
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Федченко А.Н., Беляева Л.Е., 2015

УДК: 616.1: 616-003.96 [599. 323.4: 591.366]

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА ПОЛОВОЗРЕЛОГО ПОТОМСТВА КРЫС,
ПЕРЕНЕСШЕГО ДЕЙСТВИЕ СТРЕССОРОВ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

А.Н. ФЕДЧЕНКО, Л.Е. БЕЛЯЕВА

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск

**CARDIOVASCULAR SUSTEM OF MATURE OFFSPRING WHICH WERE EXPOSED
TO THE ACTION OF STRESSORS IN PRENATAL PERIOD**

A.N. FEDCHENKO, L.EU. BELYAEVA

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы половозрелых крыс после действия различных стрессоров в пренатальном периоде, у беременных *Rattus Muridae* моделировали хронический непредсказуемый стресс со 2-го по 16-й дни беременности. У 3-месячного потомства таких крыс измеряли артериальное давление, а также исследовали ауторегуляторную способность коронарных сосудов. В ходе исследования было выявлено, что пренатальный стресс не приводит к повышению артериального давления у 3-месячного потомства, однако способствует нарушению регуляции тонуса коронарных сосудов изолированного сердца половозрелого потомства крыс.

Ключевые слова: пренатальный стресс, артериальное давление, ауторегуляция коронарных сосудов.

To estimate the state of the cardiovascular system of adult rats which were exposed to various stressors in the prenatal period, chronic unpredictable stress was simulated in pregnant *Rattus Muridae* from the 2nd to the 16th day of pregnancy. In 3-month offspring the arterial blood pressure and autoregulatory capacity of the coronary vessels were examined. Prenatal stress does not increase blood pressure in adult offspring, but contributes to the disorder of coronary vessels' tone regulation of the isolated heart of rats' mature offspring.

Keywords: prenatal stress, blood pressure, autoregulation of coronary vessels.

Введение

Военные, религиозные и межэтнические конфликты, вспыхивающие повсеместно в различных местах нашей планеты, в ходе которых страдает мирное население, включая беременных женщин, делают проблему пренатального стресса особенно актуальной для здоровья потомков. Особый интерес вызывает исследование последствий действия стрессоров на организм человека в пренатальном периоде, так как неблагоприятные следствия действия стрессоров могут сохраняться в течение продолжительного времени после рождения [1, 2, 7]. Сердечно-сосудистая система традиционно считалась менее уязвимой к действию стрессоров во внутриутробном периоде [4, 9]. Однако накапливаются данные, опровергающие такие представления [5, 10]. Особенности функционирования сердца и кровеносных сосудов после действия стрессоров в пренатальном периоде изучены недостаточно. В частности, крайне мало данных о характере изменения ауторегуляции коронарных сосудов в этих условиях.

Цель исследования

Оценить характер изменений ауторегуляции коронарных сосудов половозрелых крыс после действия различных стрессоров в пренатальном периоде для последующего поиска способов коррекции возможных нарушений.

Материал и методы

Для получения потомства беспородных самок и самцов *Rattus Muridae* высаживали в клетки в соотношении 1:1. После наступления беременности, о чем свидетельствовало обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке крысы, из самок методом случайного выбора сформировали две группы: 1 – группа «контроль» (n=10), 2 – группа «стресс» (n=10). Крыс группы

«стресс» со 2-го по 16-й день беременности подвергали различным видам стрессорных воздействий. Во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде. В 4-й и 11-й дни беременности воспроизводили иммобилизационный стресс, фиксируя животных в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2^{\circ}\text{C}$), до уровня шеи, в течение 20 минут. В 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение одних суток). У потомства крыс в возрасте 3 месяцев определяли артериальное давление (АД) неинвазивным методом с использованием системы NIBP (non-invasive blood pressure) фирмы Panlab: крыс помещали в прозрачный пенал из плексигласа и закрепляли в автоматическом нагревателе ($t = 29^{\circ}\text{C}$), подсоединяли датчик-манжету к хвосту на 2-3 см от конца и по прошествии 20 минут проводили измерения. Измеряли ЧСС и среднее АД (СрАД). Для получения достоверных результатов животных предварительно адаптировали в течение 2-х недель. Ауторегуляторную способность коронарных сосудов сердца 3-месячного потомства крыс исследовали на препарате сердца, полученного у наркотизированных нембуталом крыс (60 мг/кг, внутривенно). У животных извлекали сердце, быстро помещали его в чашку Петри с изотоническим раствором, охлажденным до температуры 0°C . Затем аорту извлеченного сердца фиксировали на канюле, соединенной с системой для перфузии изолированного сердца. Сердце помещали в термостатируемую камеру (37°C) системы для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных ИН-SR типа 844/1 (HSE-НА, ФРГ). Изолированное по методу Лангендорфа сердце перфузировали раствором Кребса-Хензеля стандартного

