

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ ИМЕНИ П.К. АНОХИНА»
(ФГБНУ «НИИНФ ИМ. П.К. АНОХИНА»)

На правах рукописи

Мартюшева Анна Сергеевна

**Возрастные и половые особенности физиологических показателей у
крыс после пренатального стресса**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

1.5.5 – Физиология человека и животных

Научный руководитель:
Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор РАН,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации
Перцов Сергей Сергеевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
2.	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
2.1.	Физиология стресса	18
2.1.1.	Классические представления о стрессе	18
2.1.2.	Нейрогуморальные механизмы стрессорных реакций	21
2.1.3.	Нейроиммуноэндокринные взаимодействия при стрессорных нагрузках. Роль цитокинов	23
2.1.4.	Отрицательные последствия стрессорных воздействий	31
2.2.	Физиологические процессы в онтогенезе млекопитающих	33
2.2.1.	Особенности внутриутробного развития млекопитающих	34
2.2.1.1.	Критические периоды развития плода крысы	35
2.2.1.2.	Внутриутробное программирование у млекопитающих	37
2.2.2.	Некоторые особенности развития крыс на ранних сроках постнатального онтогенеза	38
2.3.	Последствия внутриутробного стресса у млекопитающих	39
2.3.1.	Влияние стрессорных воздействий на систему «мать-плод»	40
2.3.2.	Влияние пренатального стресса на физиологические показатели потомства	44
2.3.2.1.	Нарушения обмена веществ у животных после внутриутробного стресса	44
2.3.2.2.	Нарушения иммунных функций у млекопитающих после внутриутробного стресса	46
2.3.2.3.	Нарушения поведения у млекопитающих после внутриутробного стресса	49
3.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
3.1.	Условия содержания крыс	53
3.2.	Дизайн эксперимента	53
3.3.	Экспериментальная модель стрессорного воздействия	56
3.4.	Изучение поведения потомства крыс в тесте «открытое	56

	поле»	
3.5.	Изучение поведения потомства крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»	57
3.6.	Анализ метаболических параметров у потомства крыс	58
3.7.	Определение цитокинов в сыворотке крови у потомства крыс	58
3.8.	Статистическая обработка данных	60
4.	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
4.1.	Поведение крыс в тесте «открытое поле» в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стрессорного воздействия	62
4.2.	Поведение крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стрессорного воздействия	65
4.3.	Интенсивность метаболизма после внутриутробного стрессорного воздействия у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза	76
4.4.	Концентрация цитокинов в сыворотке крови после внутриутробного стрессорного воздействия у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза	83
4.5.	Корреляционный анализ показателей поведения, уровня цитокинов в крови и параметров метаболизма после внутриутробного стрессорного воздействия у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза	89
5.	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	104
6.	ВЫВОДЫ	125
7.	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	127
8.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Быстрое развитие научно-технического прогресса в современном мире привело к появлению большого числа разнообразных стрессоров. Информационные перегрузки, социальная нестабильность, ускорение темпа жизни, гиподинамия и многие другие факторы провоцируют возникновение стрессорных ситуаций, часто сопровождающихся нарушением механизмов саморегуляции физиологических функций. Академиком К.В. Судаковым (2002, 2012) сформулирована концепция развития неспецифического информационного синдрома дезинтеграции функциональных систем в условиях эмоционального стресса, что может вызвать ряд патологических отклонений или даже смерть.

Одним из наиболее актуальных направлений медико-биологической науки является изучение влияния материнского стресса на развитие плода, физическое и психическое здоровья потомства. В настоящее время имеются доказательства того, что внутриутробный стресс, вызванный ростом уровня глюкокортикоидов в материнском организме при беременности, приводит к изменениям физиологических, биохимических и других показателей у потомства (Kim Y.O. *et al.*, 2015; Lee H. *et al.*, 2015, 2018; Goldstein J.M., 2019). Функциональные нарушения в организме беременной матери, возникающие при стрессорных нагрузках, отражаются на состоянии плода посредством гуморальных механизмов через систему «мать – плод – плацента». Таким образом, изменения жизнедеятельности плода в данных условиях во многом связаны с реакцией материнского организма на действие стрессогенного фактора (Салехов С.А., 2020).

В экспериментальных работах обнаружено, что после пренатального стресса у млекопитающих на разных этапах постнатального онтогенеза отмечаются изменения в содержании гормонов и характере метаболизма нейромедиаторов (Кулешова О.Н. и др., 2021; Shallie P.D., Naicker T., 2019), а

также сдвиги окислительного статуса тканей в сторону прооксидантного звена (Смоленский И.В., 2018; Zheng A. *et al.*, 2015). Это может проявляться в нарушении различных форм поведения, расстройстве когнитивных функций, повышении тревожности (Буткевич И.П., 2018; Markham J.A., Koenig J.I., 2011; Reynolds R., 2013; Weinstock M., 2016). Существенно, что характер стресс-индуцированных изменений во многом зависит от пола потомства. Например, разнонаправленные эффекты внутриутробного стрессорного воздействия на ориентировочно-исследовательскую активность и степень тревожности у самцов и самок крыс способствуют нарушению социальных отношений внутри популяции, что оказывает отрицательный эффект на репродуктивные функции и создает угрозу сохранению вида в целом (Беляева Л.Е. и др., 2015).

Условием нормального роста и размножения у млекопитающих является естественное течение обменных процессов, что, в частности, обеспечивает адаптационно-компенсаторные процессы при экстремальных внешних воздействиях. Особую тревогу в настоящее время вызывает растущая частота метаболических нарушений (Potter G.D. *et al.*, 2016), вызванных эмоциогенными воздействиями. В итоге значительно возрастет риск развития таких заболеваний, как сахарный диабет и артериальная гипертензия (Siddiqui A. *et al.*, 2015; Joseph J.J., Golden S.H., 2016; Sharma V.K., Singh T.G., 2020), бронхиальная астма (Jesenak M. *et al.*, 2017; Barnthouse M., Jones B.L., 2019).

Наличие тесной взаимосвязи между развитием стрессорного состояния и формированием метаболических расстройств получило убедительные экспериментальные подтверждения (Перцов С.С. и др., 2021; Мартюшева А.С. и др., 2022; Pertsov S.S. *et al.*, 2018, 2021; Lian S. *et al.*, 2020). Например, установлено, что повторные стрессогенные нагрузки у беременных животных не только негативно влияют на нейроэндокринную систему матери, но также оказывают отрицательное воздействие на иммунные

функции и метаболизм липидов и аминокислот у потомства (Lian S. *et al.*, 2020).

Одними из основных показателей при исследовании интенсивности обменных процессов являются уровень тепловыделения, а также объемы поглощаемого кислорода и выдыхаемого углекислого газа. Показано, что после пренатального стресса мыши характеризуется уменьшением объемов потребления кислорода, выделения углекислого газа и уровня теплообмена (Koshko L. *et al.*, 2021). В работе О.О. Talton с соавт. (2019) обнаружено, что внутриутробная стрессорная нагрузка приводит к повышению дыхательного коэффициента, отражающему нарушения метаболизма в данных условиях.

В научной литературе имеются отдельные сведения о наличии половых различий обменных расстройств у потомства после пренатального стресса. Например, установлено, что потомство самок мышей C57BL/6, подвергнутых стрессорным нагрузкам во 2-й половине беременности, имело более низкую массу тела с момента отлучения от груди до взросления, во многом в связи с меньшим объемом потребляемого корма в период роста (St-Cyr S. *et al.*, 2018).

Ведущую роль в формировании широкого спектра ответных реакций у млекопитающих при стрессорных нагрузках играет нейроиммуноэндокринная система, включающая в себя разные области ЦНС, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый и симпато-адреналовый комплексы, иммунокомпетентные структуры, железы внутренней секреции, другие органы и ткани (Koenig J.I. *et al.*, 2011; Andersson U., Tracey K.J., 2012; Dhabhar F.S. *et al.*, 2012; Felger J.C., Lotrich F.E., 2013; Carson W.F., Kunkel S.L., 2017). Важным представляется то, что структуры мозга, оказывающие модулирующее влияние на иммунные процессы, функционально совпадают с центрами регуляции активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем (Морозов Б.Б., 2001).

Результатом воздействия отрицательных эмоциогенных факторов на млекопитающих, лежащим в основе развития многих стресс-

индуцированных расстройств, служит нарушение нейроиммунной регуляции физиологических функций. Доказано, что одной из самых значимых дисфункций, возникающих при стрессорных нагрузках, является изменение иммунного статуса организма (Перцов С.С., 2012; Корнева Е.А., 2017; Elwenspoeck M.M.C. *et al.*, 2017; Sharif K. *et al.*, 2018; Nessaibia I. *et al.*, 2019).

Рассматривая возможные последствия влияния пренатального стресса, следует отметить, что любые изменения иммунитета материнского организма программируют мозг и иммунную систему плода в критические периоды развития ЦНС, микроглии и иммунокомпетентных органов опосредовано через эпигенетические механизмы (Han V.X. *et al.*, 2021). В экспериментах на животных показано, что иммунная активация во время беременности служит фактором риска развития нейрохимических и поведенческих расстройств у потомства (Knuesel I. *et al.*, 2014). При этом выявлено, что роль «посредников» при формировании эффекта изменений активности иммунной системы матери на организм плода играют цитокины (Choi G.V. *et al.*, 2016).

Цитокины – это группа полипептидных медиаторов, участвующих в развитии иммунных реакций организма при внедрении патогенов, а также в регуляции физиологических функций, таких как эмбриогенез, регенерация тканей, воспалительный ответ (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008). Доказано, что стрессорные нагрузки различного генеза могут приводить к сложным, часто противоположным колебаниям содержания указанных иммуноактивных веществ в биологических тканях. Изменения функциональной активности иммунной системы материнского организма во время гестации является одной из причин нарушения соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами в тканях мозга плода, что имеет отсроченные эффекты в плане последующего развития ЦНС (Meyer U., 2009). В когортных исследованиях на людях выявлено, что нарушение цитокинового статуса биологических тканей материнского организма может иметь отдаленные последствия в виде развития расстройств аутистического

спектра и синдрома дефицита внимания у потомства (Jones K.L. *et al.*, 2017; Graham A.M. *et al.*, 2018; Gustafsson H.C. *et al.*, 2020).

Приведенные данные указывают на высокую актуальность, социальную и научно-практическую значимость дальнейшего исследования механизмов, лежащих в основе реализации адаптационно-компенсаторных процессов у млекопитающих после внутриутробного воздействия стрессорных факторов. Особое внимание в этом плане должно уделяться изучению зависимости характера стресс-индуцированных нарушений физиологических функций от пола потомства и периода постнатального онтогенеза.

Степень разработанности темы

Несмотря на актуальность и большой интерес к изучению механизмов, лежащих в основе нарушений физиологических функций у млекопитающих после пренатального стресса, многие вопросы в данной области остаются открытыми. В научной литературе недостаточно сведений об особенностях параметров метаболизма, поведения и иммунных функций у млекопитающих после внутриутробной стрессорной нагрузки. Мало исследованы половые и возраст-зависимые различия перечисленных выше показателей у потомства материнских особей, подвергнутых стрессорному воздействию во время беременности. Не определено наличие взаимосвязей между двигательной активностью и уровнем тревожности, показателями интенсивности обменных процессов и цитокинового профиля тканей у самцов и самок животных в разные периоды постнатального онтогенеза после пренатального стресса. Представленная работа посвящена решению данных вопросов.

Цель исследования

Изучение влияния внутриутробного стрессорного воздействия на особенности поведения, метаболических параметров и иммунных показателей у самцов и самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза.

Задачи исследования

1. Изучить двигательную активность самцов и самок крыс в тесте «открытое поле» на 21-е, 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза после внутриутробного стресса на модели принудительного плавания материнских особей в период беременности.

2. Оценить изменения уровня тревожности и исследовательской активности у самцов и самок крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» на 21-е, 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза после внутриутробного стресса на модели принудительного плавания материнских особей в период беременности.

3. Исследовать характер изменений метаболических параметров у самцов и самок крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза после внутриутробного стресса на модели принудительного плавания материнских особей в период беременности.

4. Проанализировать некоторые показатели цитокинового профиля крови у самцов и самок крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза после внутриутробного стресса на модели принудительного плавания материнских особей в период беременности.

5. Определить возможные взаимосвязи между изученными физиологическими показателями у самцов и самок крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза после внутриутробного стресса на модели принудительного плавания материнских особей в период беременности.

Новизна исследования

В работе впервые выявлены особенности влияния внутриутробного стресса на показатели поведения животных на разных стадиях постнатального онтогенеза. Показано, что в этих экспериментальных условиях двигательная активность крыс в тесте «открытое поле» на 21-е сутки жизни меньше по сравнению контролем, но впоследствии возрастает у

особей старших возрастных групп: у самцов – на 60-е, у самок – на 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза.

Получены новые данные о специфике изменений показателей поведения потомства в приподнятом крестообразном лабиринте после материнского стресса во время беременности. Установлено, что самцы крыс этих групп на 60-е сутки жизни – ювенильный период – характеризуются снижением уровня тревожности по показателям пребывания в рукавах лабиринта в сравнении с контролем. Изменения поведения у внутриутробно стрессированных самок более выражены, чем у самцов, что проявляется в повышении тревожности и подавлении исследовательской активности на 21-е и 30 сутки постнатального онтогенеза (подсосный и инфантильный периоды соответственно).

Обнаружено, что внутриутробный стресс влияет на период появления возраст-зависимых колебаний метаболических параметров у самцов крыс: объемы потребления кислорода, выдыхания углекислого газа и уровень тепловыделения снижаются в более ранние сроки, чем у контрольных особей – на 30-е сутки (по сравнению с 21-дневными крысами), достигая наименьших значений к 60-м суткам постнатального онтогенеза. У самок, подвергнутых пренатальному стрессу, изменения показателей интенсивности обменных процессов в разные периоды жизни аналогичны таковым у интактных особей.

Показана специфика иммунных отклонений у потомства животных, подвергнутых стрессу в период гестации. Данное воздействие не влияет на уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6, но сопровождается снижением содержания противовоспалительного ИЛ-4 в крови: у самцов – на 30-е сутки (инфантильный период), у самок – на 21-е сутки жизни (подсосный возраст). В отличие от самцов крыс, самки после внутриутробной стрессорной нагрузки характеризуются отсутствием наблюдающегося в норме возраст-зависимого уменьшения содержания ИЛ-4, а также повышенным уровнем

ИЛ-6 на 60-е сутки (ювенильный период) по сравнению с более ранними периодами жизни.

Внутриутробный стресс у крыс приводит к изменениям связей между иммунными, метаболическими и поведенческими параметрами, характер и направленность которых зависит от пола потомства и периода постнатального онтогенеза. Вызванные пренатальным стрессорным воздействием изменения изученных физиологических показателей проявляются в наибольшей степени в относительно ранние периоды постнатального онтогенеза и более выражены у самок животных по сравнению с потомством мужского пола.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты выполненного диссертационного исследования могут быть использованы как в научно-исследовательской работе, так и в клинической практике. Теоретическое значение работы определяется расширением знаний о физиологических механизмах, лежащих в основе формирования негативных последствий внутриутробного стресса у млекопитающих в разные периоды постнатального онтогенеза. Представлены новые экспериментальные факты, иллюстрирующие половые и возрастные различия в характере изменений метаболических и иммунологических параметров, во многом взаимосвязанных с показателями поведения – двигательной и исследовательской активностью, а также уровнем тревожности – после пренатального стрессорного воздействия. Обнаружены особенности корреляционных связей между изученными физиологическими показателями у потомства мужского и женского пола разного возраста после материнского стресса в период гестации.

Результаты представленной экспериментальной работы, включающей в себя комплексный анализ поведенческих, метаболических и иммунных показателей, перспективны в плане разработки новых методов и подходов к предупреждению и/или коррекции развития негативных последствий

пренатального стресса. Полученные данные также могут быть применены в профилактической медицине при планировании мероприятий по мониторингу состояния здоровья детей в период раннего детства и в подростковом возрасте. Материалы исследования целесообразно использовать в курсе преподавания нормальной и патологической физиологии, иммунологии и педиатрии.

Изучаемые явления

1. Системная организация физиологических функций после внутриутробного стресса: половые и возрастные особенности.

2. Поведение самцов и самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стрессорного воздействия.

3. Интенсивность метаболизма у потомства мужского и женского пола разных возрастных групп после внутриутробного стрессорного воздействия.

4. Концентрация цитокинов в крови крыс разного пола и возраста после внутриутробного стрессорного воздействия.

Объект исследования

Эксперименты проведены на 96 крысах Вистар обоих полов на 21-е, 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза – потомстве 28 самок (масса тела 217.8 ± 4.4 г, возраст 8 недель) и 12 самцов (масса тела 268.9 ± 5.4 г, возраст – 8 недель) в светлое время суток в осеннее-зимний период.

Методология и методы исследования

В основу диссертационного исследования положен системный подход к изучению специфики регуляции физиологических функций у млекопитающих в различных условиях жизнедеятельности (Судаков К.В., 2012).

В процессе выполнения работы использовались следующие методы:

1. Стрессорное воздействие у материнских особей крыс на модели ежедневного принудительного плавания (Porsolt R.D. *et al.*, 1977) с модификациями при температуре 10°C в течение 5 мин с 10-го по 16-й день гестации.

2. Изучение показателей поведения животных:

– анализ двигательной активности крыс в тесте «открытое поле» (Hall C.S., 1936) с помощью программы «Open Field Sequential Test V.2», последующее вычисление индекса активности (Коплик Е.В., 2002; Перцов С.С., 2011);

– анализ уровня тревожности и исследовательской активности животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (Handley S.L., Mittern S., 1984), экспериментальная установка Columbus Instruments (USA).

3. Анализ метаболических параметров – объема потребляемого кислорода (VO_2 , мл/ч/кг) и выдыхаемого углекислого газа (VCO_2 , мл/ч/кг), уровня тепловыделения (H, ккал/ч/кг) в единицу времени с учетом массы тела крыс. Автоматизированная установка Phenomaster (TSE Systems GmbH, Германия); непрямая калориметрия с применением модуля CaloSys.

4. Определение массы тела крыс – весы электронные URM Astra 3 (Китай).

5. Измерение концентрации цитокинов в сыворотке периферической крови крыс – твердофазный иммуноферментный анализ; HTI ImmunoChem-2100 (Microplate reader, США).

6. Исследование клеточного состава вагинальных мазков животных (Беяков В.И., Инюшкина Е.М., 2008), бинокулярный микроскоп БИОМЕД-5 (увеличение $\times 40$), без окрашивания препарата.

7. Обработка полученных данных с применением соответствующих статистических и аналитических методов. Выявление взаимосвязей между оцениваемыми параметрами методом корреляционного анализа.

Анализ экспериментальных результатов

Числовые данные обрабатывали с применением пакетов программ Statistica 10.0 и Microsoft Office Excel 2019. Групповые выборки данных не подчинялись нормальному распределению (по критерию Шапиро-Уилка), для статистического анализа применены непараметрические критерии. При необходимости множественного межгруппового сравнения использовали дисперсионный анализ – критерий Краскела-Уоллиса для независимых переменных. При наличии статистически значимых различий по указанному критерию применяли апостериорный попарный анализ межгрупповых различий изучаемых показателей с помощью *U*-критерия Манна-Уитни для независимых групп. Корреляционный анализ внутригрупповых связей между исследуемыми параметрами проводили с применением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Используемые средства

1. Бассейн для крыс (высота стенок – 60 см, объем – 20 л) с водой, охлажденной с помощью льда до температуры 10°C, с целью моделирования стрессорного воздействия – ежедневного принудительного плавания.
2. Установке типа «ринг» для изучения показателей поведения крыс – тест «открытое поле».
3. Экспериментальная установка Columbus Instruments (USA) – тест «приподнятый крестообразный лабиринт» для изучения показателей поведения крыс.
4. Автоматизированной установка Phenomaster (*TSE Systems GmbH*, Германия); индивидуальные метаболические клетки для крыс; модуль CaloSys – измерение расхода энергии у мелких лабораторных животных с помощью датчиков газов для метаболического фенотипирования.
5. Весы электронные URM Astra 3 (Китай) для определения массы тела крыс.

6. Прибор НТИ ImmunoChem-2100 (Microplate reader, США) для измерения концентрации цитокинов в крови крыс методом твердофазного иммуноферментного анализа с соответствующими наборами реагентов (АО «Вектор-Бест», Россия).

7. Бинокулярный микроскоп БИОМЕД-5 для микроскопического исследования вагинальных мазков крыс на предмет наличия сперматозоидов.

8. Лицензионные пакеты статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и Microsoft Office Excel 2019.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Характер влияния материнского стресса во время беременности на физиологические показатели потомства – параметры поведения, метаболизма и иммунитета – зависит от пола крыс и периода постнатального онтогенеза.

2. Нарушения ряда физиологических функций после пренатальной стрессорной нагрузки более выражены у самок крыс по сравнению с таковыми у самцов животных.

3. Вызванные внутриутробным стрессом изменения изученных показателей у потомства животных наиболее значимы в ранние периоды постнатального онтогенеза, чем у особей старшего возраста.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным числом экспериментальных крыс, применением адекватных современных подходов и методов, которые соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Научные положения и выводы, сделанные на основе полученных в работе данных, подкреплены убедительными фактическими результатами, которые наглядно представлены в таблицах и на рисунках. Обработка результатов выполнена с применением современных методов и средств обработки информации, статистического анализа данных.

