разведением родительских особей содержали в стандартных условиях вивария. Для получения крыс с датированным сроком беременности у самок ($n = 28$) после ссаживания с самцом ($n = 12$) ежедневно брали вагинальные мазки (рис. 1).

Беременных самок распределяли на две группы по 14 животных в каждой. Самок контрольной группы содержали в домашних клетках на протяжении всего эксперимента. Крыс опытной группы с 10-го по 16-й день беременности подвергали стрессу принудительного плавания в холодной воде (10°C) в течение 5 мин. Первым постнатальным днем считали день, когда было зафиксировано рождение крысят.

После перехода потомства на самостоятельное питание крысят отсаживали от матери и распределили на 12 групп по 8 особей с учетом пола (самцы/самки), возраста (подсосный возраст – 21-е сутки, инфантильный возраст – 30-е сутки, ювенильный возраст – 60-е сутки жизни) и экспериментальных условий (контроль/опыт). У животных этих групп определяли массу тела и концентрацию глюкозы в периферической крови (ControlTS, Bayer).

Для проведения статистического анализа данных применяли непараметрические методы – критерий Краскала-Уоллиса и U -критерий Манна-Уитни для независимых групп.

Результаты исследования

В условиях физиологической нормы статистически значимое увеличение массы тела выявлено у сам-



Рис. 1. Схема эксперимента.

цов на 60-й день жизни по сравнению со значением у 21-дневных и 30-дневных особей: на 89% и 87% соответственно ($p < 0,001$; **рис. 2**). У самок контрольной группы 30-дневного возраста масса тела была на 23% меньше таковой у 21-дневных крыс ($p < 0,05$). Однако у intactных самок в возрасте 60 дней масса тела была больше, чем у 21- и 30-дневных животных (на 81% и 85% соответственно, $p < 0,001$).

Половые различия массы тела обнаружены у крыс контрольной группы на 21-й и 60-й день жизни. У 21-дневных самок масса тела была на 23% больше ($p < 0,05$), чем у самцов того же возраста. На 60-й день у самцов значение данного показателя было на 28% выше соответствующего значения у самок ($p < 0,001$).

Внутриутробный стресс сопровождался достоверными изменениями массы тела только у самок на 21-й день жизни, которые проявлялись в уменьшении этого показателя на 23% по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Возрастные колебания массы тела у крыс после пренатальной стрессорной нагрузки были аналогичны таковым у intactных особей. Изученный показатель у 60-дневных самцов опытной группы был достоверно выше, чем на 21-й и 30-й день жизни животных ($p < 0,001$). У самок 60-дневного возраста, подвергнутых внутриутробному стрессу, масса тела была больше, чем

у крыс на 21-й и 30-й день жизни: на 85% и 84% соответственно ($p < 0,001$).

Половые различия у внутриутробно стрессированных крыс выявлены на 60-й день: масса тела у самцов была на 26% больше значений у самок ($p < 0,001$).

В ходе анализа концентрации глюкозы в периферической крови крыс получены следующие результаты. Данный показатель у intactных самцов на 60-й день жизни был на 9% ниже значений на 21-й день ($p < 0,05$). У intactных самок на 30-й день постнатального онтогенеза уровень глюкозы в крови был на 18% меньше, чем у 21-дневных особей ($p < 0,05$). Половые различия анализируемого параметра у контрольных животных не выявлены.

Внутриутробный стресс не оказывал значимого влияния на абсолютные значения концентрации глюкозы в периферической крови крыс. Однако возрастная динамика этого показателя у пренатально стрессированных животных отличалась от таковой у контрольных особей. После материнского стресса достоверные, зависящие от возраста отличия уровня глюкозы обнаружены только у самок: на 60-е сутки жизни содержание глюкозы в крови было меньше такового у 21- и 30-дневных животных (на 11% и 12% соответственно; $p < 0,05$).