состава. Перфузионное давление (ПД) ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом, равным 20 мм рт. ст. Сердце сокращалось в изотоническом режиме. Модель перфузии изолированного сердца, сокращающегося в изотоническом режиме, в условиях, когда сердце практически не совершает внешней работы, наиболее точно отражает характер ауторегуляции коронарного потока [11]. В этом случае величина объёмной скорости коронарного потока (ОСКП), зарегистрированной при новом уровне перфузионного давления, определяется преимущественно способностью коронарных сосудов к ауторегуляции. Показатели ОСКП определяли при каждом уровне ПД измерением собранной в течение 10 секунд перфузионной жидкости, оттекающей от свободного правого и дренированного левого желудочков, каждую минуту. ОСКП рассчитывали на единицу массы миокарда сухого левого желудочка. Степень изменения коронарного потока по мере увеличения ПД оценивали по индексу ауторегуляции (ИА), предложенному Е.Б. Новиковой [3]:

$$\text{ИА} = (\Delta Q_1 - \Delta Q_2) / \Delta Q_1,$$

где ΔQ_1 – прирост коронарного потока в момент подъёма перфузионного давления, ΔQ_2 – разность между величиной исходного потока и потока, установившегося в процессе ауторегуляторной реакции при новом уровне перфузионного давления.

Выраженность реактивной гиперемической реакции оценивали при значениях ПД 40, 80 и 120 мм рт. ст. Перфузию изолированного сердца прекращали на 60 секунд. По истечении этого времени измеряли количество перфузионной жидкости, т. е. величину максимального гиперемического коронарного потока (МГКП), в течение 10 секунд. Коронарный расширительный резерв (КРР) определяли как отношение величины МГКП к величине исходной ОСКП.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0». Характер распределения цифровых данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты с нормальным характером распределения представляли в виде $M \pm s$ и сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента. Показатели, распределение которых отличалось от нормального, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала 25-75%. Такие показатели сравнивали с помощью U -критерия Манна-Уитни. Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У потомства контрольных крыс и потомства крыс, подвергавшихся действию стрессоров во время беременности, СрАД и ЧСС статистически значимо не отличалось. Так, у потомства мужского пола контрольных крыс и потомков-самцов крыс, подвергавшихся действию стрессоров во время беременности, СрАД составляло: 91,0 (87,0; 108,0) и 91,0 (83,0; 117,0), соответственно. У потомков-самок контрольной группы СрАД также не отличалось от СрАД самок, перенесших стресс в пренатальном периоде, составляя 103,0 (91,0; 115,0) против 99,0 (94,0; 109,0), соответственно. ЧСС самцов-потомков группы «контроль» и группы «стресс» также статистически значимо не отличались, составляя 337,0 (318,0; 384,0) и 338,0 (323,0; 376,0), соответственно. Данный показатель у потомства женского пола крыс группы «контроль» составлял $374,2 \pm 28,2$, а у самок, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, – $364,0 \pm 29,6$.