Апробация результатов исследования

Основные научные положения и выводы диссертационного исследования представлены на следующих научных мероприятиях: V Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием молодых ученых, аспирантов и студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин», посвященная 90-летию Мордовского государственного университета имени Николая Платоновича Огарёва (Саранск, 2021); Конференция молодых ученых «Актуальные проблемы биологии развития» (Москва, 2021); XLVI Итоговая научная сессия НИИНФ им. П.К. Анохина «Системная организация физиологических функций» (Москва, 2022); Научно-практическая конференция ГОУ ТГМУ им. Абуали Ибни Сино с международным участием (69-я годовщина) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» (Душанбе, Таджикистан, 2021); Международная научно-практическая конференция «Медицинская наука в эру цифровой трансформации» (Курск, 2021); Конференция молодых ученых и студентов «Физиология и физика в современной медицине», посвященная 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 2022); VI Междисциплинарная конференция с международным участием «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», посвященная 90-летию со дня рождения академика К.В. Судакова (Москва, 2022); IX Российская конференция «Нейроиммунопатология» (с международным участием), посвященная 100-летию со дня рождения академика АМН СССР и РАМН Г.Н. Крыжановского (Москва, 2022); Конференция с международным участием «Медицинская физика, физиология и смежные дисциплины в академической и вузовской науке», посвящённая 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 2022); XLVII Итоговая научная сессия НИИНФ им. П.К. Анохина «Системная организация физиологических функций» (Москва, 2023).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, отражающих основное содержание исследований: из них – 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для защиты диссертаций; 2 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science; 1 статья в журнале, индексируемом в базе данных Scopus.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 167 страницах печатного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 26 рисунками. Работа включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы». Список литературы содержит 322 источников, из них 154 отечественных и 168 зарубежных.

2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1. ФИЗИОЛОГИЯ СТРЕССА

Быстрое развитие научно-технического прогресса в современной жизни за последние десятилетия привело к появлению разнообразных новых стрессоров. Ускорение темпа жизни, информационные перегрузки, социальная нестабильность и другие факторы провоцируют возникновение стрессорных ситуаций, способных нанести вред здоровью человека. Одним из наиболее перспективных и актуальных направлений в медико-биологической науке является изучение влияния материнского стресса на развитие плода и организм потомства в целом. Стрессовые воздействия во время беременности способствуют качественному изменению запрограммированного становления функций организма, что может приводить к нарушению физического и психического здоровья на разных этапах постнатального онтогенеза.

2.1.1. Классические представления о стрессе

В настоящее время проблема возникновения и развития состояния стресса у человека, а также его последствия привлекают большое внимание специалистов разных областей науки. Рассмотрим понятие «стресс» с биологической точки зрения.

Американский психофизиолог Уолтера Кэннон ввёл термин «стресс» в физиологию и психологию (Cannon W.B., 1929). Большой вклад в развитие представлений о стрессе внес российский и британский патолог Владимир Георгиевич Коренчевский (1880-1959). В своих исследованиях он наблюдал за изменениями гормонального фона и соответствующих процессов адаптации, протекающих в организме животных под влиянием различных стрессоров, в том числе чрезвычайных. Согласно его суждениям, адаптационный синдром сам по себе не является патологической реакцией. Напротив, физиологическая реакция на повреждение клеток или тканей,

вызванная внешней средой, имеет защитный характер (Коренчевский Г.В., 1916; Шанин В.Ю., 2004). Сходной точки зрения придерживался также T.S. Rippon (1928), который писал об «инстинктах опасности». Стресс у людей может возникать при конфликте между инстинктом сохранения и чувством долга. Он указывал, что стресс – это состояние, проявляющийся в реакции, не присущей человеку в покое – бегство, агрессия, манипулятивная деятельность, неподвижность и коллапс.

В дальнейшем Хансом Селье была разработана физиологическая теория об общем адаптационном синдроме (Selye H., 1946), в которой впервые показана неспецифическая природа стресса. По мнению H. Selye (1976), стресс представляет собой неспецифическую реакцию организма на действие стрессоров – неблагоприятных факторов среды. В соответствии с теорией Ханса Селье выделяют три стадии стресса: стадия тревоги – экстренной мобилизации защитных функций организма; стадия резистентности – устойчивого поддержания достигнутого уровня адаптированности; стадия истощения – спада сил, возникновение дезадаптации (Селье Г., 1979; Юнусова С.Г. и др., 2008; Selye H., 1974).

Исследователем были охарактеризованы и введены понятия «эустресс», оказывающем положительное влияние на функции организма, а также «дистресс», ухудшающем физиологическое состояние (Selye H., 1974, 1981). Однако по мнению того же Селье, во время эустресса и дистресса в организме возникает, по сути, одни и те же неспецифические реакции на положительные и отрицательные стимулы. Между тем, тот факт, что эустресс, в отличие дистресса, может иметь адаптивный приспособительный характер, наглядно демонстрирует, что именно «то, как вы это воспринимаете», в конечном счете определяет реализацию и успешность процесса адаптации к изменившимся условиям жизнедеятельности (Selye H., 1978).

Следует отметить, что в исследованиях стресса, проводимых Хансом Селье, не уделялось должного внимания эмоциональному и

психологическому аспектам сложных изменений, происходящих в ЦНС и сопровождающих реакцию организма на различные типы воздействий (Селье Г., 1979).

Более широко вопросы стресса и связанные с ним процессы в организме млекопитающих рассматриваются в работе J.H. Milsum (1985). Указывается, что стресс – это системная реакция, отражающая состояние здоровья или болезни человека на физическом, психологическом и социальном уровнях. Согласно результатам научных исследований, выполненных J.I. Lacey (1967) и L. Robinson (1990), указанная реакция моделируется такими «базовыми» функциями, как наблюдение, мобилизация ресурсов, обратная связь и цель. Ученые продемонстрировали, что специфичность реакций на стрессорное воздействие, чаще всего, связана с индивидуальной реактивностью организма, которая показывает конституционные особенности и, тем самым, отражает разный характер предрасположенности к определенному типу реагирования.

Рассматривая проблему стресса, необходимо отдельно остановиться на характеристике понятия «эмоции». Эмоция, как термин, происходит от латинского «*emovere*», что означает – потрясать и возбуждать. В настоящее время под эмоциями понимается немедленная реакция человека в ответ на внешние и внутренние воздействия (Родькова Ю.А., Кобозева И.С., 2020).

С точки зрения выдающегося отечественного физиолога, академика П.К. Анохина, эмоциональное напряжение и негативные эмоции являются своего рода маркерами воздействий различной направленности (Анохин П.К., 1966). Согласно теории функциональных систем, эмоциональный стресс формируется в условиях длительных и непрерывных конфликтных ситуаций, в которых субъекты лишены возможности удовлетворять свои ведущие потребности, то есть достигать полезных для них приспособительных результатов (Анохин П.К., 1965; Судаков К.В., 1999, 2012).

2.1.2. Нейрогуморальные механизмы стрессорных реакций

В настоящее время накоплен большой объем данных, описывающий принципы нейрогуморальной регуляции стрессорного ответа организма. Ниже приведены сведения, иллюстрирующие вовлечение симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем в ключевые механизмы формирования состояния стресса у человека и животных.

Широко известно, что экстремальные воздействия на млекопитающих сопровождаются возникновением стойкой области возбуждения в структурах головного мозга – доминирующего очага. Доказанным является тот факт, что очаг возбуждения изначально формируется в коре больших полушарий мозга, а затем в симпатических центрах гипоталамуса и спинного мозга. Инициация комплекса цепных реакций в этих условиях проявляется в выраженном изменении активности симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (Ермакова И.В., 2014; Смирнова А.В., Корягина О.А., 2019). Активация данных систем сопровождается усиленной продукцией таких гормонов, как адреналин и норадреналин, а также кортиколиберин, адренкортикотропный гормон (АКТГ) и кортизол (Bevans M.F. *et al.*, 2016).

Следует отметить, что в стрессогенных ситуациях симпато-адреналовая система, эффекторными гормонами которой являются катехоламины – норадреналин и адреналин (Минасян С.М. и др., 2016) – играет определяющую роль в процессах приспособления организма к экстремальным нагрузкам. Одной из структур мозга, активирующихся при стрессорных воздействиях, является гипоталамус, в нервных клетках которого происходит активная мобилизация норадреналина. Переходя из связанной формы в свободное состояние, он повышает функциональную активность и «выносливость» клеток головного мозга. Таким образом, с участием этого гормона-медиатора ЦНС происходит переход нервной

энергии в химическую. Норадреналин активирует норадренергические элементы лимбико-ретикулярного комплекса и вызывает возбуждение симпатических нервных центров, что приводит к усилению деятельности симпато-адреналовой системы (Кассиль Г.Н., 1975; Гуцол Л.О. и др., 2022). Симпатическая стимуляция достигает надпочечников и вызывает усиленный выброс из мозгового вещества в кровь адреналина и норадреналина. В результате указанных процессов наблюдается обогащение крови этими гормонами (80-90 и 20-10% соответственно). Проходя через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), катехоламины попадают в определенные области гипоталамуса и лимбико-ретикулярного комплекса. При этом активируются адренергические, серотонинергические и холинергических структуры ЦНС (Куулар Ш.В. и др., 2018).

Говоря о значении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в развитии стрессорного ответа, нужно подчеркнуть, что именно гипоталамус оказывает модулирующее влияние – стимулирующее или угнетающее – на интенсивность гуморально-гормональных реакций, типичных для состояния стресса (Кассиль Н.Г., 1983). Данное влияние во многом опосредовано гипофизом и сопровождается усиленным поступлением в кровь АКТГ. Под действием этого гормона в корковом веществе надпочечников происходит увеличение синтеза кортикостероидов, содержание которых в крови нарастает (Кагазежева Н.Х., 2014). Кортикостероиды, проникая через ГЭБ в головной мозг (Сакович В.Н. и др., 2017), по механизму отрицательной обратной связи тормозят секрецию кортиколиберина в гипоталамусе (Дедов И.И. и др., 2012; Арсаханова Г.А., 2020), что приводит к снижению его уровня в крови. При длительных стрессорных воздействиях кортикостероиды связываются с особым белком крови – транскортином – и теряют способность проникать в ЦНС. Отсутствие сигнализации об уровне кортикостероидов в крови приводит к нарушению механизмов обратной связи и расстройству регуляции функций (Дёмин Д.Б. и др., 2020). При этом продолжительное, неконтролируемое образование и поступление

кортикостероидов в кровь приводит к истощению коры, а впоследствии и мозгового вещества надпочечников (Селье Г., 1960).

2.1.3. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия при стрессорных нагрузках. Роль цитокинов

Главную роль в формировании широкого спектра ответных реакций при стрессорных нагрузках у млекопитающих играет нейроиммуноэндокринная система, которая включает в себя разные области головного мозга (в первую очередь, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый и симпато-адреналовый комплексы), а также структуры тимиколимфатического аппарата и костного мозга, систему кровообращения и кровь (Koenig J.I. *et al.*, 2011; Andersson U., Tracey K.J., 2012; Dhabhar F.S. *et al.*, 2012; Felger J.C., Lotrich F.E., 2013; Carson W.F., Kunkel S.L., 2017). В работе Б.Б. Морозова еще в 2001 году было показано, что структуры мозга, оказывающие модулирующее влияние на иммунные процессы, функционально совпадают с центрами регуляции активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем. Иммунная и стресс-реализующая системы образуют многочисленные функциональные связи, направленные на предупреждение развития патологии и нарушения гомеостаза (Прохоренко И.О. и др., 2017).

Гипоталамус, являющийся одним из важнейших центров вегетативной регуляции у млекопитающих, быстро реагирует на возможные изменения гомеостаза, в частности, за счет активации модуляторных влияний на иммунокомпетентные клетки (Крыжановский Г.Н. и др., 1997). Изменения иммунореактивности при экстремальных воздействиях во многом связаны с усиленной секрецией гормонов и основных медиаторов стресс-системы – кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), АКТГ, глюкокортикоидов и катехоламинов (Колесникова Л. Р., 2018; Takahashi A. *et al.*, 2018).

Общеизвестно, что результатом активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в состоянии стресса является, в частности, стимуляция

выработки кортикостероидных гормонов. Увеличение их уровня в крови сопровождается нарушением функций клеточного и гуморального звеньев иммунитета, колебаниями количественного соотношения Т- и В-лимфоцитов, изменением процессов миграции и циркуляции лимфоидных клеток, снижением продукции лимфокинов и подавлением реакций фагоцитоза (Тапбергенов С.О. и др., 2019). Доказано, что угнетение иммунных функций при стрессорных воздействиях связано, например, с подавлением активности Т-системы, изменением числа рециркулирующих Т-клеток по отношению к В-клеткам и макрофагам (Kirkham P., 2007).

Важнейшую роль в передаче инициирующего стрессорного сигнала к центральным и периферическим иммунокомпетентным органам играет симпатическая нервная система. Катехоламины могут поступать в лимфоидные ткани иммунокомпетентной системы через кровь, симпатические нервные волокна или паракринно. Одними из первых реагируют на действие стрессора нейросекреторные клетки мозга, синтезирующие норадреналин. Длительная гиперкатехоламинемия, наблюдающаяся в состоянии стресса и обусловленная усиленным высвобождением адреналина и норадреналина из клеток мозгового слоя надпочечников, сопровождается изменением функций иммуноцитов (Kurokawa K. *et al.*, 2011; Guerreschi M.G. *et al.*, 2013). Под воздействием адреналина и кортизола данные клетки мигрируют в соответствующие органы и ткани (Токарев А.Р., 2019).

Показано, что глюкокортикоиды и катехоламины являются мощными вазоконстрикторами. При их длительном и избыточном поступлении в кровь происходит сужение сосудов, увеличивается общее периферическое сопротивление, что приводит к нарушению гемодинамики органов и тканей (Киричук В.Ф. и др., 2011). Одним из последствий этих процессов может являться подавление иммунных функций. Важно, что иммунный ответ зависит от длительности действия стрессорного агента. Например, по результатам работы, проведенной N. Veshapidze с соавт. (2007), в состоянии

острого стресса при относительном непродолжительном влиянии экстремального фактора наблюдается увеличение средней линейной систолической и диастолической скоростей кровотока (Veshapidze N. *et al.*, 2007).

В исследованиях Л.Р. Колесниковой (2018) продемонстрировано, что синтез и выделение нейротрансмиттеров, либеринов и статинов из клеток гипоталамуса находятся под регуляторным влиянием иммуномедиаторов. Иммунные клетки сами продуцируют собственные регуляторные вещества, среди которых АКТГ, соматотропный и тиреотропный гормоны, аргинин-вазопрессин, окситоцин и другие. Существенным представляется тот факт, что продукция и высвобождение этих соединений регулируются теми же самыми факторами, что и биологически активные вещества гипоталамуса и гипофиза.

Результатом тесного взаимодействия иммунокомпетентных органов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса и симпатической нервной системы является формирование большого числа связей, которые по нейрональному пути в медиобазальный гипоталамус – области активной секреции цитокинов и их рецепторов. Необходимо подчеркнуть, что в ЦНС данные иммунные медиаторы продуцируются также определенными клетками гипофиза и ряда других структур головного мозга (Ермакова И.В., 2014).

Известно, что цитокины – это группа полипептидных медиаторов, участвующих в развитии иммунных реакций организма при внедрении патогенов, а также в регуляции физиологических функций, таких как эмбриогенез, регенерация тканей, воспалительный ответ (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008). Являясь сигнальными молекулами, цитокины вносят большой вклад в реализацию межклеточного взаимодействия в структурах ЦНС, иммунной системы и периферических органах (Дегтярев В.П., Перцов С.С., 2018). Согласно классическим взглядам, продуцентами цитокинов,

являются астроциты и клетки микроглии, иммунциты – активированные Т-лимфоциты и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги и др., синовиальные и эндотелиальные клетки, хондроциты.

К цитокинам относят интерфероны, колониестимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие ростовые факторы; фактор некроза опухолей; интерлейкины и другие эндогенные медиаторы (Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю, 2017; Прохоренко И.О. и др., 2017; Шаравьева И.Л., Гейн С.В., 2022; DeVon H.A. *et al.*, 2014). В настоящее время в доступной научной литературе имеются различные классификации этих биологически активных веществ, в частности, с учетом биологических эффектов, особенностей строения молекул цитокинов и их рецепторов.

Например, к *интерферонам I типа* относятся ИФН- α , - β , - δ , - κ , - τ , ИЛ-28, ИЛ-29 (ИФН- λ), главными биологическими функциями которых являются противовирусная активность, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие.

Факторы роста гемопоэтических клеток включают в себя фактор стволовых клеток (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [Г-КСФ], колониестимулирующий фактор макрофагов [М-КСФ], ИЛ-7, ИЛ-12), лиганды гликопротеина gp 140 (ИЛ-3, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [ГМ-КСФ]), эритропоэтин и тромбопоэтин, отвечающие за стимуляцию пролиферации и дифференцировки различных типов клеток-предшественников в костном мозге, активацию кроветворения.

Суперсемейство интерлейкина-1 и фактора роста фибробластов (ФРФ) представлено соответствующими семействами. Семейство ФРФ, к которому принадлежат, в частности, кислый ФРФ, основной ФРФ и ФРФ3 – ФРФ23, вовлечено в процессы активации пролиферации фибробластов и эпителиальных клеток. Цитокины *семейства ИЛ-1* – ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , рецепторный антагонист ИЛ-1, ИЛ-18 – обладают провоспалительным действием и вызывает активацию специфического иммунитета.

К семейству фактора некроза опухолей (ФНО) относятся сам ФНО, лимфотоксины α и β , Fas-лиганд и другие цитокины, биологическая функция которых заключается в провоспалительном действии, регуляции апоптоза и межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток.

Цитокины семейства интерлейкина-6 (ИЛ-6) – лиганды гликопротеина gp 130 – ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-31, онкостатин-М, кардиотропин-1, ингибирующий фактор лейкемии (LIF) и цилиарный нейротрофический фактор, оказывающие провоспалительное и иммунорегуляторное действие.

Хемокины – СС, СХС (ИЛ-8), СХРС – играют важную роль в регуляции хемотаксиса лейкоцитов. Представители семейства интерлейкина-10 (ИЛ-10, -19, -20, -22, -24, -26) оказывают иммуносупрессивное действие, а семейства интерлейкина-12 (ИЛ-12, -23, -27) вовлечены в регуляцию дифференцировки Т-хелперов.

Цитокины Т-хелперных клонов активно участвуют в регуляции функции лимфоцитов. В частности, продуцируемые Т-хелперами 1-го типа ИЛ-2, ИЛ-15, ИЛ-21, ИФН- γ отвечают за активацию клеточного иммунитета. Цитокины, источником которых являются Т-хелперы 2-го типа – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 – оказывают активирующий эффект на гуморальные иммунные реакции и демонстрируют иммуномодулирующие свойства. Действие лигандов γ -цепи рецептора ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21 направлено на стимуляцию дифференцировки, пролиферации и функциональной активности различных типов лимфоцитов, дендритных клеток, естественных киллеров (natural killer cells), макрофагов и др.

Суперсемейство фактора роста нервов, тромбоцитарного ростового фактора и трансформирующих ростовых факторов состоит из 2-х семейств:

(1) семейство фактора роста нервов (nerve growth factor – NGF; мозговой нейротрофический фактор, brain-derived neurotrophic factor – BDNF; тромбоцитарный фактор роста, platelet-derived growth factor – PDGF;

ангиогенные ростовые факторы, в частности, фактор роста эндотелия сосудов, vascular endothelial growth factor – VEGF);

(2) *семейство трансформирующего фактора роста* (ТФР- β , transforming growth factor- β – TGF- β ; активины и ингибины; ингибирующее вещество Мюллера, Mullerian inhibitory substance; костный морфогенетический белок, bone morphogenetic protein).

Биологическая функция цитокинов указанного суперсемейства состоит в регуляции степени воспаления, ангиогенеза, функционирования нейронов, эмбрионального развития и регенерации тканей.

Представители других семейств цитокинов – *семейства эпидермального ростового фактора и семейства инсулиноподобных ростовых факторов* – выполняют функцию стимуляции пролиферации различных типов клеток в организме млекопитающих (Щербаков В.И. и др., 2012; Радаева О.А., Симбирцев А.С., 2014; Сарапульцев П.А., Сарапульцев А.П., 2014; Сенников С.В. и др., 2015; Супрун Е.Н., 2016; Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю., 2017; Шаравьева И.Л., Гейн С.В., 2022).

Особого внимания, в том числе, в контексте выполненной нами работы, заслуживает классификация цитокинов в зависимости от характера их влияния на разные стадии воспалительного ответа. К цитокинам провоспалительного типа относятся ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИФН- γ , ИФН- α , ФНО- α и другие, а к противовоспалительным – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и ТФР- β (de Oliveira С.М. *et al.*, 2011; DeVon Н.А. *et al.*, 2014).

К настоящему времени накоплен значительный объем научных данных, иллюстрирующих изменения цитокинового статуса тканей млекопитающих при стрессорных нагрузках. При этом направленность колебаний содержания этих иммуномодулирующих веществ во многом зависит от вида, характера и длительности влияния стрессогенного фактора. В экспериментах на животных обнаружено, что острые и хронические стрессорные воздействия приводят к увеличению концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в

гипоталамусе, гиппокампе и префронтальной коре головного мозга (Johnson J.D. *et al.*, 2019). Важно, что указанные провоспалительные цитокины играют большую роль в механизмах пластичности: ИЛ-1 потенцирует, тогда как ИЛ-6 оказывает ингибирующий эффект на процессы, связанные с обучением и консолидацией памяти (Donzis E.J., Tronson N.C., 2014). Показано, что уровень провоспалительного ИЛ-6 в тканях ЦНС и плазме крови возрастает под влиянием стрессоров социального характера (Hodes G.E. *et al.*, 2014).

Результатом повышенной продукции ИЛ-1 и других цитокинов является усиление их влияния на трехсторонние синапсы ЦНС – зоны функциональной интеграции пресинаптической и постсинаптической мембран с окружающей глиальной тканью, вносящие вклад указанных синаптических компонентов в реализацию активности химических синапсов. Такие синапсы играют важную роль не только в обработке иммунных сигналов в головном мозге, но и в их интеграции с нейроиммунной сигнализацией. Эти молекулярно-клеточные процессы лежат в основе центральной обработки крайне изменчивого спектра подобных сигналов, что сопровождается модуляцией функций головного мозга (Besedovsky N. O., del Rey A., 2010).