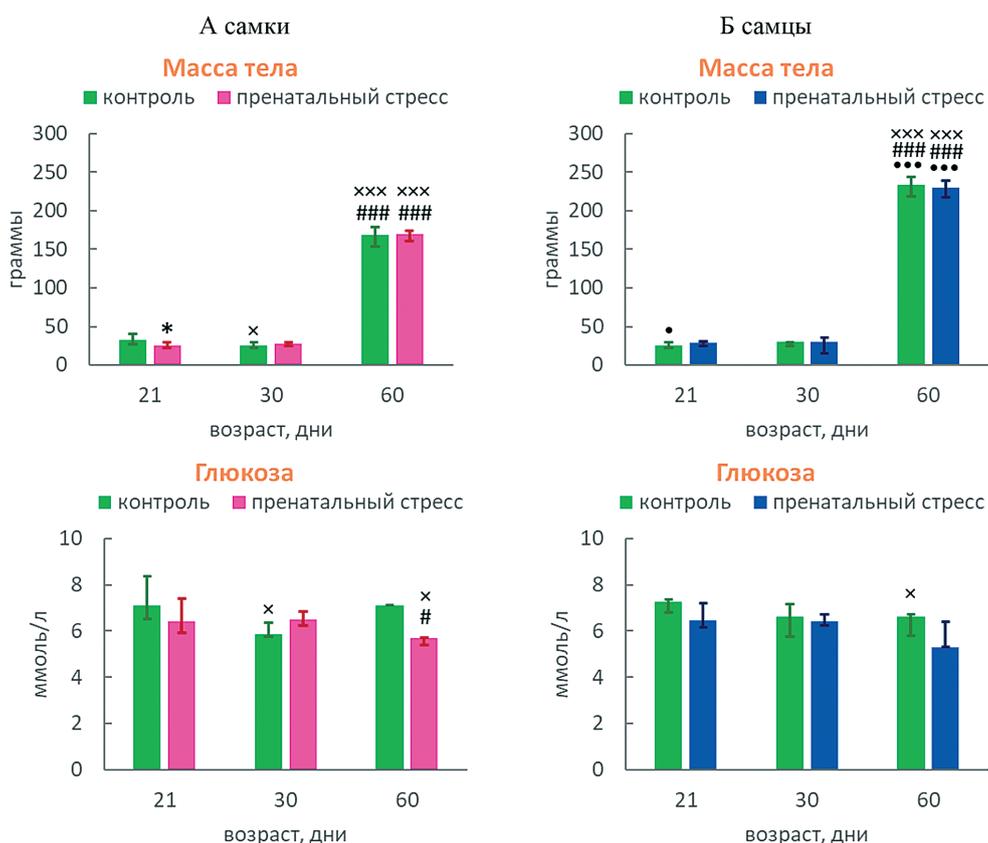


Рис. 2. Масса тела и концентрация глюкозы в периферической крови крыс разных экспериментальных групп, А – самки, Б – самцы. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ^x – $p < 0,05$; ^{xxx} – $p < 0,001$ по сравнению с 21-м днём; # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$ по сравнению с 30-м днём; • – $p < 0,05$; ••• – $p < 0,001$ по сравнению с самками.

Обсуждение

Таким образом, характер изменений физиологических показателей крыс после стресса на модели плавления материнских особей в холодной воде зависит от пола потомства и периода постнатального онтогенеза.

Внутриутробный стресс приводит к снижению массы тела у самок, но не у самцов крыс, на 21-й день жизни по сравнению с контролем. Это подтверждает данные о том, что вплоть до ювенильного возраста животные, перенесшие стресс в ранние периоды развития, характеризуются сниженной массой тела [5]. Кроме того, длительное повышение уровня глюкокортикоидов в крови вследствие хронического стресса может приводить к нарушению энергетического обмена (метаболизма) и снижению массы тела [6].

В наших исследованиях установлено, что материнский стресс у крыс изменяет характер возраст-зависимых колебаний уровня глюкозы в периферической крови потомства. В отличие от интактных, внутриутробно стрессированные самки к 60-му дню жизни характеризуются уменьшением содержания глюкозы по сравнению с таковым в предыдущие периоды онтогенеза. По-видимому, стресс матери во время беременности оказывает стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-адренортикальную систему потомства ещё во внутриутробном периоде развития, что, в свою очередь, приводит к последующему снижению её функциональной активности в поздние сроки постнатального онтогенеза [7].