У самцов, перенесших стресс в пренатальном периоде, ОСКП изолированного сердца превышала таковую у потомства мужского пола, родившегося у контроль-

ных крыс, на 17,0% при переходе ПД от 80 к 100 мм рт. ст. У самцов-потомков крыс группы «стресс» ИА коронарных сосудов изолированного сердца был меньше, чем у самцов, матери которых не испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности, на 50,0 и 38,2% при переходе ПД от 80 к 100 и от 100 к 120 мм рт. ст., соответственно. Значения КРР у самцов, перенесших действие стрессоров в пренатальном периоде, статистически значимо не отличались от таковых у самцов-потомков группы «контроль». Величины ОСКП, зафиксированные в сердце самок, перенесших действие стрессоров в пренатальном периоде, статистически значимо не отличались от значений ОСКП в сердце самок, родившихся у крыс группы «контроль». У потомства женского пола, матери которых испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности, ИА коронарных сосудов изолированного сердца был меньше, чем у потомства женского пола контрольных крыс, на 34% при переходе ПД от 40 к 60 мм рт. ст. В изолированном сердце самок, перенесших действие пренатальных стрессоров, КРР был снижен на 9,8%, по сравнению с таковым в изолированном сердце самок, родившихся у крыс контрольной группы, только при ПД 40 мм рт. ст.

В изолированном сердце крыс, родившихся у самок контрольной группы, значения ПД, при которых ауторегуляция коронарного потока была хорошо выражена, находились в диапазоне от 60 до 100 мм рт. ст. У половозрелых самцов, перенесших стресс в пренатальном периоде, ауторегуляция коронарного потока была лучше выражена при более низких уровнях ПД (60-80 мм рт. ст.). У половозрелых самок, матери которых испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности, ауторегуляция коронарного потока была лучше вы-

ражена при более высоких уровнях ПД (100-120 мм рт. ст.).

Отсутствие статистически значимых различий в показателях СрАД и ЧСС потомства группы «контроль» и группы «стресс» не исключает возможность развития артериальной гипертензии у такого потомства в последующей жизни. В ряде исследований выявлено развитие артериальной гипертензии (АГ) у потомства, матери которых подвергались стрессу в течение беременности [6].

Повышение ОСКП в изолированном сердце самцов, родившихся у крыс, которые испытывали стресс во время беременности, указывает на ослабление миогенного тонуса коронарных сосудов такого потомства. При ступенчатом повышении ПД было выявлено, что в ответ на растяжение повышенным потоком коронарных сосудов изолированного сердца потомства мужского пола, подвергавшихся действию стрессоров в пренатальном периоде, степень сокращения гладкомышечных клеток коронарных сосудов была существенно меньшей, чем в сердце крыс-самцов, родившихся у матерей контрольной группы. Об этом также свидетельствует уменьшение ИА у самцов, матери которых испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности.

В изолированном сердце половозрелых самок, матери которых испытывали действие различных стрессоров во время беременности, значения ОСКП достоверно не отличались от таковых у самок, матери которых не испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности при всех изучаемых уровнях ПД. Однако в изолированном сердце половозрелого потомства женского пола, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, было выявлено снижение ИА при переходе ПД от 40 к 60 мм рт. ст., а также снижение КРР при ПД 40 мм рт. ст.

из-за несколько большей, хотя и статистически не значимо, исходной ОСКП. Эти результаты также указывают на нарушение миогенных и/или гуморальных механизмов ауторегуляции коронарных сосудов изолированного сердца половозрелых самок, на организм которых в пренатальном периоде действовали различные стрессоры. Обращает на себя внимание то, что ИА у самцов, родившихся у матерей группы «стресс», снижен при более высоких значениях ПД, а у самок – при более низких. Значение ауторегуляции коронарного кровотока заключается в нивелировании колебаний ПД и поддержании коронарного кровотока на относительно постоянном уровне в определенном интервале значений ПД. Снижение миогенного тонуса сосудов изолированного сердца половозрелых самцов, матери которых испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности, при переходе ПД от 100 к 120 мм рт. ст. означает, что при повышении среднего артериального давления (а повышенная вероятность развития АГ у потомства, испытывавшего действие стрессоров в пренатальном периоде уже доказана [8]), может развиваться гиперперфузия миокарда, что создаст условия для его отека и развития диастолической дисфункции. Уменьшение ИА при переходе ПД от 40 к 60 мм рт. ст. в изолированном сердце половозрелых самок, родившихся у крыс группы «стресс», может указывать на большую уязвимость таких животных к состояниям, сопровождающимся резким, значительным падением артериального давления, например, в результате острой массивной кровопотери, когда нарушение ауторегуляторной способности коронарных сосудов может способствовать ишемии миокарда с последующим снижением его сократительной активности. Уменьшение КРР у самок группы «стресс» также указывает на ограничение приспособо-

вательных возможностей коронарного кровообращения. Полученные нами результаты согласуются с данными, полученными ранее Xiao D. и соавторами, показавшими нарушение механизмов регуляции тонуса коронарных сосудов у взрослого потомства, подвергавшихся действию кокаина в пренатальном периоде [12].