При иммунологически индуцированной продукции цитокинов в тканях ЦНС их эффекты превалируют в тех областях мозга, где данные медиаторы могут восстанавливать гомеостаз и оказывать иммунорегуляторное действие, вызывая соответствующие нейроэндокринные реакции (Трошина Е.А., 2021). Иммунные эффекты, не ведущие к повреждению собственных компонентов биологических тканей, обычно рассматриваются как защитные адаптивные механизмы (McEwen B. S., 2007).

В ряде исследований обнаружено, что ИЛ-1 и ИЛ-6, вырабатываемые иммунокомпетентными клетками, оказывают стимулирующий эффект на эндокринную систему посредством усиления синтеза гипофизарного АКТГ. С другой стороны, продолжительное воздействие провоспалительного

цитокина ИЛ-6 не во всех случаях сопровождается устойчивым повышением уровня данного гормона в биологических тканях (Трошина Е.А., 2021).

Необходимо подчеркнуть, что реализация нейроиммуноэндокринных взаимодействий при психоэмоциональном стрессе во многом определяется вовлечением не только провоспалительных, но и противовоспалительных цитокинов. Доказательством этого факта являются, в частности, данные, указывающие на усиление высвобождения ИЛ-10, ИЛ-4 и ИЛ-13, обладающих выраженной противовоспалительной активностью, в условиях хронической стрессорной нагрузки (Прохоренко И.О. и др., 2017). В дополнение ко многим своим функциям, ИЛ-4 вовлечен в процессы регуляции клеточной активности. Обнаружено, что указанный цитокин активирует пролиферацию и повышает функциональную активность В-лимфоцитов, а также индуцирует продукцию IgE и IgG активированными В-лимфоцитами, стимулируя гуморальное звено иммунитета (Калиниченко Л.С. и др., 2013в).

Характер изменений уровня цитокинов в биологических тканях при стрессорных воздействиях различного генеза во многом зависит от исходных индивидуально-типологических характеристик млекопитающих. Например, в исследованиях, выполненных Л.С. Калиниченко с соавт. (2013а), выявлено, что после стресса иммобилизации наблюдается общая тенденция к снижению уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ГМ-КСФ, ИФН- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в крови у крыс с активным паттерном поведения в тесте «открытое поле». С другой стороны, в указанных условиях обнаружено накопление ИЛ-1 β и ИЛ-4 у пассивных особей. Важно, что провоспалительный цитокин ИЛ-1 β и противовоспалительный ИЛ-4 оказывали сходное действие на органы-маркеры стресса (Перцов С.С. и др., 2010). Это проявляется в предупреждении стресс-индуцированной инволюции иммунокомпетентных органов – тимуса и селезенки, наиболее выраженном у пассивных особей по сравнению с активными крысами.

Особенности действия цитокинов при стрессорных нагрузках у крыс с разными параметрами поведения обнаружены и при изучении оксидативного статуса тканей ЦНС. В частности, показано, что предварительное введение как ИЛ-1 β (Перцов С.С. и др., 2010), так и ИЛ-4 (Перцов С.С. и др., 2011) предупреждает активацию перекисного окисления липидов в определенных структурах головного мозга после иммобилизационного стресса у пассивных в открытом поле животных.

Таким образом, иммуномодулирующие цитокины играют важную роль в реализации нейроиммуоэндокринных взаимодействий у млекопитающих как в условиях физиологической нормы, так и при отрицательных эмоциогенных воздействиях. При этом колебания цитокинового тканевого профиля, в частности, соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, вносят вклад в формирование стресс-индуцированных изменений иммунных функций, метаболизма, гормонального статуса, психической деятельности и других нарушений. Функциональные и структурные повреждения тканей и органов при воздействии отрицательных эмоциогенных факторов во многом определяют дальнейшее развитие разнообразных патологических состояний и заболеваний, что является результатом выраженного дисбаланса в состоянии стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем у человека и животных (Верзакова Ю.А., Гиршфельд В.А., 2019).

2.1.4. Отрицательные последствия стрессорных воздействий

Стрессорные нагрузки разной природы у млекопитающих оказывают воздействие практически на все физиологические функции. Действительно, стресс характеризуется ускоренной сверхмобилизацией ресурсов организма. Однако целостный организм не способен регулярно находиться в состоянии тревоги и сильного напряжения. К.В. Судаковым (2002, 2012) сформулирована концепция развития, так называемого, неспецифического информационного синдрома дезинтеграции функциональных систем в

условиях эмоционального стресса, что может вызвать ряд патологических отклонений или даже смерть. Стрессогенные факторы способны не только спровоцировать обострение уже имеющихся болезней, но и привести к развитию новых заболеваний разной тяжести. Следовательно, стрессорные воздействия, оказывая выраженное влияние на организм в целом и функции физиологических систем в частности, значительно меняют жизнь человека (Зайцев А.А. и др., 2011; Jerath R. *et al.*, 2015).

Влияние стрессогенных факторов может приводить к нарушению механизмов саморегуляции физиологических функций, что проявляется в формировании разных патологических состояний. Известно, что стресс – основная причина расстройств нейрогормональной регуляции вегетативных процессов (Зенин Д.Ю. и др., 2013; Николаева-Балл Д.Р., Кан Н.И., 2012; Eскеl R.H. *et al.*, 2014). Например, в условиях стресса одним из наиболее частых последствий изменения естественных биоритмов у млекопитающих является нарушение циркадных циклов (Baron K.G., Reid K.J., 2014; Roenneberg T., Merrow M., 2016; Skene D.J. *et al.*, 2018). В таких условиях обнаруживаются отклонения суточных колебаний уровня гормонов (Oyola M.G., Handa R.J., 2017; Fowler N., 2019; Slavich G.M., Sacher J., 2019), ритмов дыхания (Jaoude P. *et al.*, 2015) и сердцебиения (Kim H.G. *et al.*, 2018). Результатом стрессовых нагрузок может быть развитие сердечно-сосудистых заболеваний (Jiddou M.R. *et al.*, 2013; Kirchberger I. *et al.*, 2015; Wong P.M. *et al.*, 2015), репродуктивной дисфункции (Kumar S. *et al.*, 2019; Valsamakis G. *et al.*, 2019).

Особое внимание в настоящее время привлекает также постоянно растущая частота метаболических нарушений (Potter G.D. *et al.*, 2016), вызванных эмоциогенными воздействиями. В итоге значительно возрастет риск развития таких заболеваний, как сахарный диабет и артериальная гипертензия (Siddiqui A. *et al.*, 2015; Joseph J.J., Golden S.H., 2016; Sharma V.K., Singh T.G., 2020), бронхиальная астма (Jesenak M. *et al.*, 2017; Barnthouse M., Jones B.L., 2019).

Серьезным последствием стрессорных нагрузок является формирование иммунной дисфункции (Labrecque N., Cermakian N., 2015). Доказано, что при хроническом стрессе у млекопитающих наблюдается ослабление иммунитета (Takahashi A. *et al.*, 2018), подавление защитных реакций клеток желудочно-кишечного тракта (Galley J.D. *et al.*, 2014; Clark A., Mach N., 2016) и кожи (Gruber F. *et al.*, 2020; Passeron T. *et al.*, 2021).

Необходимо также указать на значительный риск стресс-вызванных нарушений слаженного в норме взаимодействия антиноцицептивных и ноцицептивных механизмов в организме млекопитающих, результатом чего могут являться хронические боли (Crofford L.J., 2015; Kozlov A.Y. *et al.*, 2015; Timmers I., 2019). Таким образом, стрессорные воздействия отрицательно сказываются на физической работоспособности (Stults-Kolehmainen M.A., Sinha R., 2014; Castellani J.W., Tipton M.J., 2015; Szivak T.K. *et al.*, 2018), приводят к расстройствам когнитивной (Smarr B.L., Schirmer A.E., 2018; Gardner M., 2019) и психической деятельности (Backović D.V. *et al.*, 2013; Lederbogen F. *et al.*, 2013; Joëls M., 2018; Vafadari B. *et al.*, 2019).

В контексте изложенного выше следует обратить особое внимание на актуальность проблемы материнского стресса в современном обществе. Известно, что воздействия стрессогенных факторов на организм матери во время беременности не только оказывают выраженное негативное влияние на внутриутробное развитие плода и исход родов, но также отрицательно сказываются на последующем развитии и общем состоянии здоровья потомства (Акарачкова Е.С. и др., 2019).

2.2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Организм и его функции складываются на основе процессов адаптивной самоорганизации, начиная с самых ранних стадий эмбрионального развития. Согласно теории функциональных систем, совокупность генов оплодотворенной яйцеклетки под воздействием генетической информации начинают экспрессировать биологические

активные вещества, в частности, молекулы, несущие информацию – олигопептиды и белки (Судаков К.В., 1999). Они определяют рост и дифференцировку тканей, а также отвечают за их объединение в специальные органы. Далее в определенных тканях происходит созревание специфических рецепторов, настроенных на восприятие информационных молекул. При влиянии информационных молекул на соответствующие рецепторы происходит специфическая интеграция органов и тканей, чаще всего удаленных друг от друга, совместная деятельность которых организует специальную функцию. Процессы, протекающие в этих органах, приводят к специфическим приспособительным результатам, которые на основе обратных связей формируют специальные функциональные системы развивающегося организма, определяющие в его внутренней среде оптимальный уровень метаболических процессов.

Высокими темпами к рождению образуются специальные рецепторы внешней среды, которые ориентированы на восприятие различных идентификаторов полезных приспособительных результатов, достигаемых родившимся ребенком вследствие активного взаимодействия с внешней средой и, в первую очередь, направленных на удовлетворение своих ведущих биологических потребностей. При реализации процессов, определяющих удовлетворение ведущей потребности, когда новорожденный достигает полезного результата, суммируются функциональные системы поведенческого уровня (Анохин П.К., 1974; Судаков К.В., 1999).

2.2.1. Особенности внутриутробного развития млекопитающих

Доказано, что различного рода стрессорные нагрузки у беременной самки не только влияют на внутриутробное развитие плода, но в дальнейшем могут оказывать негативное воздействие на течение беременности, исход родов и, более того, на здоровье будущего потомства (Акарачкова Е.С. и др., 2019; Мустафазаде Т.Ш. и др., 2012). Известно, что здоровье потомства во многом определяется наследственными особенностями, зависит от общего

состояния здоровья родителей и многих других факторов (van Leeuwen M. *et al.*, 2013; Vagero D. *et al.*, 2018; Dimofski P. *et al.*, 2021). Нарушения материнской среды при беременности при разных негативных воздействиях – гипоксии, стрессе, интоксикации, воспалении, снижении плацентарного кровотока и других – могут спровоцировать задержку внутриутробного развития плода, который в антенатальном периоде крайне чувствителен к действию повреждающих факторов (Wixey J.A. *et al.*, 2017).

2.2.1.1. Критические периоды развития плода крысы

Внутриутробный период развития плода является самым уязвимым, влияние окружающей среды на развитие и физиологические параметры плода опосредовано эпигенетическими механизмами. Действующие в критические периоды эмбриогенеза факторы могут запускать ряд дезадаптивных процессов и изменять экспрессию генов, определяющих морфологическое строение и метаболическую функцию тканей у потомства (Kofink D. *et al.*, 2013; Entringer S. *et al.*, 2015). Плод крысы полностью формируется и жизнеспособен на 21-22-й день после оплодотворения (Абрашова Т.В. и др., 2013). За этот промежуток времени происходят процессы развития и дифференцировки тканей, в основе которых лежат взаимосвязанные молекулярные, биохимические и клеточные изменения.

Внутриутробное развитие крыс характеризуется тем, что на 5-6-й день происходит период имплантации (Семенов Х.Х. и др., 2012), а на 9-й день гестации в период раннего органогенеза появляется головной отросток и нервная пластинка. В это время уже идентифицируются переднее кишечное выпячивание и нервные валики. В некоторых областях ЦНС у крыс нейрогенез начинается с 9,5-й дня гестации (Babikian T. *et al.*, 2010).

Формирование специализированной складки эктодермальной ткани – источника образования нервной трубки – является первым важнейшим событием развития ЦНС (Лис Л.Р., Аладьева Т.Л., 2022).

На 10-й день гестации эмбрион имеет полностью сформированную нервную трубку и две жаберные щели. От начала оплодотворения матери, зародыш на 12-13-е дни проходит стадию пальцевой пластинки передних конечностей; на указанном этапе наблюдается срастание нособочковых и верхнечелюстных отростков (Багаева У.В., Бязырова А.Т., 2015). На 13-14-е сутки развития эмбриона крысы происходит закладка легкого, которое представлено правой и левой бронхиальными почками. Впоследствии, на 15-е сутки внутриутробного развития протекает активный морфогенез ветвления, приводящий к образованию долевых бронхов. К 16-му дню пренатального онтогенеза крысы легкие разделены на доли и сформированы сегментарные бронхи (Харченко С.В., 2009). Пик интенсивности нейрогенеза в области гиппокампа приходится на 14-17-е дни беременности (Scharfmann R., 2000). Образование структур, формирующих ГЭБ у крыс, проходит с 11-х по 17-е дни гестации (Блинов Д.В., 2013).

У эмбрионов крыс, начиная с 13-го дня внутриутробного развития, в вентральной части развивающегося спинного мозга идентифицируется слой округлых нейробластов, дающих начало серому веществу передних рогов; на 14-е сутки беременности формируется тонкий слой округлых нейробластов, которые образуют серое вещество задних рогов (Лис Л.Р., Аладьева Т.Л., 2022). Наивысшая точка развития синаптогенеза в спинном мозге наблюдается на 16-17-е сутки внутриутробного развития (Wada A.M. *et al.*, 2003). Закладка органов обоняния происходит на 12-16-е (Башлак О.Б., 2011), органов зрения – на 10-18-е (Степанова И.П., 2013), органов вкуса – на 13-16-е дни гестации (Mistretta C.M., Liu H.X., 2006). Щитовидная железа образуется в период с 14-го по 17-й день гестации (Лис Л.Р., Аладьева Т.Л., 2022). Сердечно-сосудистая система у крыс формируется на 9-16-е сутки пренатального онтогенеза (Иванова В.В. и др., 2021). С 14-го дня беременности имеется зачаток тимуса, а на 20-21-е дни плода крысы можно идентифицировать разделение коркового и мозгового вещества (Пасюк А. А., Пивченко П. Г., 2008; Петренко Е.В., 2017). Формирование мочеполовой

системы у эмбрионов крыс – развитие почек – проходит с 11,5-й дней гестации и продолжается в постнатальном периоде; половые пути формируются на 13,5-й день гестации (Amandio A.R. et al, 2020; Zhou B. et al, 2008), дифференцировка наблюдается в последующий период гестации и заканчивается уже после рождения.

2.2.1.2. Внутриутробное программирование у млекопитающих

За последнее двадцатилетие накоплены научные факты, указывающие на наличие прямых взаимосвязей между особенностями внутриутробного развития плода и риском развития болезней в постнатальном периоде. Результаты медико-биологических исследований позволяют предположить, что высокий риск предрасположенности к ряду хронических заболеваний может формироваться уже во внутриутробном периоде развития. Возможно, факторы внешней среды при фетальном программировании у млекопитающих оказывают существенное влияние на развивающийся плод, приводя к стойким морфологическим, метаболическим и физиологическим изменениям в органах и тканях в критические периоды внутриутробного развития, что определяет предрасположенность к хроническим болезням (Kwon E.J., Kim Y.J., 2017).

В конце XX века английский врач, эпидемиолог Дэвид Баркер высказал предположение, что в условиях недостаточности ресурсов развивающийся плод выбирает определенную, соответствующую этому состоянию стратегию развития на молекулярно-генетическом уровне в течении жизни. Такая модель находит отражение в направленности метаболических процессов и программирует определенные черты развития всех органов и тканей плода, что вносит вклад в формирование склонности к постнатальной дисфункции (Barker D.J.P., Osmond C., 1986). В критические периоды развития, когда происходит быстрая дифференцировка клеток, пренатальное программирование можно рассматривать как процесс, лежащий в основе

поддержания или прерывания действия факторов в переломные для плода моменты (Джобава Э.М., 2018).

При нехватке питательных веществ на ранних стадиях внутриутробного развития, в организме происходит программирование будущих заболеваний или отклонений, таких как изменения эндокринных и иммунных функций, интенсивности метаболизма, артериального давления, концентрации холестерина, секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой и другие нарушения (Hales C.N., Barker D.J., 2013).

Таким образом, что материнский пренатальный стресс оказывает значимое влияние на фетальное программирование. Беременность является наиболее уязвимым периодом в жизни плода, в это время активно происходит нейрогенез и формируются синаптические связи. Стрессорные воздействия на организм беременной сопровождаются чрезмерной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышением уровня кортизола, что приводит к нарушениям процессов нейрональной пролиферации и миграции у плода. Возникающие изменения эпигенетических механизмов являются критическими в плане регуляции экспрессии генов (Udagawa J., Hino K., 2016).

Внутриутробное программирование определяет механизмы адаптации плода к условиям внутриутробной среды, а также влияет на продолжительность жизни индивида (Петров Ю.А., Купина А.Д., 2020).

2.2.2. Некоторые особенности развития крыс на ранних сроках постнатального онтогенеза

Постнатальный период – это период от момента рождения до смерти организма. Этот период развития считается не менее важным, чем внутриутробный, так как большинство изменений в организме происходит постнатально. В первые две недели постнатального онтогенеза у крысят наблюдаются изменения, характеризующие быстрое физическое развитие: на 3-й день – отлипание ушной раковины, на 4-й день – появление первичного

волосяного покрова, на 9-й день – прорезывание резцов, на 13-й день жизни – открытие глаз (Закирова Г.Ш. и др., 2021; Темкин М. Л. и др., 2022).

Нейрогенез в структурах ЦНС крыс начинается в пренатальный период, завершаясь к 15-му дню постнатального развития (Scharfmann R., 2000; Babikian T. *et al.*, 2010). Активное формирование синаптических связей протекает в течение первых недель после рождения крысы, в конце 2-й недели жизни интенсивность синаптогенеза достигает максимума (Crema V.O. *et al.*, 2008). 10-й день постнатального онтогенеза соответствует стадии наиболее выраженного увеличения размеров клеток, роста аксонов и дендритов. В этот период также начинается миелинизация, пик которой приходится на 20-й день жизни. На 21-й день развития завершается формирование нейромедиаторных систем (Галкина О.В. и др, 2014; Бахтюков А.А. и др., 2016).

Крысята на 14-й день жизни переходят на смешанное кормление, а с 21-го дня – на дефинитивное питание (Юлдашев А. Ю. и др., 2019).

Начальные стадии развития и полное формирование ГЭБ приходятся на 3-15-е и 15-30-е сутки постнатального периода соответственно (Сайфетярова Ю.Ю. и др., 2014; Зубова Ю.О. и др., 2015).

Половое созревание самцов и самок крыс проходит с 38-го дня жизни (Айзиков Д. Л. и др., 2014), период половой зрелости приходится на 60-е сутки постнатального развития (Никитина Ю.В., Мухина И.В., 2009).

2.3. ПОСЛЕДСТВИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО СТРЕССА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Любые нарушения динамических физиологических процессов при стрессорных нагрузках во время гестации могут оказывать губительное влияние на материнский организм, протекание и исход беременности, а также на состояние здоровья потомства в отсроченный период. Экстремальные воздействия различного рода на ранних сроках часто приводят к прерыванию беременности. В условиях стресса на более поздних сроках беременности возрастает вероятность неблагоприятного исхода –

преждевременные роды (Staneva A. *et al.*, 2015). В работе P.J. Brunton (2013) показано, что потомство с низкой массой тела при рождении вследствие пренатального влияния разных факторов более предрасположено к развитию хронических заболеваний в старшем возрасте. Более того, адекватные материнские взаимоотношения с новорожденным ребенком хуже формируются у особей, подвергшихся стрессу во время беременности (Martinez-Torteya C. *et al.*, 2018).

Стрессогенные воздействия на беременную мать приводят к значимым изменениям физиологических показателей и перепрограммированию функций компонентов гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса у потомства, вовлеченных в регуляцию различных жизненно важных процессов – метаболизма, иммунных реакций, состояния сердечно-сосудистой системы. В наблюдениях на людях установлено, что пренатально стрессированные индивиды предрасположены к таким заболеваниям, как ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, бронхиальная астма, аллергические расстройства (Reynolds R.M., 2013; Douros K. *et al.*, 2017). Кроме того, у них выявлена высокая частота психических расстройств в зрелом возрасте, в том числе, нарушение способности к обучению, задержка речевого развития, повышенная тревожность, синдром дефицита внимания и гиперактивность, шизофрения и аутизм (Kinney D.K. *et al.*, 2008; Van Batenburg-Eddes T. *et al.*, 2013; Scheinost D. *et al.*, 2017; Wixey J.A. *et al.*, 2017).

Причиной указанных выше расстройств у потомства при пренатальных стрессорных воздействиях могут быть нарушения системы «мать – плод».