Заключение

Внутриутробный стресс у крыс оказывает влияние на изученные физиологические показатели у самок, но не у самцов животных. Это проявляется в низкой массе тела на ранней стадии постнатального онтогенеза и возрастном уменьшении концентрации глюкозы крови в более позднем периоде развития.

Авторский вклад: Любимова А.Ю. — дизайн и экспериментальная часть работы, обработка данных, написание статьи; Перцов С.С. — идея и дизайн работы, интерпретация данных, написание статьи.

Список литературы

1. Van den Hove D.L.A., Kenis G., Steinbusch H.W.M., Blanco C. E., Prickaerts J. Maternal stress-induced reduction in birth weight as a marker for adult affective state. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2010; 2(1): 43–46. DOI: 10.2741/e63

Сведения об авторах:

Любимова Анастасия Юрьевна — специалист лаборатории системных механизмов эмоционального стресса и боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; <https://orcid.org/0000-0002-2665-9917>

Перцов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор Научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П.К. Анохина Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>

2. Kemkem Y., Nasteska D., de Bray A., Bargi-Souza P., Peliciari-Garcia R.A., Guillou A., Mollard P., Hodson D.J., Schaeffer M. Maternal hypothyroidism in mice influences glucose metabolism in adult offspring. *Diabetologia*. 2020; 63(9): 1822–1835. DOI: 10.1007/s00125-020-05172-x
3. Калинин Л.С. Уровень глюкозы в крови крыс с разной устойчивостью к стрессорным нагрузкам: эффекты цитокинов. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2013; 1(30): 117–118.
4. Абрамова А.Ю. Уровень глюкозы в крови крыс с разной поведенческой активностью в динамике многократных стрессорных воздействий. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019; 27(1): 10–19. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927110-19
5. Cabrera R.J., Rodríguez-Echandía E.L., Jatuff A.S., Fóscolo M. Effects of prenatal exposure to a mild chronic variable stress on body weight, preweaning mortality and rat behavior. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999; 32(10): 1229–1237. DOI: 10.1590/s0100-879x1999001000009
6. Sharma K., Akre S., Chakole S., Wanjari M.B. Stress-Induced Diabetes: A Review. *Cureus*. 2022; 14(9): e29142. DOI: 10.7759/cureus.29142
7. Губарева Л.И. Влияние пренатальной гипогликемии на адаптационные возможности гипоталамо-гипофизарно-адренортикальной системы и резистентность к стрессу у крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16(1): 55–59. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16014

References

1. Van den Hove D.L.A., Kenis G., Steinbusch H.W.M., Blanco C. E., Prickaerts J. Maternal stress-induced reduction in birth weight as a marker for adult affective state. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2010; 2(1): 43–46. DOI: 10.2741/e63
2. Kemkem Y., Nasteska D., de Bray A., Bargi-Souza P., Peliciari-Garcia R.A., Guillou A., Mollard P., Hodson D.J., Schaeffer M. Maternal hypothyroidism in mice influences glucose metabolism in adult offspring. *Diabetologia*. 2020; 63(9): 1822–1835. DOI: 10.1007/s00125-020-05172-x
3. Kalinichenko L.S. [Blood glucose level in rats with different resistance to stressors: effects of cytokines]. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Northern State Medical University]*. 2013; 1(30): 117–118. (in Russian)
4. Abramova A.Yu. [Blood glucose levels in rats with different behavioural activity in the dynamics of repeated stressors]. *Rossiyskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2019; 27(1): 10–19. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927110-19 (in Russian)
5. Cabrera R.J., Rodríguez-Echandía E.L., Jatuff A.S., Fóscolo M. Effects of prenatal exposure to a mild chronic variable stress on body weight, preweaning mortality and rat behavior. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999; 32(10): 1229–1237. DOI: 10.1590/s0100-879x1999001000009
6. Sharma K., Akre S., Chakole S., Wanjari M.B. Stress-Induced Diabetes: A Review. *Cureus*. 2022; 14(9): e29142. DOI: 10.7759/cureus.29142
7. Gubareva L.I. [Influence of prenatal hypoglycaemia on the adaptive capacity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and stress resistance in rats]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza [Medical News of the North Caucasus]*. 2021; 16(1): 55–59. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16014 (in Russian)