Выводы

Результаты проведенного нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Сердечно-сосудистая система потомства является уязвимой к стрессорам, действующим на организм их беременных матерей.
2. Выявленные отклонения механизмов регуляции тонуса коронарных сосудов могут сохраняться длительно, вплоть до половозрелого возраста и создавать «основу» для развития различных форм патологии.
3. Снижение ИА изолированного сердца самцов, матери которых испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности, при более высоких цифрах ПД, указывает на возможную большую уязвимость сердца этих животных при артериальной гипертензии. Уменьшение ауторегуляторной способности сосудов изолированного сердца самок, матери которых подвергались действию различных стрессоров во время беременности, при более низких значениях ПД, свидетельствует о наличии предпосылок для снижения сократительной функции миокарда у таких крыс-самок при состояниях, сопровождающихся снижением АД.

Литература

1. Абаленихина Ю.В. Влияние модуляторов синтеза оксида азота на активность и аутопроцессинг катепсина в иммуно-компетентных органах крыс в условиях *in vitro* / Ю.В. Абаленихина, М.А. Фомина

// Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – № 1. – С. 53-59.

2. Абаленихина Ю.В. Окислительная модификация белков и изменение активности катепсина I селезенки крыс в условиях моделирования дефицита синтеза оксида азота / Ю.В. Абаленихина, М.А. Фомина, С.А. Исаков // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 1. – С. 44-48.

3. Новикова Е.Б. Об ауторегуляции в коронарной системе / Е.Б. Новикова // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1972. – Т. 58, № 1. – С. 61-72.

4. Морфологические изменения сосудистой стенки в разные стадии экспериментального венозного тромбоза / С.А. Сушков [и др.] // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – № 3. – С. 17-27.

5. Теплов С.А. Влияние ультрадисперсных порошков меди на окислительную модификацию белков сердца крыс / С.А. Теплов, Ю.В. Абаленихина, Ю.Н. Иванычева // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 1. – С. 18-24.

6. Antenatal antioxidant prevents adult hypertension, vascular dysfunction, and microvascular rarefaction associated with in utero exposure to a low-protein diet / G. Gambonie

[et al.] // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2007. – Vol. 292. – P. 36-45.

7. Barker D.J. Low birth weight and hypertension / D.J. Barker, C. Osmond // BMJ. – 1988. – Vol. 297. – P. 134-135.

8. Effects of maternal anxiety and depression during pregnancy in Chinese women on children's heart rate and blood pressure response to stress / F. Fan [et al.] // J Hum Hypertens. – 2015. doi: 10.1038/jhh.2015.64.

9. Hales C.N. The thrifty phenotype hypothesis / C.N. Hales, D.J. Barker // Br Med Bull. – 2001. – Vol. 60. – P. 5-20.

10. Hauton D. Hypoxia in early pregnancy induces cardiac dysfunction in adult offspring of Rattus norvegicus, a non-hypoxia-adapted species / D. Hauton // Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. – 2012. – Vol. 163, № 3-4. – P. 278-285.

11. Weisfeld M. Effect of perfusion pressure on coronary flow and oxygen usage of non-working heart / M. Weisfeld, N. Shock // Am. J. Physiol. – 1970. – Vol. 218, № 1. – P. 95-101.

12. Xiao D. Prenatal cocaine exposure causes sex-dependent impairment in the myogenic reactivity of coronary arteries in adult offspring / D. Xiao, S. Yang, L. Zhang // Hypertension. – 2009. – Vol. 54, №5. – P. 1123-1128.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Федченко А.Н. – преподаватель кафедры патологической физиологии Витебского государственного медицинского университета, г. Витебск.

E-mail: anna.fedchenko.89@mail.ru

Беляева Л.Е. – канд. мед. наук, доц., зав. кафедрой патологической физиологии Витебского государственного медицинского университета, г. Витебск.

E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by