2.3.1. Влияние стрессорных воздействий на систему «мать-плод»

Развитие функциональной системы «мать – плод» начинается с момента возникновения беременности. По мнению Циркина В.И. с соавт. (2012), беременность для матери является стрессотолерантным состоянием, при котором формируются механизмы, повышающие устойчивость

организма к воздействию стрессогенных факторов. Во время гестации происходит слияние двух подсистем матери и плода, которые на разных уровнях образуют, так называемые, каналы взаимосвязи друг с другом. Известно, что основной задачей организма матери является защита, развитие и вынашивание, обеспечивая потребности быстро развивающегося плода (Радзинский В.Е., 2012; O'Brien К.О., 2022). Напротив, роль плода заключается в поддержании гомеостаза между двумя системами (Радзинский В.Е., 2012; Серов В.Н. и др., 2015; Боташева Т.Л. и др., 2015; Черноситов А.В. и др., 2015). Связь между системами матери и плода осуществляет «временный» орган – плацента, которая формирует тесные взаимоотношения между ними. Плацента имеет тот же генотип, что и организм плода. Половой диморфизм, в контексте экспрессии соответствующих генов, может модулировать реакции плода на внешние стимулы и, таким образом, определяет возможность фетального программирования (Burton G.J. *et al.*, 2016). Плаценты, связанные с женскими плодами, как правило, имеют более высокую экспрессию генов, вовлеченных в иммунную регуляцию, эндокринные функции и рост плаценты (Buckberry S. *et al.*, 2014.), в то время как у мужских плодов больше воспалительных профилей (Cvitic S. *et al.*, 2013). Физиологические особенности функционирования фетоплацентарного комплекса описаны и в других работах (Туманова Л.Е., Коломиец Е.В., 2016; Иванова Л.А., Титкова Е.В., 2018; Заводова А.А., 2019).

Между звеньями фетоплацентарного комплекса существует ряд путей передачи информации: диаплацентарный – осуществляет доставку кислорода и других нутриентов от материнского организма к плоду, удаляет из организма плода метаболиты (СО₂ и другие); экстраплацентарный – обеспечивает транспорт веществ в обе стороны через амниотическую жидкость и плодные оболочки без участия плаценты. Плацентарный нервный канал обеспечивает анализ информации от организма матери и плода при раздражении хемо- и барорецепторов сосудов плаценты и пупочных сосудов, а также от других рецепторов, взаимодействующих во внутренней среде двух

организмов. Экстраплацентарный нервный канал получает информацию, обусловленную ростом и развитием плода, связанной с ним двигательной активностью; сигналы воспринимаются рецепторами внутренних органов материнского организма (кожи, мышц живота и брюшной полости) и передаются в ЦНС матери (Радзинский В.Е. и др., 2015). Таким образом, в материнском организме развивается адаптация к беременности, формируется гестационная доминанта. При стрессорных нагрузках гестационная доминанта ослабляется, что может приводить к аномалиям развития плода (Заводова А.А., 2019).

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось участвует в регуляции секреции и реализации взаимосвязей между гормонами у млекопитающих (Самотруева М.А. и др., 2017). Действие стрессогенного фактора на организм матери во время беременности приводит к усиленной выработке КРГ (Багров Я.Ю., Манусова Н.Б., 2015; Леонтьева Н.В., 2022), который поступает в гипофиз и стимулирует синтез АКТГ. Данный гормон с током крови поступает к коре надпочечников и вызывает выброс кортизола, перестраивая обменные процессы таким образом, чтобы организм смог адаптироваться к стрессу. По окончании действия кортизола, усиленная секреция АКТГ и КРГ в гипофизе и гипоталамусе тормозится по механизму отрицательной обратной связи. Однако основные принципы функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси нарушаются в состоянии длительного по времени или по мощности стресса (Alcántara-Alonso V. *et al.*, 2017). Рецепторы ЦНС теряют способность адекватного восприятия сигналов от надпочечников, результатом чего является устойчивая, продолжительная выработка КРГ и АКТГ. Это, в свою очередь, сопровождается избыточным синтезом кортизола в корковом веществе надпочечников. Несмотря на наличие фетоплацентарного барьера, в данных условиях кортизол в низкой концентрации попадает в кровоток плода; его уровень оказывается достаточным для отрицательного воздействия на эмбрион (Carter A.M., 2012; Burton G.J. *et al.*, 2016; van Bodegom M. *et al.*, 2017). Таким образом, эффекты

кортизола матери опосредовано двумя механизмами: 1. подавление активности структур гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса плода, что имеет отрицательные последствия в плане созревания эндокринной системы ребенка; 2. стимуляция синтеза КРГ в клетках плаценты с последующей активацией гормональной цепи, что приводит к дальнейшему росту уже повышенного уровня кортизола в организме плода (Sandman C.A. *et al.*, 2006; Morel Y. *et al.*, 2016; Sze Y. *et al.*, 2022).

Как было сказано выше, плацентарный барьер играет большую роль в реализации многих защитных механизмов. При стрессорных воздействиях на мать в период беременности клетками плаценты вырабатывается фермент 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа, катализирующий превращение материнского кортизола в кортизон (Cottrell E.C. *et al.*, 2014; Kane H.S. *et al.*, 2014; Burton G.J. *et al.*, 2016), который менее активен в отношении организма плода. Выработка фермента растет с увеличением срока гестации (Burton G.J. *et al.*, 2016). При стрессе, однако, снижается маточно-плацентарный кровоток, что приводит к гипоксии плода (Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., 2015; Шостак В.А., 2016; Матризаева Г.Д. и др., 2019; Макаровская Е.А. и др., 2021; Джаббарова Р.Р., 2022; Can M. *et al.*, 2011; Aggarwal P.K. *et al.*, 2012).

Гормоны стресса – адреналин и норадреналин – также могут оказывать отрицательное влияние на состояние плода. Адреналин, например, сужает кровеносные сосуды плаценты (Краюшкина В.К., Титова А.В., 2022; Leduc V., 1972), снижает поступление глюкозы, стимулирует собственную выработку катехоламинов в организме плода (Dreiling M. *et al.*, 2018). Данные изменения часто сопровождаются нарушением фетоплацентарного кровообращения, ухудшением газообмена и гипоксией плода, увеличением тонуса матки и снижением притока крови к плаценте в результате спазма артерий, преждевременной отслойкой плаценты (Газизова Г.Р., Валеева Ф.В., 2022).

Нарушения физиологических функций в организме беременной матери, возникающие при стрессорных нагрузках, могут отражаться на состоянии плода посредством гуморальных механизмов через систему «мать – плод – плацента». Таким образом, изменения жизнедеятельности плода в указанных условиях во многом связаны с реакцией материнского организма на действие стрессогенного фактора (Салехов С.А., 2020).

2.3.2. Влияние пренатального стресса на физиологические показатели потомства

В настоящее время имеются экспериментальные доказательства того, что внутриутробный стресс, вызванный ростом уровня глюкокортикоидов в материнском организме во время беременности, приводит к разнообразным изменениям физиологических, биохимических и других показателей с сопутствующими расстройствами поведения у потомства (Van den Hove D.L. *et al.*, 2013; Kim Y.O. *et al.*, 2015; Lee H. *et al.*, 2015, 2018; Goldstein J.M., 2019). Существенно, что при этом выявлены выраженные половые различия в риске развития заболеваний после отрицательных пренатальных воздействий (Беляева Л.Е. и др., 2020; Goldstein J.M. *et al.*, 2011, 2019; Sandman C.A. *et al.*, 2013; Handa R.J, Weiser M.J., 2014; Gilman S.E. *et al.*, 2016). Таким образом, долгосрочные эффекты внутриутробного стресса, проявляющиеся в предрасположенности к развитию целого ряда заболеваний, во многом зависят от пола потомства (Goldstein J.M., 2019).

2.3.2.1. Нарушения обмена веществ у животных после внутриутробного стресса

Стрессорные нагрузки у млекопитающих вызывают целый комплекс реакций, отражающих выраженные нарушения физиологических функций, снижение массы тела и объема потребляемой пищи, уменьшение двигательной активности, рост ЧСС и частоты дыхания и другие (Нагаева

Е.В., Ширяева Т.Ю., 2010; St-Cyr S. *et al.*, 2018). В экспериментальных исследованиях показано, что стрессогенные факторы оказывают модулирующее влияние на уровень энергообмена, связанное с изменением ряда физиологических, в том числе, метаболических показателей. В частности, самки рыб трехцветных колюшек (*Gasterosteus aculeatus*), подвергшиеся воздействию хищников, производили более крупные яйца с высокой концентрацией кортизола, а их потомство характеризовалось повышенным потреблением кислорода по сравнению с интактными особями (Giesing ER. *et al.*, 2011).

В работе K.L. Schmidt с соавт. (2012) обнаружено, что певчие воробьи (*Melospiza melodia*) под влиянием добавок кортикостерона, имитирующих действие острого стрессогенного фактора во время развития (встреча с хищником), демонстрировали увеличение базальной скорости метаболизма, особенно ночью в период их низкой активности.

Особого внимания заслуживают результаты опытов на беременных мышах C57BL/6, подвергнутых стрессорному воздействию во 2-й половине беременности (St-Cyr S. *et al.*, 2018). Потомство мужского пола имело более низкую массу тела с момента отлучения от груди до взросления, что было во многом связано с меньшим объемом потребляемого корма в период активного роста. Кроме того, пренатально стрессированные животные отличались от интактных особей характером циркадных колебаний потребления кислорода, что служит надежным показателем интенсивности метаболических процессов. В частности, потомство мышей обоих полов характеризовалось увеличением объема вдыхаемого кислорода в период, когда уровень обменных процессов в условиях физиологической нормы наименьший. Самки мышей, подвергнутые внутриутробному стрессу, демонстрировали выраженную гиперактивность в дневные часы – время минимальной активности грызунов.

В других экспериментах на беременных мышах той же линии изучено влияние бензола в концентрации, сопоставимой с таковой в сигаретном

дыме, на показатели интенсивности обменных процессов у потомства. Показано, что после пренатального стресса 4-месячные мыши обоих полов характеризуется уменьшением объемов потребления кислорода, выделения углекислого газа и уровня теплообмена (Koshko L. *et al.*, 2021).

Моделирование сахарного диабета у самок животных в период гестации выявило, что пренатальный стресс приводит к росту значений дыхательного коэффициента у потомства, отражающему нарушения метаболизма в данных экспериментальных условиях (Talton O.O. *et al.*, 2019).

2.3.2.2. Нарушения иммунных функций у млекопитающих после внутриутробного стресса

Воздействие экстремальных факторов окружающей среды, в частности стрессовых, негативно влияет на формирование и функционирование разных систем организма плода, в том числе, иммунные структуры (Захарова Л.А., 2017). Наблюдения на людях и животных показали, что активация иммунитета материнского организма программирует мозг и иммунную систему плода в критические периоды развития ЦНС, микроглии и иммунокомпетентных органов опосредовано через эпигенетические механизмы (Han V.X. *et al.*, 2021). Гетерогенные инфекционные и неинфекционные воспалительные факторы материнского организма индуцируют высвобождение патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и молекулярных паттернов, связанных с повреждением – дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Они активируют Toll-подобные рецепторы на материнских периферических врожденных иммунocyтах и клетках плаценты, что приводит к росту секреции цитокинов (Tang D. *et al.*, 2012). Описан пассивный трансплацентарный транспорт материнских аутоантител, а также плацентарная продукция иммунных медиаторов, которые играет большую роль в метаболических реакциях, реализации нейроэндокринных функций

организма, например, гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса и других процессах (Howerton C.L., Vale T.L., 2012). Воспалительный ответ в материнском организме индуцирует долговременную эпигенетическую память в организме плода в критические периоды развития (Estes M.L., McAllister, A.K., 2016; Cheray M., Joseph B., 2018).

В экспериментах на животных показано, что иммунная активация в материнском организме служит фактором риска развития нейрохимических и поведенческих расстройств у потомства (Knuesel I. *et al.*, 2014). Полагают, что прайминг микроглии является главным следствием активации материнского иммунного ответа и лежит в основе развития широко спектра нейрональных дисфункций и фенотипов поведения, выявляемых у потомства в ювенильном, взрослом и старческом возрасте.

Исследования на мышах продемонстрировали, что цитокины играют роль «посредников» при формировании последствий активации иммунной системы матери в организме плода (Choi G.V. *et al.*, 2016). Интенсивная продукция провоспалительных цитокинов в материнском организме при различных внешних и внутренних воздействиях сопровождается повышением их уровня в плаценте, амниотической жидкости и головном мозге плода. Это может приводить к нарушению развития мозга плода, появлением отклонений поведения потомства в постнатальном периоде (Graham A.M. *et al.*, 2018). Активация иммунной системы матери во время гестации является одной из причин нарушения соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами в тканях мозга плода, что имеет отсроченные эффекты в плане последующего развития ЦНС (Meyer U., 2009).

В работе Estes M.L. и McAllister A.K. (2015) установлено, что цитокины экспрессируются в синапсах вместе с комплементом, хемокинами и белками главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex). При этом изменения экспрессии цитокинов могут вызывать синаптическую дисфункцию, что нарушает дифференцировку клеток и формирование нейронных связей (Estes M.L., McAllister, A.K., 2016).

Внимания заслуживают результаты экспериментов по выявлению связи между состоянием иммунной системы матери на ранних сроках беременности и состоянием иммунокомпетентных органов у потомства (Яглова Н.В., Обернихин С.С. 2013). Установлено, что иммунная стимуляция посредством введения конканавалина А беременным самкам мышей C57BL/6 на 7-е сутки после оплодотворения имеет отсроченные эффекты на морфофункциональные показатели органов иммунной системы у потомства. В условиях активации Т-клеточного иммунитета у материнских особей на ранних сроках гестации, у потомства выявлено изменение темпов формирования иммунокомпетентных органов – замедленное развитие лимфоидных образований в селезенке и более позднее развитие тимуса.

Имеются доказательства наличия взаимосвязи между функциональным состоянием иммунной системы матери во время беременности и показателями развития и поведения потомства. Например, в когортных исследованиях на людях продемонстрировано, что изменение уровня одних из воспалительных биомаркеров – цитокинов – в тканях материнского организма может иметь отдаленные последствия в виде развития расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания у потомства (Jones K.L. *et al.*, 2017; Graham A.M. *et al.*, 2018; Gustafsson H.C. *et al.*, 2020).

В других исследованиях обнаружена связь между повышением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке материнской крови во время беременности и нейроанатомическими изменениями в структурах головного мозга у потомства (в частности, в миндалевидном теле), которые обычно наблюдаются у детей с нарушением развития ЦНС (Graham A.M. *et al.*, 2018; Rudolph M.D. *et al.*, 2018).

Действительно, провоспалительные цитокины оказывают выраженный повреждающий эффект на белое вещество головного мозга плода, вызывая развитие церебрального паралича у новорожденных и характерных признаков шизофрении у потомства. Наличие гипертензии, избыточной массы тела и проявлений депрессии у потомства на ранних сроках

постнатального онтогенеза связывают во многом с повышенным уровнем таких цитокинов, как ИЛ-6, ФНО- α . При этом у половозрелого потомства обоих полов выявлено уменьшение концентрации гонадотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе, гонадотропинов и половых стероидов в периферической крови, а также резкое ухудшение репродуктивных функций (Захарова Л.А., 2017; 2019).

2.3.2.3. Нарушения поведения у млекопитающих после внутриутробного стресса

В основе реализации различных форм поведения у млекопитающих лежит комплекс физиологических и психических процессов, направленных на удовлетворение имеющихся у организма потребностей и проявляющихся в целенаправленной деятельности (Судаков К.В., 2007).

В предыдущем разделе частично рассмотрены вопросы, связанные с наличием связи функционального состояния структур мозга и показателей поведения млекопитающих с особенностями их внутриутробного развития.

В научной литературе имеется большой объем данных, указывающих на то, что сильные / продолжительные стрессорные воздействия на материнский организм во время беременности оказывают выраженное влияние на развитие головного мозга плода. Впоследствии это может проявляться в нарушении разных форм поведения, расстройстве когнитивных функций, повышении уровня тревожности потомства (Володина М.А., 2010; Буткевич И.П., 2014, 2018; Markham J.A., Koenig J.I., 2011; Reynolds R., 2013; Weinstock M., 2016).

В экспериментальных работах обнаружено, что после пренатального стресса у животных на разных этапах постнатального онтогенеза отмечаются изменения в содержании гормонов и характере метаболизма нейромедиаторов (Кулешова О.Н. и др., 2021; Shallie P.D., Naicker T., 2019), а также сдвиги окислительного статуса тканей в сторону прооксидантного звена (Смоленский И.В., 2018; Zheng A. *et al.*, 2015). Установлено, что

стрессорные воздействия во внутриутробный период вносит вклад в развитие нейродегенеративных процессов у новорожденных крысят (Кравцов А.А. и др., 2009). Перечисленные выше изменения в дальнейшем могут служить причиной серьезных расстройств поведения.

Влияние внутриутробного стресса на показатели состояния структур мозга потомства, вовлеченные в реализацию поведения, изучено также на модели ежедневного внутрижелудочного введения наночастиц серебра самкам мышей с 9-го дня гестации (начало образования нервной пластинки и её замыкание в нервную трубку в процессе зародышевого развития) до конца беременности (Fatemi M., 2013). У потомства животных в тканях гиппокампа выявлено большое количество клеток с микровакуолями, сниженным уровнем белкового и небелкового антиоксидантов, повышенным содержанием маркера окисления липидов, высокой активностью одного из ферментов, участвующих в регуляции апоптоза.

Обнаружено, что стрессогенные воздействия в период внутриутробного развития оказывает отрицательное влияние на поведение млекопитающих в условиях новой обстановочной афферентации. Пренатально стрессированные самцы крыс при тестировании в открытом поле проявляли гиперактивность и демонстрировали значительно повышенный уровень тревожности (Danila O.O. *et al.*, 2017). В опытах на модели комбинированной стрессорной нагрузки со 2-го по 16-й день пренатального онтогенеза показано, что потомство крыс с 1-го по 3-й месяц жизни характеризуется высокой тревожностью и сниженной ориентировочно-исследовательской активностью (Беляева Л.Е. и др., 2015). Существенно, что в этих экспериментальных условиях указанные изменения были более выражены и сохранялись до достижения половозрелого возраста у самцов животных по сравнению с особями женского пола. Представленные данные иллюстрируют половые различия характера влияния внутриутробного стресса на поведение млекопитающих в динамике постнатального онтогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ

Представленные данные свидетельствуют о том, что особенности современного общества, включающие в себя военные конфликты, социальную нестабильность, значительные информационные нагрузки, гиподинамию и многие другие факторы, способствуют возникновению стрессорных ситуаций, оказывающих отрицательное влияние на человека. Существенным в плане сохранения здоровья нации является тот факт, что стрессогенные нагрузки на материнский организм во время беременности вносят вклад в качественные изменения становления функций организма будущего ребенка. Впоследствии нарушения, связанные с отрицательными пренатальными воздействиями, могут стать одной из причин физических и психических расстройств, которые проявляются в разные возрастные периоды жизни человека. К ним относятся, в частности, нарушения поведения, метаболические и гормональные болезни, иммунная и репродуктивная дисфункция, сердечно-сосудистые и другие заболевания. В основе патологических отклонений, вызванных стрессорными нагрузками, лежат нарушения нейрогуморальной регуляции физиологических функций. Одними из важных факторов реализации нейроиммуноэндокринных взаимодействий у млекопитающих в условиях физиологической нормы и при отрицательных воздействиях являются иммуномодулирующие цитокины.

Несмотря на актуальность и большой интерес к изучению механизмов, лежащих в основе нарушений физиологических функций у млекопитающих после пренатального стресса, многие вопросы в данной области остаются открытыми. В научной литературе недостаточно сведений об особенностях параметров метаболизма, поведения и иммунных функций у млекопитающих после внутриутробной стрессорной нагрузки. Мало исследованы половые и возраст-зависимые различия перечисленных выше показателей у потомства материнских особей, подвергнутых стрессорному воздействию во время беременности. Не определено наличие взаимосвязей между двигательной

активностью и уровнем тревожности, показателями интенсивности обменных процессов и цитокинового профиля тканей у самцов и самок животных в разные периоды постнатального онтогенеза после пренатального стресса. Представленная работа посвящена решению данных вопросов.

3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Условия содержания крыс

Эксперименты проведены на 96 крысах Вистар обоих полов – потомстве 28 самок (масса тела 217.8 ± 4.4 г, возраст 8 недель) и 12 самцов (масса тела 268.9 ± 5.4 г, возраст – 8 недель). Опыты выполнены в осеннее-зимний период. Родительские особи были получены из ФГБУН НЦБМТ ФМБА питомник «Столбовая» в возрасте 2 месяцев. Перед началом опыта родительские особи находились на карантине в течении 6 дней в виварии «НИИНФ им. П.К. Анохина». Самок и самцов крыс содержали в «домашних» клетках стандартного размера ($45 \times 36 \times 16$ см) по 4 особи в каждой в условиях искусственного освещения (12 ч/свет – 12 ч/темнота) при температуре 20-22°C. В качестве подстилочного материала в клетках использован Рехофикс МК 2000 (гранулят из стержневых початков кукурузы). Животные имели свободный доступ к воде и пище (корм экструдированный полнорационный для содержания мышей и крыс; ГОСТ Р 50258-92). В ходе исследования руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными этической комиссией НИИНФ им. П.К. Анохина (Протокол № 1 от 03.09.2005), и принципами гуманности, изложенными в директиве Европейского парламента и Совета европейского союза (2010/63/EU) «по охране животных, используемых в экспериментальных и научных целях».

3.2. Дизайн эксперимента

Для получения потомства крыс, самок ссаживали с самцами (в соотношении 4:1) на 10 ч в период с 21:00 до 7:00. Данную процедуру осуществляли в фазу эструса самок, определяемую посредством анализа клеточного состава вагинального мазка (Беляков В.И., Инюшкина Е.М., 2008). С целью установления датированного срока беременности ежедневно с 7:00 до 8:00 проводили исследование вагинальных мазков на наличие

сперматозоидов с помощью бинокулярного микроскопа (Биомед-5, Россия; ×40). Началом беременности считали день обнаружения сперматозоидов в анализируемых образцах.

Беременных самок крыс делили на 2 группы. Группа 1 состояла из 14 интактных особей, не подвергнутых стрессорному воздействию. Эти животные проходили процедуру хэндлинга для предотвращения реакции стресса на взятие в руки экспериментатора и находились в «домашних» клетках до рождения потомства. Группа 2 включала в себя 14 самок, подвергнутых стрессорной нагрузке во время беременности.

Рождение крысят самками обеих экспериментальных групп регистрировали на 21-е – 22-е сутки беременности, что считалось первым днем постэмбрионального развития потомства. Потомство находилось с самкой на молочном кормлении до 20-дневного возраста включительно. При переходе на самостоятельное питание условия содержания не изменялись на протяжении всего исследования.

Дальнейшие исследования проведены на 21-й, 30-й и 60-й дни жизни потомства – в периоды подсосного возраста, инфантильного и ювенильного периода соответственно (Никитина Ю.В., Мухина И.В., 2009). Таким образом, были выделены 12 групп потомства крыс: по полу – самцы / самки; по возрасту – 21-й / 30-й / 60-й дни жизни; по экспериментальным условиям – контроль / стресс (таблица 1). Животных распределяли таким образом, чтобы потомство одной самки попало в разные возрастные группы. Каждая группа состояла из 8 особей.

Интактные животные 1-й – 6-й экспериментальных групп – потомство самок, не подвергавшихся стрессорному воздействию во время беременности – служили в качестве «контроля». Крысы 7-й – 12-й экспериментальных были получены от самок, проходивших процедуру принудительного плавания в воде при 10°C в течении 5 минут с 10-го по 16-й дни гестации (см. раздел 3.3).

Таблица 1. Экспериментальные группы крыс

Группа, №	Экспериментальные условия	Пол животных	Период исследования, сутки
1	Контроль	Самцы	21-е
2			30-е
3			60-е
4		Самки	21-е
5			30-е
6			60-е
7	Пренатальный стресс	Самцы	21-е
8			30-е
9			60-е
10		Самки	21-е
11			30-е
12			60-е

Физиологические показатели у потомства крыс всех экспериментальных групп регистрировали в указанные выше периоды постнатального онтогенеза. Параметры интенсивности обменных процессов – объемы вдыхаемого кислорода, выдыхаемого углекислого газа и уровень тепловыделения – определяли путем тестирования крыс в метаболических клетках (см. раздел 3.6). Сразу после извлечения из метаболических клеток поведенческие показатели животных последовательно изучали в тестах «открытое поле» (5 минут, см. раздел 3.4) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (5 минут, см. раздел 3.5). По окончании поведенческого тестирования крысы были подвергнуты декапитации под легким эфирным наркозом. Полученную при декапитации кровь собирали в пробирки; выделяли сыворотку, которую хранили при температуре -70°C . Концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-6 и

противовоспалительного ИЛ-4 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (см. раздел 3.7).

3.3. Экспериментальная модель стрессорного воздействия

В качестве стрессорного воздействия у материнских особей крыс была использована модель ежедневного принудительного плавания (Porsolt R.D. *et al.*, 1977) с модификациями при температуре 10°C в течение 5 мин с 10-го по 16-й день гестации. Данную процедуру проводили в бассейне (высота стенок – 60 см, объем – 20 л) с водой, охлажденной до указанной выше температуры с помощью льда. По окончании стрессорной нагрузки крыс высушивали бумажным полотенцем.

Применяемая нами модель предполагает комплексное воздействие на организм физического и эмоциогенного факторов, приводит к развитию поведенческого отчаяния, формированию депрессивного состояния у животных (Porsolt R.D. *et al.*, 1977). Неизбегаемое плавание в холодной воде широко используется для исследования отставленных эффектов острого эмоционального стресса у крыс (Володина М.А. с соавт., 2010).

3.4. Изучение поведения потомства крыс в тесте «открытое поле»

С целью изучения поведения экспериментальных животных широко применяется тест «открытое поле», который, как показано, является одной из моделей слабых стрессорных нагрузок (Перцов С.С., 2011). Тест «открытое поле» позволяет исследовать врожденные особенности поведенческой активности животных.

Данная установка представляет собой округлую площадку диаметром 90 см, ограниченную стенками высотой 40 см. Поле было разделено линиями на 37 секторов, 19 из которых – центральные, 18 – периферические. На площадке, равноудаленно друг от друга, находились 9 столбиков («объектов») диаметром 2 см и высотой 10 см.

Открытое поле сверху освещалось бестеневой лампой мощностью 100 Вт. Тестирование каждой крысы выполняли в течение 5 минут в одно и то же время суток с 11:00 до 12:00. Перед проведением каждой процедуры рабочую площадку дезинфицировали 35-40% раствором этанола, а затем протирали сухим хлопчатобумажным полотенцем для удаления запаха экскрементов предыдущей особи. В начале тестирования животное помещали у стенки арены. Регистрировали следующие показатели поведения: латентные периоды первого движения и выхода в центр открытого поля, количество исследованных объектов, число пересеченных секторов и вертикальных стоек на периферии и в центре площадки. Фиксацию указанных параметров проводили на компьютере с помощью программы ««Open Field Sequential Test V.2»». Двигательную активность животных в тесте «открытое поле», отражающую ориентировочную поведенческую реакцию на новую обстановку – «эффект новизны» – оценивали по индексу активности (Коплик Е.В., 2002). Данный показатель вычисляли по формуле: сумму количества пересеченных периферических и центральных секторов, периферических и центральных стоек, а также исследованных объектов делили на сумму латентных периодов первого движения и выхода в центр.

3.5. Изучение поведения потомства крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

С целью изучения поведения животных в условиях переменной стрессогенности, оценки уровня тревожности и исследовательской активности широко используется тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ; Handley S.L., Mittani S., 1984).

Крыс однократно помещали в экспериментальную установку (Columbus Instruments, Огайо; USA), представляющую собой крестообразную платформу с четырьмя длинными узкими рукавами длиной 50 см и шириной 10 см. Два противоположных рукава лабиринта ограничены непрозрачными стенками с высотой 43 см, два других – открытые. Установка приподнята над

уровнем пола на высоту 52 см, центральная площадка представляет собой квадрат размером 10×10 см.

Животное помещали в центр лабиринта головой к открытому рукаву. В течение 5 минут регистрировали следующие параметры поведения: общее время нахождения в закрытых или открытых рукавах, количество заходов в закрытые или открытые рукава, количество свешиваний с открытых рукавов, число вертикальных стоек. Сбор и последующий анализ данных в ПКЛ проводили с помощью программы Ethovision XT 8.5 (Noldus, Netherlands).

3.6. Анализ метаболических параметров у потомства крыс

Показатели интенсивности метаболизма у животных регистрировали с помощью модульной установки Phenomaster (*TSE Systems GmbH, Germany*). Изначально у крыс определяли массу тела (весы электронные URM Astra 3; Китай), а затем помещали их на 2 ч в индивидуальные метаболические клетки, размеры которых не отличались от таковых «домашних» клеток (L=45 см, B=36 см, H=16 см). Объемы потребляемого кислорода (VO_2 , мл/ч/кг) и выдыхаемого углекислого газа (VCO_2 , мл/ч/кг) в единицу времени с учетом массы тела крысы измеряли методом непрямой калориметрии с использованием модуля CaloSys (*TSE Systems GmbH, Germany*). Данный подход обеспечивает расчет расхода энергии у мелких лабораторных животных с помощью датчиков газов для метаболического фенотипирования. Калориметрический показатель – уровень тепловыделения – вычисляли по количеству потребляемого крысами кислорода и выделяемого углекислого газа (H, ккал/ч/кг).

3.7. Определение цитокинов в сыворотке крови у потомства крыс

Потомство крыс декапитировали. Полученную кровь собирали в пробирки с сывороточным разделителем (*S-Monovette® SARSTEDT, Germany*), отстаивали в течение 30 минут при температуре +22°C. и центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 10 минут при

температуре +4°C (*MULTI CENTRIFUGE CM 6M, ELMI; Latvija*). Пробы сыворотки помещали в пробирки «Эппендорф», экстренно замораживали в жидком азоте. Полученный материал хранили в низкотемпературной холодильной камере при –70°C.

Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови у потомства крыс проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. Протокол ИФА проводили согласно рекомендациям фирмы-производителя.

В день проведения анализа изучаемые пробы сыворотки крови контрольных и экспериментальных животных доводили до комнатной температуры. Далее в лунки полистиролового планшета с иммобилизованными моноклональными антителами к соответствующему цитокину вносили посадочный буфер (раствор для разведения образцов, РРО) и аликвоты сывороточных образцов. Планшеты инкубировали при температуре 37°C в течение 2 ч. После инкубации содержимое лунок удаляли декантированием и 3-кратно промывали фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБ). Повторное инкубирование проводили при температуре 37°C в течение 1 ч со встряхиванием. По окончании инкубации лунки подвергались 3-кратной промывке. После этой процедуры во все лунки вносили раствор конъюгата и инкубировали при температуре 37°C в течение 30 минут со встряхиванием; по окончании инкубации лунки повторно промывали фосфатно-солевым буферным раствором с твином (ФСБ-Т). Далее вносили субстратную смесь, и панели инкубировали в течение 20 минут в зависимости от степени развития окраски. По окончании инкубирования для остановки ферментной реакции во все лунки добавляли «Стоп-реагент» с последующим встряхиванием панели на шейкере в течение 5 минут.

По окончании иммуноферментного анализа оптическую плотность раствора в лунках измеряли на приборе HTI ImmunoChem-2100 (*Microplate reader; USA*) при 450 нм, референс – 620 нм. Концентрацию провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-4 в крови крыс

измеряли с использованием коммерческих наборов для анализа цитокинов (АО «Вектор-Бест», Россия).

Содержание ИЛ-6 и ИЛ-4 в пг/мл определяли по калибровочным графикам с использованием стандартных проб цитокинов с стандартными концентрациями.

3.8. Статистическая обработка данных

Полученные результаты обрабатывали с помощью статистических и аналитических методов с применением лицензионных пакетов программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и Microsoft Office Excel 2019. Групповые выборки данных не подчинялись закону нормального распределения (по критерию Шапиро-Уилка), поэтому для проведения сравнительного статистического анализа были применены непараметрические критерии. При необходимости множественного межгруппового сравнения использовали дисперсионный анализ – критерий Краскела-Уоллиса для независимых переменных. При наличии статистически значимых различий по указанному критерию применяли апостериорный попарный анализ межгрупповых различий изучаемых показателей с помощью *U*-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney *U*-test) для независимых групп. Минимальный принятый уровень значимости отличий составлял 5%. Числовые данные приведены как медиана (Me), верхний и нижний квартили 25 и 75% соответственно (Q1; Q3).

Корреляционный анализ внутригрупповых связей между исследуемыми параметрами проводили с применением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman's rank correlation coefficient). Выявляли положительные и отрицательные корреляции, свидетельствующие о наличии прямой или обратной связи соответственно. Корреляционные взаимосвязи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе изучения характера изменений физиологических функций у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стрессорного воздействия на модели принудительного плавания материнских особей с 10-го по 16-й день гестации при температуре 10°C в течение 5 минут проанализированы следующие параметры:

- двигательная активность в тесте «открытое поле» (раздел 4.1);
- уровень тревожности и исследовательской активности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (раздел 4.2);
- интенсивность метаболизма – объемы поглощения кислорода, выделения углекислого газа и уровень тепловыделения (раздел 4.3);
- проявления иммунного ответа – уровень про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови (раздел 4.4);
- корреляционные связи между исследованными показателями (раздел 4.5).

Эксперимент проведен на 96 крысах обоих полов, полученных от двух групп материнских особей. Потомство животных разделили на 12 групп по 8 особей в каждой:

1. интактные особи → 21-й день жизни, самцы;
2. интактные особи → 30-й день жизни, самцы;
3. интактные особи → 60-й день жизни, самцы;
4. интактные особи → 21-й день жизни, самки;
5. интактные особи → 30-й день жизни, самки;
6. интактные особи → 60-й день жизни, самки;
7. пренатальный стресс → 21-й день жизни, самцы;
8. пренатальный стресс → 30-й день жизни, самцы;
9. пренатальный стресс → 60-й день жизни, самцы;
10. пренатальный стресс → 21-й день жизни, самки;
11. пренатальный стресс → 30-й день жизни, самки;
12. пренатальный стресс → 60-й день жизни, самки;

Сравнительный анализ физиологических показателей у потомства крыс различных экспериментальных групп был проведен:

- между внутриутробно стрессированными и интактными особями;
- между разными стадиями постнатального онтогенеза;
- между самцами и самками животных.

4.1. ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В данном разделе представлены результаты изучения поведения самцов и самок животных в тесте «открытое поле» в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробной стрессорной нагрузки на модели принудительного плавания материнских особей в холодной воде (Мартюшева А.С. и др., 2021). Характер двигательного поведения крыс оценивали по индексу активности, алгоритм вычисления которого изложен в разделе 3.4. Числовые значения индекса активности животных представлены в таблице 2.

Установлено, что у потомства интактных крыс индекс активности практически не отличается на 21-й, 30-й, 60-й дни постнатального онтогенеза (рис. 1, 2). Статистически значимых половых различий анализируемого показателя в группах контрольных особей не выявлено.

В ходе исследования влияния пренатального стресса на двигательную активность животных в открытом поле получены следующие результаты. У внутриутробно стрессированных крыс обоего пола на 21-е сутки жизни индекс активности был значительно меньше, чем у контрольных особей ($p < 0,05$; рис. 1, 2).

В отличие от контрольных крыс, пренатально стрессированные особи характеризовались возраст-зависимыми колебаниями параметров поведения в тесте «открытое поле». Индекс активности у 60-дневных самцов указанной группы был выше, чем у животных на 21-е сутки жизни ($p < 0,05$, рис. 1). У самок крыс, подвергнутых внутриутробному стрессу, анализируемый показатель на 30-й и 60-й дни постнатального онтогенеза значимо превышал таковой у 21-дневных особей ($p < 0,01$, рис. 2).

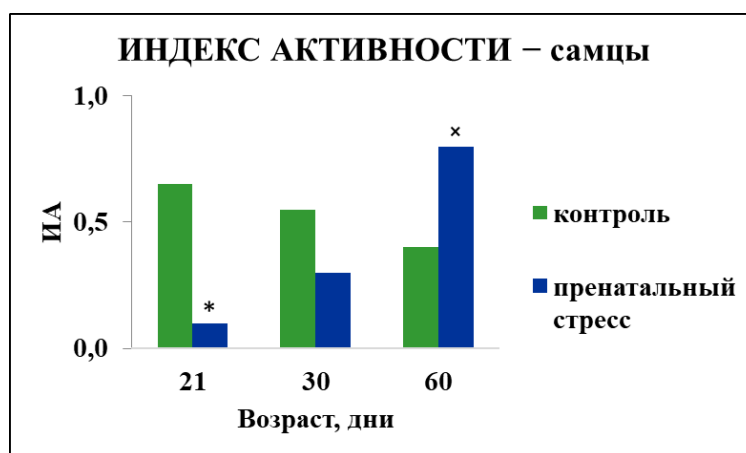


Рисунок 1. Индекс активности у интактных и пренатально стрессированных самцов на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни. Здесь и на рисунке 12: * $p < 0,05$ по сравнению с группой интактных особей; ^x $p < 0,05$ и ^{xx} $p < 0,01$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день.

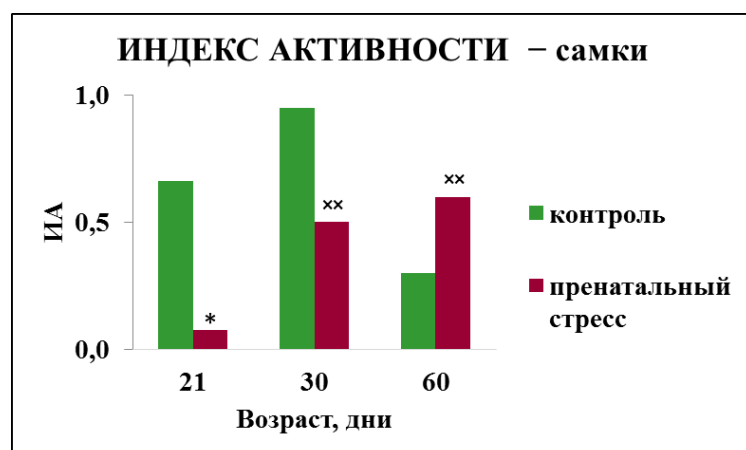


Рисунок 2. Индекс активности у интактных и пренатально стрессированных самок на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни.

Таким образом, животные, подвергнутые внутриутробной стрессорной нагрузке, характеризуются снижением двигательной активности в открытом поле в наиболее ранний период постнатального онтогенеза – на 21-е сутки жизни – по сравнению с интактными особями. В отличие от контрольных крыс, пренатально стрессированные животные демонстрируют постепенное возрастание индекса активности в тесте «открытое поле» – от раннего к более старшему возрасту. Указанные отличия у самцов наиболее выражены на 60-е сутки (ювенильный период), а у самок – на 30-е и 60-е сутки жизни (инфантильный и ювенильный периоды).

Таблица 2. Индекс активности в открытом поле у интактных и пренатально стрессированных самцов и самок крыс (Me (Q1;Q3))

Группа, №	Экспериментальные условия	Пол	Возраст, дни	Индекс активности
1	Интактная группа	Самцы	21-е	0,65 (0,20;1,03)
2			30-е	0,55 (0,20;1,15)
3			60-е	0,40 (0,10;1,60)
4	Пренатальный стресс	Самцы	21-е	0,10 (0,06;0,40)*
5			30-е	0,30 (0,15;0,75)
6			60-е	0,80 (0,40;1,35)^x
7	Интактная группа	Самки	21-е	0,66 (0,07;1,03)
8			30-е	0,95 (0,20;2,30)
9			60-е	0,30 (0,20;2,30)
10	Пренатальный стресс	Самки	21-е	0,07 (0,01;0,09)*
11			30-е	0,50 (0,30;0,80)^{xx}
12			60-е	0,60 (0,20;2,80)^{xx}

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; ^x $p < 0,05$ и ^{xx} $p < 0,01$, по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

4.2. ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ «ПРИПОДНЯТЫЙ КРЕСТООБРАЗНЫЙ ЛАБИРИНТ» В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В данном разделе изложены результаты анализа поведения потомства крыс в разные возрастные периоды в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после внутриутробного стрессорного воздействия, вызванного принудительным плаванием материнских особей в холодной воде (Мартюшева А.С. и др., 2022).

Показателями уровня тревожности крыс служили:

- общее время нахождения в закрытых рукавах;
- общее время нахождения в открытых рукавах;
- количество заходов в закрытые рукава;
- количество заходов в открытые рукава.

Показателями уровня исследовательской активности крыс служили:

- количество свешиваний с открытых рукавов;
- число вертикальных стоек.

Числовые данные параметров поведения животных в приподнятом крестообразном лабиринте представлены в таблице 3.

В ходе исследования первоначально были изучены перечисленные выше показатели уровня тревожности и исследовательской активности крыс обоих полов, полученных от интактных животных, в разные периоды постнатального онтогенеза.

Установлено, что самцы группы контроля в 30-дневном возрасте чаще посещали открытые рукава ПКЛ по сравнению с особями 21-го дня жизни (на 50,0%, $p < 0,05$; рис 9). При этом время, проведенное самцами в закрытых рукавах на 30-й день жизни, было на 33,7% меньше, чем у 21-дневных животных ($p < 0,05$, рис 3).

Время нахождения в открытых рукавах у интактных самок на 60-й день постнатального онтогенеза было достоверно меньше, чем у особей 30-го дня жизни ($p < 0,05$, рис. 6). Следует отметить, что в возрасте 21 день число заходов самок в открытые рукава лабиринта было больше по сравнению с самцами соответствующей группы (на 25,0%, $p < 0,05$; рис. 8).

При анализе исследовательской активности показано, что интактные самцы в 30- и 60-дневном возрасте по количеству свешиваний превосходили параметры у особей 21-го дня жизни (на 52,9% [$p < 0,05$] и 100% [$p < 0,001$] соответственно; рис. 11). Аналогичная тенденция выявлена у самок, но статистически значимых различий не выявлено (рис. 12). В отличие от самцов (рис. 13), у самок крыс в возрасте 60 дней число вертикальных стоек было больше, чем на 21-й (на 100%, $p < 0,05$) и 30-й дни постнатального онтогенеза (на 44,4%, $p < 0,05$; рис. 14). Половых различий между данными показателями не обнаружено.

В дальнейшем был изучен характер влияния внутриутробного стресса – плавания в холодной воде – на показатели уровня тревожности и исследовательской активности у крыс в разные периоды постэмбрионального развития. Пренатально стрессированные самцы в 60-дневном возрасте проводили больше времени в открытых рукавах лабиринта по сравнению с контролем (на 38,53%, $p < 0,05$; рис. 5). Кроме того, в данном возрасте эти животные реже посещали закрытые рукава, чем интактные особи (на 23,1 %, $p < 0,05$; рис. 7).

Самцы, подвергнутые внутриутробному стрессу, в 30- и 60-дневном возрасте меньше проводили времени в закрытых рукавах, чем на 21-й день жизни (на 21,5% и 29,0% соответственно, $p < 0,05$; рис. 3). С другой стороны, время нахождения самцов в открытых рукавах лабиринта на 60-й день онтогенеза было больше, чем у 21-дневных особей (на 104,6%, $p < 0,05$; рис. 5).

Самки крыс, подвергнутые внутриутробной стрессорной нагрузке, на 30-й день жизни чаще находились в закрытых рукавах лабиринта по сравнению с контрольными особями (на 23,1%, $p < 0,05$; рис. 8). Следует отметить, что в группе пренатально стрессированных самок число заходов в закрытые рукава на 30-й день жизни возрастало по сравнению с показателем у 21-дневных особей (на 128,6%, $p < 0,001$), но снижалось к 60-му дню онтогенеза (на 25,0% по сравнению с предыдущим периодом, $p < 0,05$).

Внутриутробно стрессированные самки на 21-й день жизни реже заходили в открытые рукава по сравнению с контролем (на 25,0%, $p < 0,05$; рис. 10). Установлено, что число заходов в открытые рукава лабиринта у самок из группы стресса на 30-й день жизни было на 83,3% больше, чем у 21-дневных особей ($p < 0,001$; рис. 8).

При изучении половых различий выявлено, что пренатально стрессированные самки 30-дневного возраста чаще находились в закрытых рукавах, чем самцы (на 31,3%, $p < 0,05$; рис. 7-8).

В дальнейшем были проанализированы изменения исследовательской активности животных, подвергнутых внутриутробному стрессу. Выявлено, что у 21-дневных пренатально стрессированных самок количество свешиваний было на 30,7% меньше, чем у контрольных особей ($p < 0,05$; рис. 12). После внутриутробного стресса анализируемый показатель на 30-е и 60-е дни жизни был больше, чем на 21-й день онтогенеза: у самцов – на 100 и 112% соответственно ($p < 0,001$, рис. 11); у самок – на 115% ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно, рис. 12).

Статистически значимых различий числа вертикальных стоек в приподнятом крестообразном лабиринте у пренатально стрессированных и контрольных крыс не выявлено (рис. 13). В отличие от самцов, у самок из группы стресса на 30-е и 60-е дни жизни данный показатель был больше, чем у 21-дневных особей (на 54.0 и 46.0% соответственно, $p < 0,01$; рис. 14).

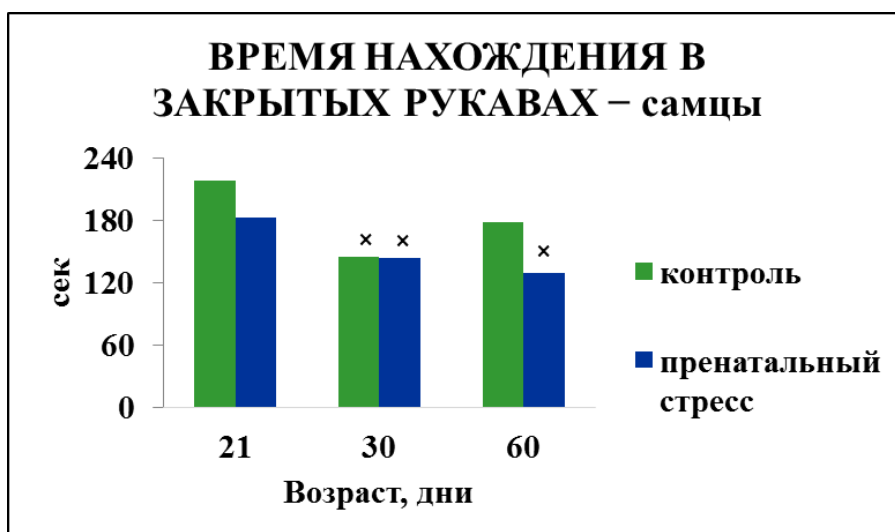


Рисунок. 3. Время нахождения в закрытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта пренатально стрессированных и интактных самцов крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. ^x $p < 0,05$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день.

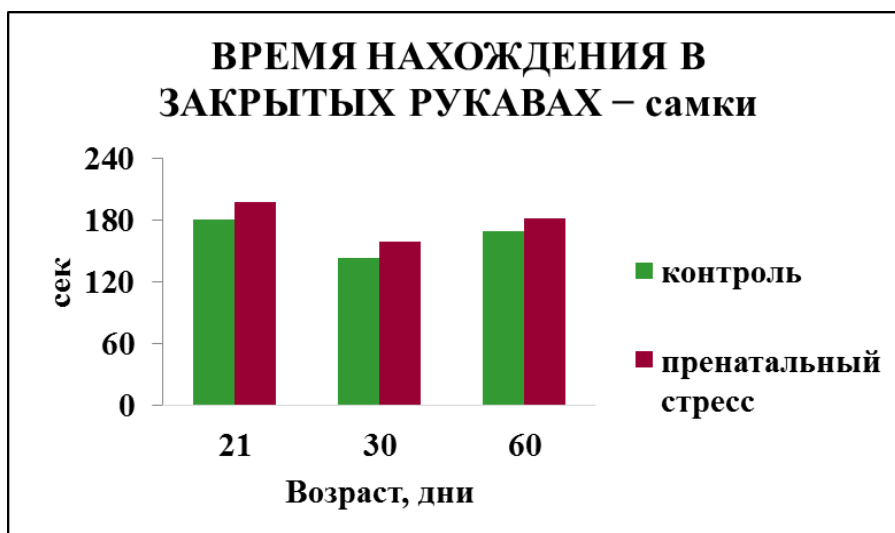


Рисунок. 4. Время нахождения в закрытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта пренатально стрессированных и интактных самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза.

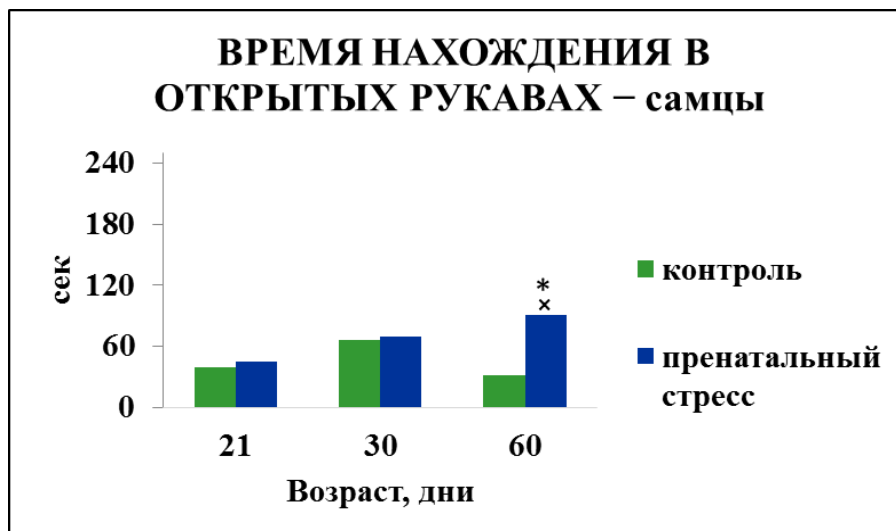


Рисунок 5. Время нахождения в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта пренатально стрессированных и интактных самцов крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. * $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; $x p < 0,05$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день.

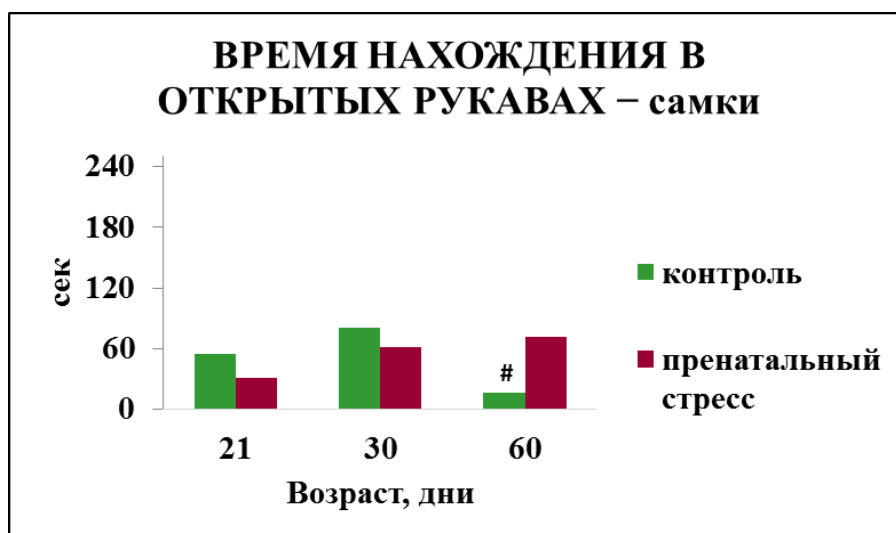


Рисунок 6. Время нахождения в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта пренатально стрессированных и интактных самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. # $p < 0,05$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 30 дней.

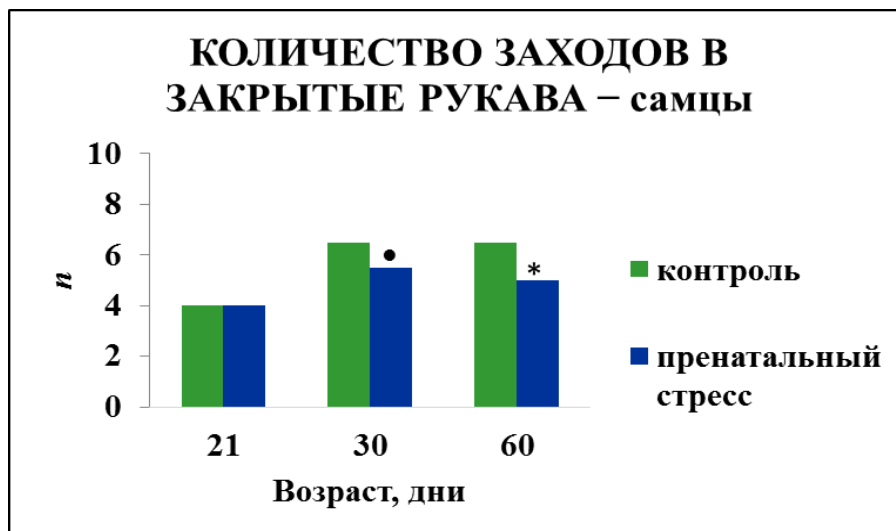


Рисунок 7. Количество заходов в закрытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта пренатально стрессированных и интактных самцов крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. * $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; • $p < 0,05$ по сравнению с самками (рис. 8).

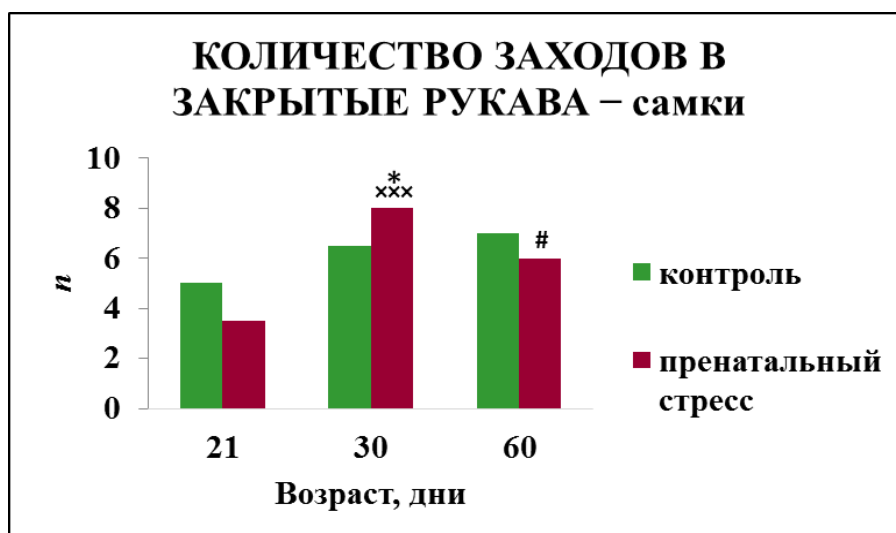


Рисунок 8. Количество заходов в закрытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта пренатально стрессированных и интактных самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. * $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; *** $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день; # $p < 0,05$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 30 дней.

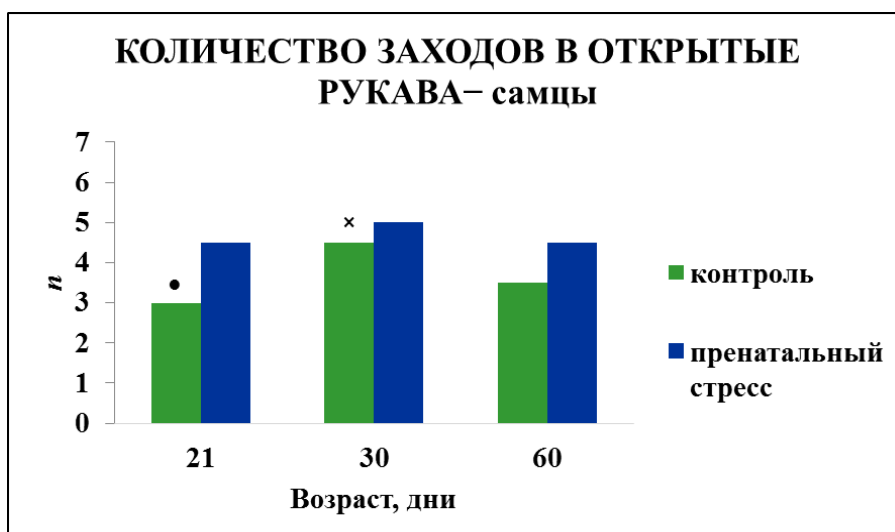


Рисунок 9. Количество заходов в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта пренатально стрессированных и интактных самцов крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. ^x $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; [•] $p < 0,05$ по сравнению с самками (рис. 10).

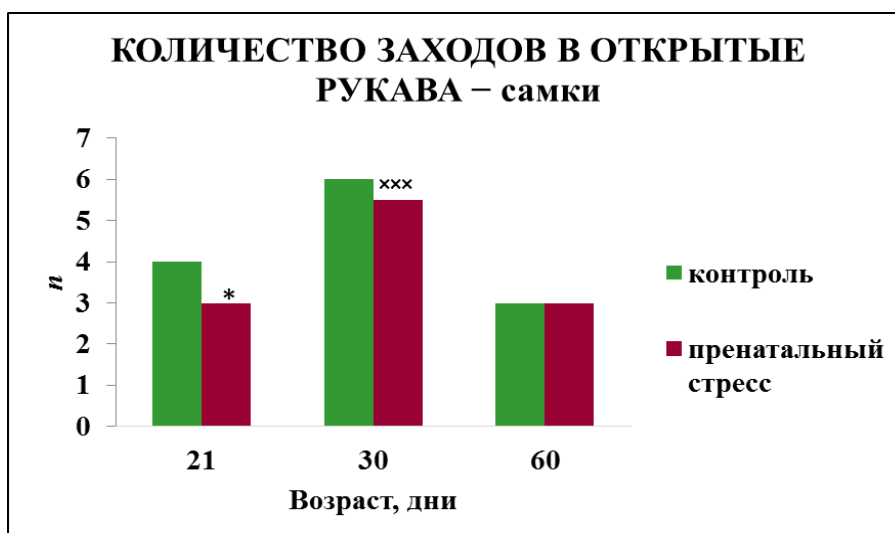


Рисунок 10. Количество заходов в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта пренатально стрессированных и интактных самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. ^{*} $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; ^{xxx} $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день.

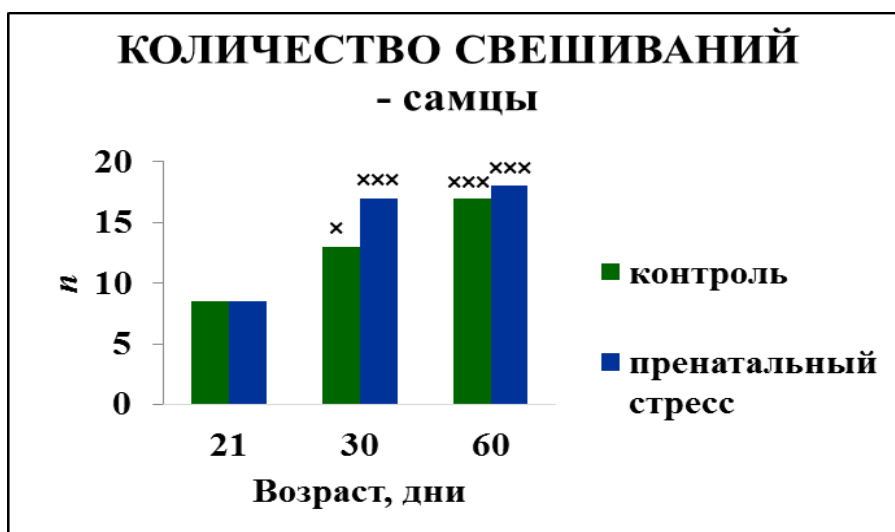


Рисунок 11. Количество свешиваний с открытых рукавов приподнятого крестообразного лабиринта пренатально стрессированных и интактных самцов крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. ^x $p < 0,05$ и ^{xxx} $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день.

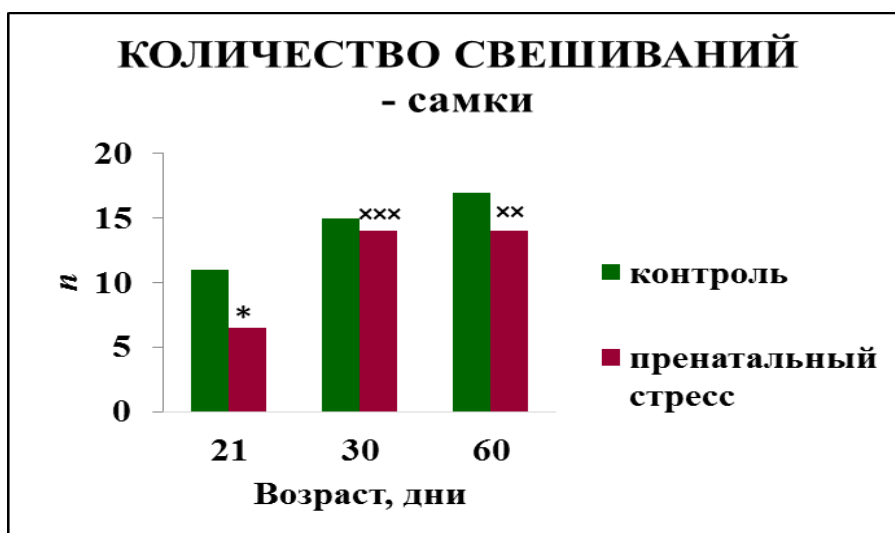


Рисунок 12. Количество свешиваний с открытых рукавов приподнятого крестообразного лабиринта пренатально стрессированных и интактных самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. ^{*} $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; ^{xx} $p < 0,01$ и ^{xxx} $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день.

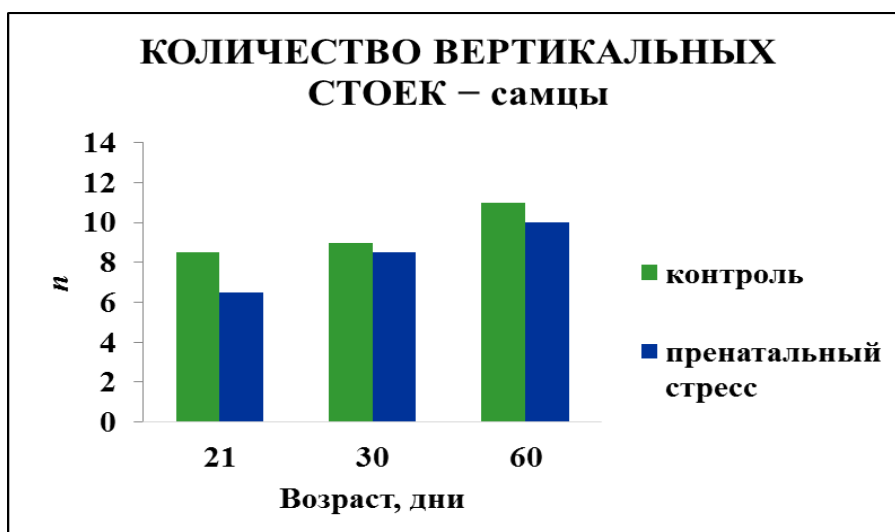


Рисунок 13. Количество вертикальных стоек в приподнятом крестообразном лабиринте пренатально стрессированных и интактных самцов крыс в разные периоды постнатального онтогенеза.

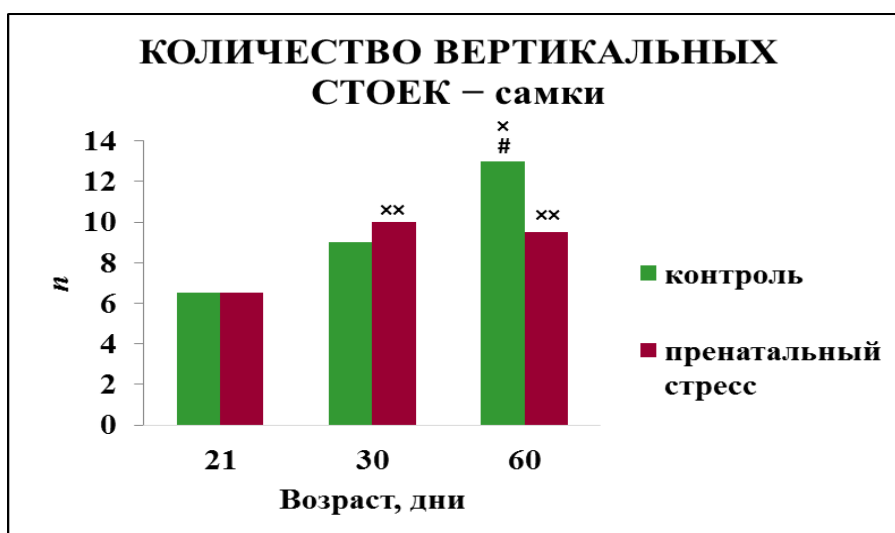


Рисунок 14. Количество вертикальных стоек в приподнятом крестообразном лабиринте пренатально стрессированных и интактных самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. ^x $p < 0,05$ и ^{xx} $p < 0,01$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день; [#] $p < 0,05$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 30 дней.

Таким образом, самцы крыс контрольной группы, в отличие от самок, на 30-е сутки жизни характеризуются уменьшением времени нахождения в закрытых рукавах с одновременным увеличением числа заходов в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта, что отражает снижение уровня тревожности животных в инфантильном периоде.

Потомство интактных крыс с возрастом демонстрирует постепенное увеличение числа свешиваний с открытых рукавов (самцы) и вертикальных стоек в лабиринте (самки), наибольшие значения которых наблюдаются на 60-е сутки жизни. Представленные результаты указывают на усиление исследовательской активности крыс в ювенильном периоде.

Самцы на 60-е сутки жизни (ювенильный период) после пренатального стресса характеризуются снижением уровня тревожности по показателям пребывания в рукавах лабиринта по сравнению не только с ранним сроком развития, но и с интактными особями. Как и в контроле, у внутриутробно стрессированных самцов на 30-е и 60-е сутки жизни наблюдается увеличение числа свешиваний с открытых рукавов лабиринта, что иллюстрирует рост исследовательской активности в инфантильном и ювенильном периодах по сравнению с подсосным возрастом.

Самки крыс, подвергнутые внутриутробному стрессу, характеризуются более выраженными изменениями поведения в приподнятом крестообразном лабиринте по сравнению с самцами. Животные этой группы демонстрируют уменьшение количества свешиваний и заходов в открытые рукава – на 21-е сутки, увеличение числа заходов в закрытые рукава – на 30-е сутки жизни по сравнению с контролем. Следовательно, пренатальный стресс у самок приводит к подавлению исследовательской активности в подсосном возрасте, а также к повышению тревожности в подсосном и инфантильных периодах.

Таблица 3. Показатели поведения в приподнятом крестообразном лабиринте у интактных и пренатально стрессированных самцов и самок крыс (Me (Q1;Q3))

Показатель поведения	Пол	Контроль			Пренатальный стресс		
		21-е сутки жизни (подсосный возраст)	30-е сутки жизни (инфантильный период)	60-е сутки жизни (ювенильный период)	21-е сутки жизни (подсосный возраст)	30-е сутки жизни (инфантильный период)	60-е сутки жизни (ювенильный период)
время нахождения в закрытых рукавах	самки	180,40 (151,25; 217,15)	142,85 (110,95; 175,75)	169,20 (150,40; 231,60)	197,70 (158,60; 232,45)	159,75 (144,80; 182,85)	182,15 (146,95; 209,90)
	самцы	218,85 (189,15; 232,70)	145,00 (123,65; 159,35)^x	178,45 (144,60; 197,30)	182,80 (168,75; 214,75)	143,45 (104,45; 159,45)^x	129,90 (110,55; 166,30)^x
время нахождения в открытых рукавах	самки	55,00 (41,15; 76,30)	81,35 (51,15; 105,50)	17,00 (14,80; 54,20)[#]	31,65 (23,35; 70,90)	62,05 (44,15; 78,85)	71,35 (53,50; 108,60)
	самцы	39,10 (24,45; 42,35)	65,65 (35,95; 75,50)	31,20 (24,90; 61,80)	44,45 (35,55; 70,50)	69,15 (55,85; 96,80)	90,95 (70,05; 116,75)^{*x}
количество заходов в закрытые рукава	самки	5,00 (4,00; 5,50)	6,50 (5,50; 7,50)	7,00 (5,00; 9,00)	3,50 (2,00; 5,50)	8,00 (7,00; 9,00)^{*xxx}	6,00 (4,00; 7,00)[#]
	самцы	4,00 (2,50; 6,50)	6,50 (5,00; 7,00)	6,50 (5,00; 8,50)	4,00 (2,50; 5,50)	5,50 (5,00; 7,50)[*]	5,00 (4,00; 5,50)[*]
количество заходов в открытые рукава	самки	4,00 (3,50; 5,00)	6,00 (4,00; 7,00)	3,00 (2,00; 6,00)	3,00 (2,00; 3,00)[*]	5,50 (5,00; 6,00)^{xxx}	3,00 (2,00; 6,00)
	самцы	3,00 (2,00; 4,00)[*]	4,50 (4,00; 5,50)^x	3,50 (3,00; 4,00)	4,50 (2,50; 5,50)	5,00 (4,00; 5,50)	4,50 (4,00; 5,00)
количество свешиваний с открытых рукавов	самки	11,00 (8,00; 13,00)	15,00 (10,00; 20,00)	17,00 (9,00; 23,00)	6,50 (4,50; 8,00)[*]	14,00 (13,00; 18,00)^{xxx}	14,00 (13,50; 17,00)^{xx}
	самцы	8,50 (5,50; 10,50)	13,00 (10,00; 19,00)^x	17,00 (15,50; 22,00)^{xxx}	8,50 (6,00; 10,50)	17,00 (15,00; 19,00)^{xxx}	18,00 (17,00; 26,00)^{xxx}
количество вертикальных стоек	самки	6,50 (4,00; 11,00)	9,00 (8,00; 10,50)	13,00 (11,00; 18,00)^{x#}	6,50 (5,00; 8,00)	10,00 (8,50; 10,50)^{xx}	9,50 (8,00; 14,00)^{xx}
	самцы	8,50 (6,50; 13,00)	9,00 (7,00; 12,00)	11,00 (7,50; 13,50)	6,50 (5,00; 10,50)	8,50 (5,00; 10,00)	10,00 (8,50; 10,50)

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ^x $p < 0,05$, ^{xx} $p < 0,01$ и ^{xxx} $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день;

[#] $p < 0,05$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 30 дней; ^{*} $p < 0,05$ по сравнению с самками. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

4.3. ИНТЕНСИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ У КРЫС В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

В данном разделе изложены результаты изучения показателей интенсивности обменных процессов у потомства крыс в разные периоды онтогенеза после внутриутробного стресса (Мартюшева А.С. и др., 2022).

Рассматриваемые параметры – объемы поглощения кислорода (VO_2), выделения углекислого газа (VCO_2) и уровень теплообмена (H) – регистрировали в метаболических клетках в течение 2 ч (после адаптации в экспериментальной установке, 1 ч); анализируемые показатели рассчитывали в единицу времени с учетом массы тела крысы. Числовые значения, отражающие показатели интенсивности обменных процессов у животных разных экспериментальных групп, представлены в таблице 4.

На первом этапе исследования изучены метаболические показатели у животных, полученных от интактных материнских особей, в разные периоды постнатального онтогенеза. Показано, что у самцов крыс анализируемые параметры практически не отличаются на 21-е и 30-е сутки жизни. Однако данные показатели у животных на 60-е сутки постнатального онтогенеза были значительно меньше, чем у 21-дневных особей: объем поглощаемого кислорода – на 41,25% ($p<0,05$; рис. 15), выдыхаемого углекислого газа – на 39,27% ($p<0,05$; рис. 16), уровень теплообмена – на 38,89% ($p<0,05$; рис. 17). Статистически значимые различия между показателями обменных процессов у самцов на 60-е и 30-е сутки развития не выявлены.

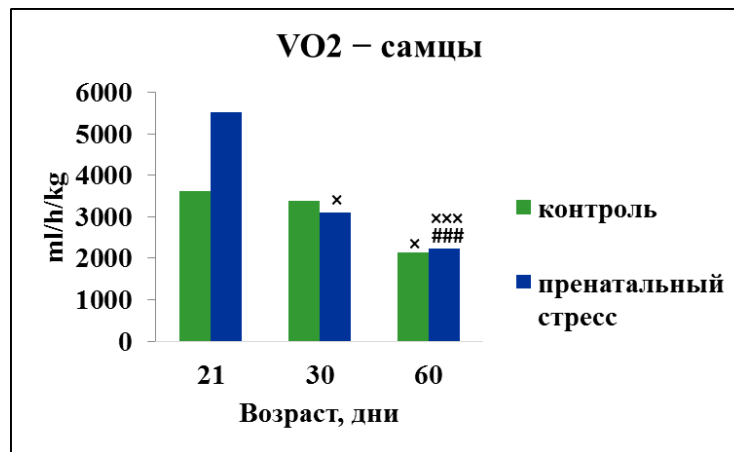


Рисунок 15. Объем поглощаемого кислорода у интактных и пренатально стрессированных самцов крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни (мл/ч/кг, Ме). Здесь и на рисунках 2-3: ^x $p < 0,05$ и ^{xxx} $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день; [#] $p < 0,05$ и ^{###} $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 30 дней.

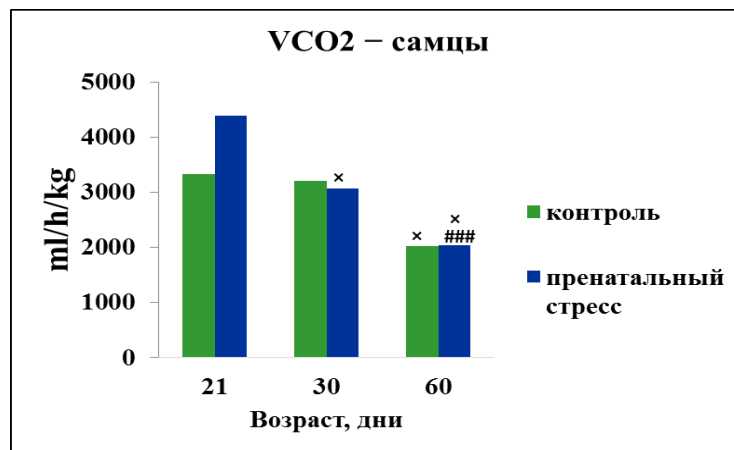


Рисунок 16. Объем выдыхаемого углекислого газа у интактных и пренатально стрессированных самцов крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни (мл/ч/кг, Ме).

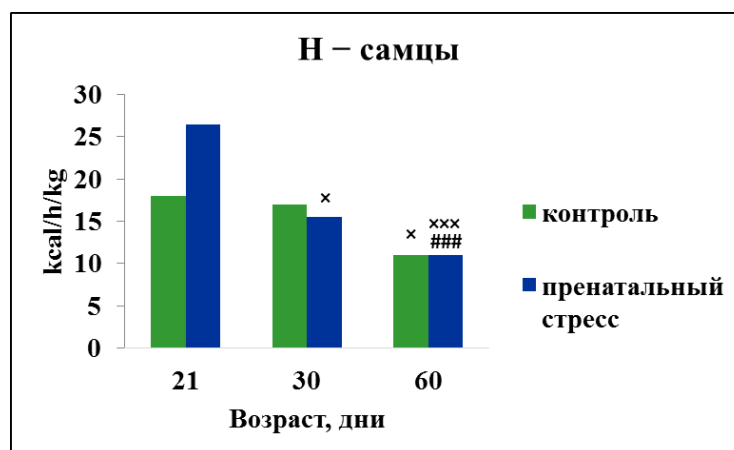


Рисунок 17. Уровень тепловыделения у интактных и пренатально стрессированных самцов крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни (ккал/ч/кг, Ме).

Сходные результаты получены при оценке возрастных особенностей показателей интенсивности метаболизма у самок крыс из группы интактных особей. Значимые отличия анализируемых параметров между животными на 21-е и 30-е сутки постнатального онтогенеза не обнаружены. Показано, что исследуемые индексы у 60-дневных особей были значительно меньше по сравнению с таковыми на 21-е сутки жизни: объем потребляемого кислорода – на 37,32% ($p < 0,05$; рис. 18), выделяемого углекислого газа – на 31,11% (статистически незначимо; рис. 19), уровень тепловыделения – на 39,39% ($p < 0,05$; рис. 20). Важно отметить, что перечисленные значения у животных на 60-е сутки развития были существенно меньше, чем у 30-дневных крыс: на 37,24% ($p < 0,001$; рис. 18), 35,58% ($p < 0,05$; рис. 19) и 41,18% ($p < 0,001$; рис. 20) соответственно.

В рассматриваемые периоды постнатального онтогенеза половые различия метаболических параметров у контрольных особей не выявлены.

В дальнейшем был изучен характер влияния пренатального стресса у крыс, вызванном плаванием материнских особей в холодной воде, на показатели интенсивности обмена веществ в динамике постэмбрионального развития. Показано, что на 21-е сутки жизни у самцов, подвергшихся внутриутробному стрессу, объем потребляемого кислорода, выдыхаемого углекислого газа и уровень тепловыделения были больше, чем у контрольных особей (на 52,25, 31,44 и 47,22% соответственно; рис. 15-17). Сходные, но менее выраженные отличия были обнаружены у самок крыс данных групп (превышение контрольных значений на 18,99, 18,72 и 18,18% соответственно; рис. 18-20). Однако указанные различия не достигали уровня статистической значимости. Анализируемые индексы у пренатально стрессированных крыс обоих полов на 30-е и 60-е сутки жизни практически не отличались от соответствующих параметров в контрольных группах.

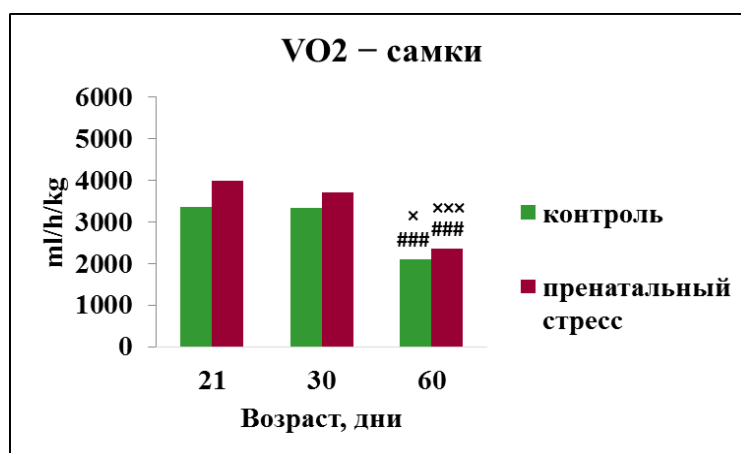


Рисунок 18. Объем поглощаемого кислорода у интактных и пренатально стрессированных самок крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни (мл/ч/кг, Ме). Здесь и на рисунках 4-5: ^x $p < 0,05$ и ^{xxx} $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день; [#] $p < 0,05$ и ^{###} $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 30 дней.

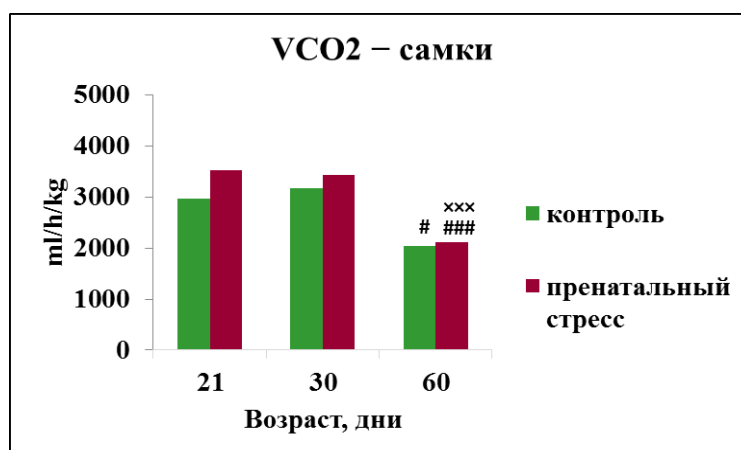


Рисунок 19. Объем выделяемого углекислого газа у интактных и пренатально стрессированных самок крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни (мл/ч/кг, Ме).

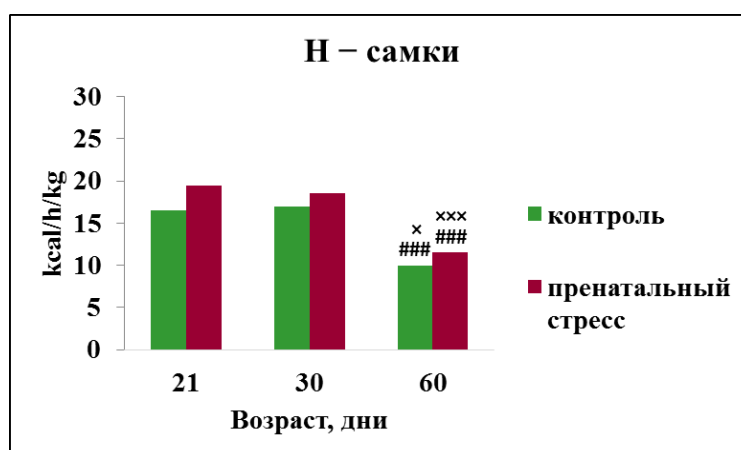


Рисунок 20. Уровень тепловыделения у интактных и пренатально стрессированных самок крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни (ккал/ч/кг, Ме).

На следующем этапе исследования были изучены возрастные особенности изменений метаболических параметров у крыс, подвергшихся внутриутробному стрессу.

У пренатально стрессированных самцов обнаружено прогрессивное, возраст-зависимое снижение показателей интенсивности обмена веществ. Объем потребляемого кислорода, выдыхаемого углекислого газа и уровень тепловыделения на 30-е сутки жизни были меньше, чем у 21-дневных особей (на 43,77, 30,13 и 41,51% соответственно; $p < 0,05$; рис. 15-17). Данные параметры снижались к 60-му дню постнатального онтогенеза и были значимо меньше, чем на 21-е и 30-сутки жизни: количество вдыхаемого кислорода – на 59,35 и 27,71% соответственно ($p < 0,001$; рис. 15); объем выдыхаемого углекислого газа – на 53,56% ($p < 0,05$) и 33,53% соответственно ($p < 0,001$; рис. 16); интенсивность выделения тепла – на 58,49 и 29,03% соответственно ($p < 0,001$; рис. 17).

В отличие от самцов крыс, после внутриутробного стресса у самок соответствующих групп показатели интенсивности метаболизма практически не отличались в возрасте 21 и 30 дней. Однако указанные параметры у 60-дневных самок снижались и были меньше, чем на 21-е и 30-е сутки постнатального онтогенеза: объем потребляемого кислорода – на 40,82 и 36,28% соответственно ($p < 0,001$; рис. 18); количество выдыхаемого углекислого газа – на 39,96 и 38,22% ($p < 0,001$; рис. 19) соответственно; уровень тепловыделения – на 41,03 и 37,84% соответственно ($p < 0,001$; рис. 20).

Статистически значимых половых различий данных показателей между группами самцов и самок, подвергнутых внутриутробной стрессорной нагрузке, в изученные периоды постэмбрионального развития не выявлено.

Таким образом, анализируемые параметры интенсивности метаболизма – объемы потребления кислорода, выдыхания углекислого газа и уровень тепловыделения – у интактных крыс практически не отличаются в подсосном (21-е сутки) и инфантильном возрасте (30-е сутки), но выражено снижаются в ювенильном периоде развития (60-е сутки).

Внутриутробный стресс на модели плавания материнских особей в холодной воде оказывает влияние на время появления возраст-зависимых колебаний метаболических параметров у самцов крыс. У этих животных показатели интенсивности обменных процессов снижаются в более ранние сроки, чем у контрольных особей – в инфантильном периоде (по сравнению с 21-дневными крысами), достигая наименьших значений к 60-м суткам постнатального онтогенеза.

У самок, подвергнутых пренатальному стрессу, изменения изученных метаболических параметров в разные периоды жизни были аналогичны таковым у интактных животных.

Таблица 4. Расчётные показатели объема поглощаемого кислорода (VO_2 , мл/ч/кг), выдыхаемого углекислого газа (VCO_2 , мл/ч/кг) и выделения тепла в единицу времени (Н, ккал/ч/кг) с учётом массы тела крысы (Me (Q_1 ; Q_3))

Экспериментальные условия	Возраст, дни	VO_2	VCO_2	Н
Потомство интактных крыс (самки), $n=8$	21	3348,50 (2709,00; 3895,00)	2970,00 (2345,50; 3513,50)	16,50 (13,50; 19,00)
	30	3344,50 (2993,00; 3690,50)	3176,00 (2726,50; 3539,00)	17,00 (14,50; 18,50)
	60	2099,00 (1947,00; 2143,00)^{x###}	2046,00 (1868,00; 2386,00)[#]	10,00 (10,00; 11,00)^{x###}
Потомство интактных крыс (самцы), $n=8$	21	3625,50 (3119,50; 5457,00)	3341,00 (2925,50; 4813,00)	18,00 (15,50; 27,00)
	30	3387,50 (2877,00; 3692,50)	3215,50 (2563,50; 3691,50)	17,00 (14,00; 18,50)
	60	2130,00 (2024,50; 2264,00)^x	2029,00 (1911,50; 2193,50)^x	11,00 (10,00; 11,50)^x
Потомство, подвергнутое пренатальному стрессу (самки), $n=8$	21	3984,50 (3588,00; 5109,00)	3526,00 (2986,50; 4374,00)	19,50 (17,50; 24,50)
	30	3700,50 (3114,50; 4021,50)	3426,50 (3028,00; 3773,00)	18,50 (15,50; 19,50)
	60	2358,00 (2151,00; 2410,00)^{xxx###}	2117,00 (2035,00; 2196,50)^{xxx###}	11,50 (10,50; 12,00)^{xxx###}
Потомство, подвергнутое пренатальному стрессу (самцы), $n=8$	21	5519,00 (4716,50; 5927,50)	4391,50 (3799,00; 5004,00)	26,50 (22,50; 29,00)
	30	3103,50 (2664,50; 3240,00)^x	3068,50 (2670,00; 3361,00)^x	15,50 (13,50; 16,50)^x
	60	2243,50 (2065,00; 2319,50)^{xxx###}	2039,50 (1964,50; 2085,50)^{x###}	11,00 (10,50; 11,00)^{xxx###}

Примечание. ^x $p < 0,05$ и ^{xxx} $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день; [#] $p < 0,05$ и ^{###} $p < 0,001$ по сравнению с показателями крыс 30 дней; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

4.4. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ У КРЫС В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

В данном разделе изложены результаты твердофазного иммуноферментного анализа концентрации цитокинов в сыворотке крови у самцов и самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробной стрессорной нагрузки на модели принудительного плавания материнских особей в холодной воде (Субботина А.Ю. и др., 2022). Определяли содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Числовые показатели представлены в таблицах 5-6.

На первом этапе работы проведена оценка уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови потомства крыс (табл. 5).

Возраст-зависимые изменения концентрации ИЛ-6 в периферической крови у самцов крыс интактных групп не были статистически значимы (рис. 21). В отличие от них, у самок на 30-й день жизни содержание этого цитокина было на 84,3% меньше, чем на 21-е сутки постнатального онтогенеза ($p < 0,05$, рис. 22). При этом у контрольных особей на 21-й день жизни обнаружены половые различия анализируемого параметра: уровень ИЛ-6 в крови у самок был в 3,3 раза выше, чем у самцов ($p < 0,05$; рис. 21, 22).

Статистически значимые изменения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у внутриутробно стрессированных самок и самцов при сравнении с интактными особями не наблюдались.

Достоверных возрастных колебаний содержания ИЛ-6 у пренатально стрессированных самцов крыс не выявлено. Однако у самок, подвергнутых внутриутробному стрессорному воздействию, концентрация данного провоспалительного цитокина на 60-й день постнатального онтогенеза была на 111,1% ($p < 0,01$, рис. 22) больше, чем на 21-й день развития.

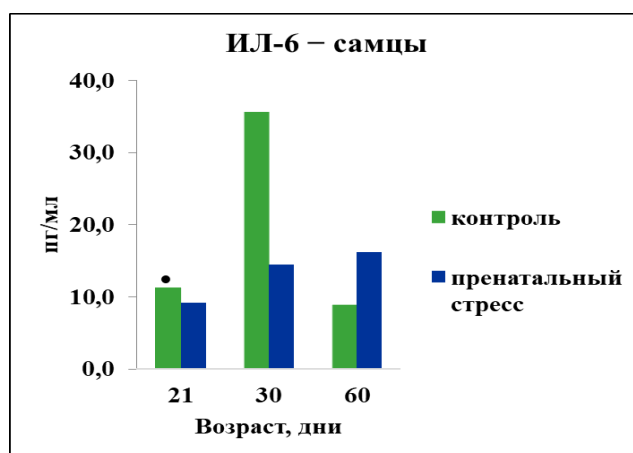


Рисунок 21. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у интактных и пренатально стрессированных самцов на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни (пг/мл, Ме). * $p < 0,05$ по сравнению с самками (рис. 22).

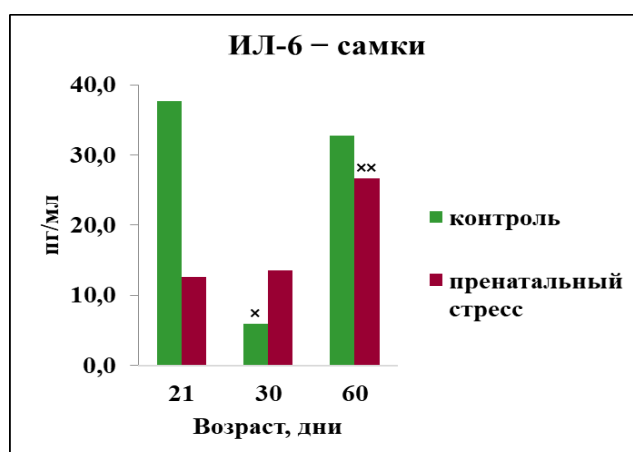


Рисунок 22. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у интактных и пренатально стрессированных самок на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни (пг/мл, Ме). ^x $p < 0,05$ и ^{xx} $p < 0,01$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день.

В последующем проанализирован характер изменений концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в периферической крови у особей после пренатального стресса в сравнении с интактными крысами (табл. 6).

У самцов интактной группы содержание ИЛ-4 в крови на 60-е сутки развития было меньше по сравнению с таковым у 21- и 30-дневных крыс: на 84,9% ($p < 0,01$) и 78,8% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 23). У контрольных самок на 30-е и 60-е сутки жизни концентрация ИЛ-4 была меньше, чем у 21-дневных особей (на 55,4 и 80,1% соответственно, $p < 0,01$, рис. 24).

При изучении характера влияния внутриутробного стресса на уровень ИЛ-4 в крови крыс разного пола и возраста получены следующие результаты.

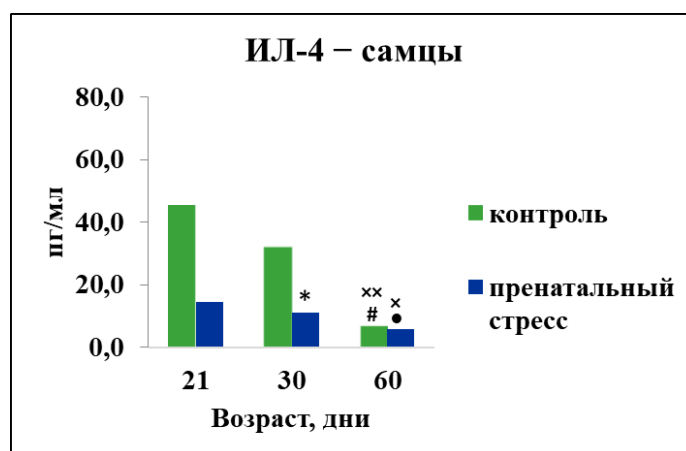


Рисунок 23. Концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови у интактных и пренатально стрессированных самцов на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни (пг/мл, Ме). Здесь и на рисунке 10: * $p < 0,05$ по сравнению с группой интактных особей; ^x $p < 0,05$ и ^{xx} $p < 0,01$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день; [#] $p < 0,05$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 30 дней; ^{*} $p < 0,05$ по сравнению с самками (рис. 24).

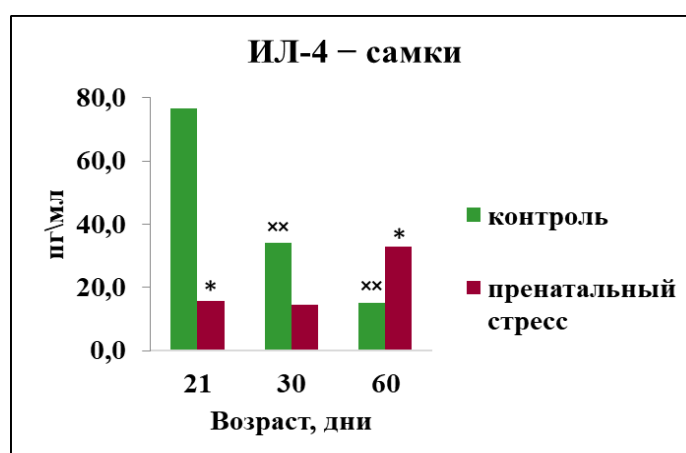


Рисунок 24. Концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови у интактных и пренатально стрессированных самок на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни (пг/мл, Ме).

Выявлено, что внутриутробная стрессорная нагрузка на модели принудительного плавания материнских особей в холодной воде приводит к существенному снижению концентрации ИЛ-4 в крови у 30-дневных самцов: на 65,0% ($p < 0,05$, рис. 23) по сравнению с интактными особями. В указанных условиях у самок содержание цитокина ИЛ-4 значительно уменьшается на

21-й день жизни (на 79,6%, $p < 0,05$), но возрастает к 60-м сутками постнатального онтогенеза по сравнению с соответствующими значениями в группе контрольных животных (на 115,5%, $p < 0,05$; рис. 24).

После внутриутробного стрессорного воздействия возраст-зависимые колебания уровня ИЛ-4 в сыворотке периферической крови выявлены только у самцов. При этом содержание данного противовоспалительного цитокина у животных на 60-е сутки постнатального онтогенеза было на 60,4% меньше ($p < 0,05$, рис. 23), чем у 21-дневных особей.

Половые различия концентрации ИЛ-4 в крови после пренатального стресса обнаружены на 60-е сутки жизни: данный показатель у самок был в 5,7 раз больше, чем у самцов ($p < 0,05$; рис. 23, 24).

Таким образом, пренатальный стресс на модели плавания материнских особей в холодной воде не влияет на уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6, но сопровождается специфическими изменениями концентрации противовоспалительного ИЛ-4 у потомства. После стрессорного воздействия содержание ИЛ-4 в крови на ранних сроках постнатального онтогенеза как у самцов (инфантильный период – 30-е сутки), так и у самок (подсосный возраст – 21-е сутки) было меньше, чем у интактных животных. В отличие от самцов, у пренатально стрессированных самок в ювенильный период – на 60-е сутки – выявлен значимый рост уровня ИЛ-4 по сравнению с контролем.

Постепенное снижение концентрации противовоспалительного ИЛ-4 в крови – от наибольших значений в подсосном возрасте (21-й день) до минимального уровня в ювенильный период (60-й день) – обнаружено как у интактных, так и у пренатально стрессированных самцов крыс. Аналогичные возраст-зависимые изменения содержания этого цитокина у самок выявлены только в контроле, но не после внутриутробного стресса. У самок животных, подвергнутых пренатальному стрессу, уровень провоспалительного ИЛ-6 на 60-е сутки жизни превышал значения в более ранние возрастные периоды.

Половые особенности анализируемых показателей, проявляющиеся в более высокой концентрации цитокинов в крови у самок по сравнению с

таковой у самцов, в различных экспериментальных группах наблюдаются на разных сроках постнатального онтогенеза: ИЛ-6 – в контроле, на 21-е сутки жизни; ИЛ-4 – после пренатального стресса, на 60-е сутки жизни.

Таблица 5. Концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови у интактных и пренатально стрессированных самцов и самок крыс (пг/мл, Me (Q1;Q3))

Группа, №	Экспериментальные условия	Пол	Возраст, дни	ИЛ-6
1	Интактная группа	Самцы	21-е	11,37 (10,06; 27,56)[•]
2			30-е	35,49 (35,44; 39,37)
3			60-е	8,98 (8,31; 10,93)
4	Пренатальный стресс	Самцы	21-е	9,19 (8,31; 15,71)
5			30-е	14,44 (9,18; 24,06)
6			60-е	16,19 (4,81; 24,06)
7	Интактная группа	Самки	21-е	37,62 (28,51; 41,31)
8			30-е	5,92 (4,81; 6,55)^x
9			60-е	32,81 (3,93; 108,94)
10	Пренатальный стресс	Самки	21-е	12,64 (7,85; 13,59)
11			30-е	13,56 (3,94; 20,56)
12			60-е	26,69 (15,31; 36,31)^{xx}

Примечание. Здесь и в таблице 6: ^x $p < 0,05$, ^{xx} $p < 0,01$ по сравнению с показателями крыс в возрасте 21 день; [•] $p < 0,05$ по сравнению с самками. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 6. Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови у интактных и пренатально стрессированных самцов и самок крыс (пг/мл, Ме (Q1;Q3))

Группа, №	Экспериментальные условия	Пол	Возраст, дни	ИЛ-4
1	Интактная группа	Самцы	21-е	45,00 (34,85; 123,82)
2			30-е	31,96 (24,03; 48,15)
3			60-е	6,78 (3,40; 18,19)^{xx, #}
4	Пренатальный стресс	Самцы	21-е	14,56 (11,18; 33,76)
5			30-е	11,18 (9,15; 17,26)[*]
6			60-е	5,76 (2,38; 12,52)^{x, •}
7	Интактная группа	Самки	21-е	76,63 (54,45; 108,94)
8			30-е	34,18 (15,91; 39,16)^{xx}
9			60-е	15,23 (10,50; 22,00)^{xx}
10	Пренатальный стресс	Самки	21-е	15,61 (8,82; 34,18)[*]
11			30-е	14,56 (9,82; 26,06)
12			60-е	32,82 (16,59; 40,26)[*]

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; # $p < 0,05$, по сравнению с показателями крыс в возрасте 30-и дней. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

4.5. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОВЕДЕНИЯ, УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ И ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛИЗМА ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ У КРЫС В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

В данном разделе представлены результаты корреляционного анализа внутригрупповых связей между изученными физиологическими параметрами у животных в разные периоды после внутриутробной стрессорной нагрузки на модели принудительного плавания. Оценку проводили на 21-е, 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза. Интактные особи, не подвергнутые пренатальному стрессорному воздействию, служили контролем.

У крыс разных экспериментальных групп корреляционные матрицы были сгенерированы с использованием следующих числовых данных: концентрация цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-4, ИЛ-6), показатели метаболизма (VO_2 , VCO_2 , Н), индекс активности (ИА), общее время нахождения в закрытых и открытых рукавах (Т-ЗакРук и Т-ОткРук соответственно), число заходов в закрытые и открытые рукава (N-ЗакРук и N-ОткРук соответственно), количество свешиваний с открытых рукавов (N-Свеш), число вертикальных стоек (N-ВертСт).

Отрицательные (обратные) и положительные (прямые) корреляционные связи между указанными показателями оценивали с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Результаты корреляционного анализа представлены в таблицах 7-18.

Описание корреляционных связей между параметрами метаболизма не приводится, так как показатель интенсивности тепловыделения (Н) является показателем, рассчитываемый на основе результатов определения объемов выделения углекислого газа (VCO_2) и поглощения кислорода (VO_2).

Графические изображения корреляционных зависимостей между анализируемыми физиологическими показателями у самцов и самок крыс разных экспериментальных групп представлено на рисунках 25-26.

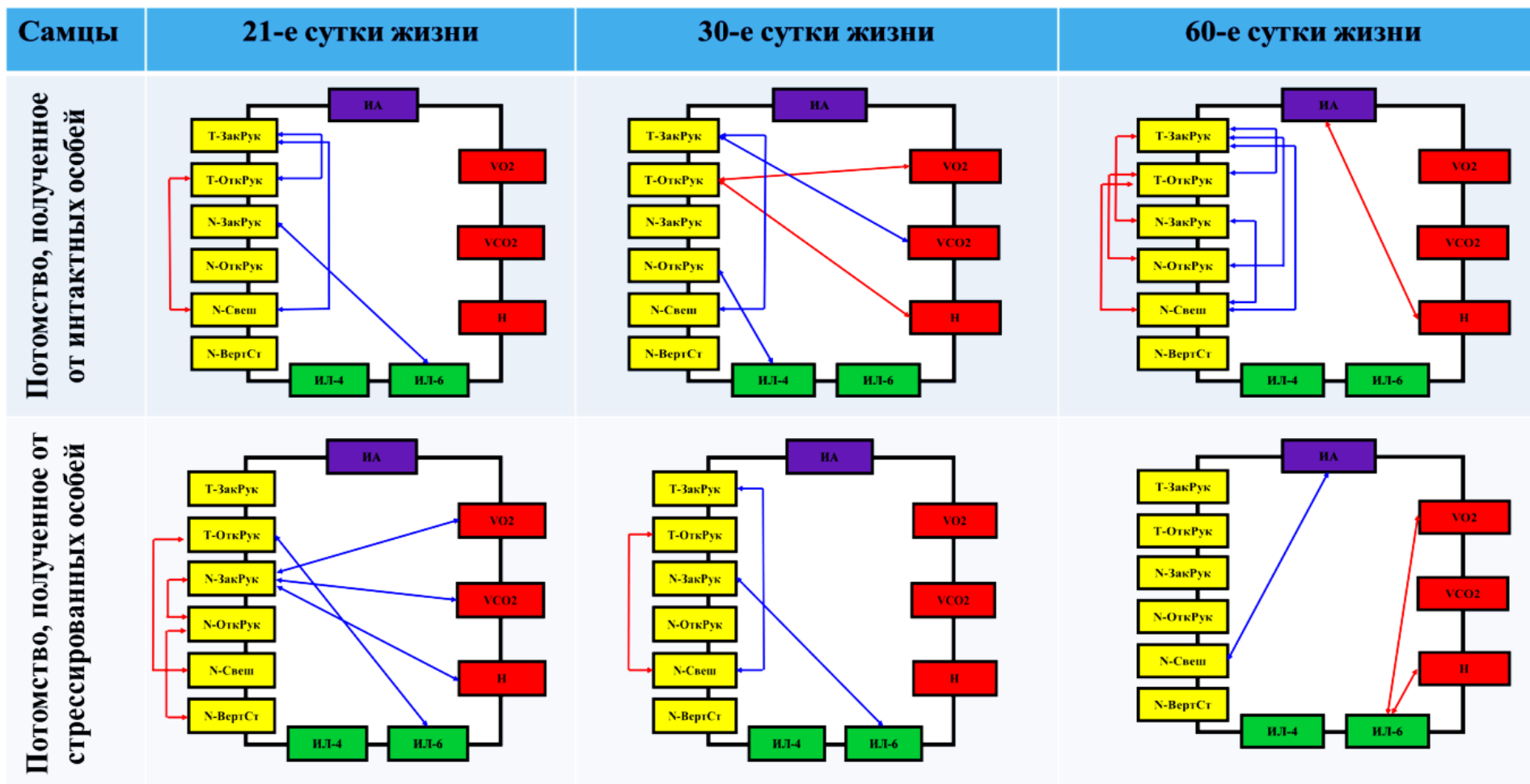


Рисунок 25. Корреляционные связи концентрации цитокинов в крови (ИЛ-4, ИЛ-6), показателей метаболизма (VO_2 , VCO_2 , H), индекса активности (ИА) в открытом поле, общего времени нахождения в закрытых и открытых рукавах лабиринта (Т-ЗакРук и Т-ОткРук), количества заходов в закрытые и открытые рукава (N-ЗакРук и N-ОткРук), числа вертикальных стоек (N-ВертСт) и свешиваний с открытых рукавов (N-Свеш) у самцов контрольной группы, а также у животных, подвергнутых внутриутробной стрессорной нагрузке. Здесь и на рис. 26: красные стрелки – положительные корреляции, синие стрелки – отрицательные корреляции.

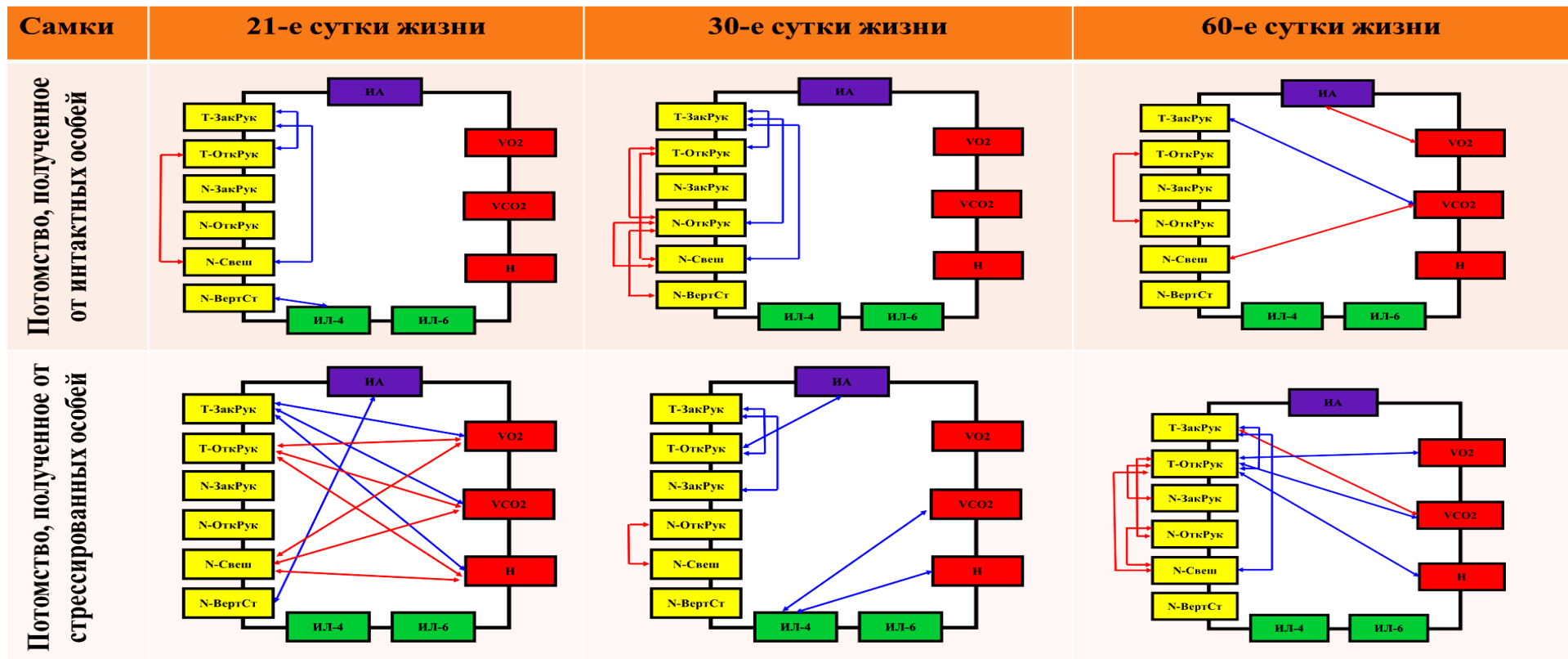


Рисунок 26. Корреляционные связи концентрации цитокинов в крови (ИЛ-4, ИЛ-6), показателей метаболизма (VO_2 , VCO_2 , H), индекса активности (ИА) в открытом поле, общего времени нахождения в закрытых и открытых рукавах лабиринта (Т-ЗакРук и Т-ОткРук), количества заходов в закрытые и открытые рукава (N-ЗакРук и N-ОткРук), числа вертикальных стоек (N-ВертСт) и свешиваний с открытых рукавов (N-Свеш) у самок контрольной группы, а также у животных, подвергнутых внутриутробной стрессорной нагрузке.

На первом этапе работы проанализированы корреляционные связи между изученными показателями у крыс, не подвергнутых пренатальному стрессорному воздействию.

У интактных самцов крыс на 21-й день постнатального онтогенеза обнаружены прямые корреляционные связи между временем нахождения в открытых рукавах лабиринта и числом свешиваний ($r=0,83$). Содержание цитокина ИЛ-6 в крови отрицательно коррелировало с количеством заходов в закрытые рукава ($r=-0,97$), временем пребывания в закрытых и открытых рукавах ($r=-0,88$). Обратные корреляции выявлены также между временем нахождения в закрытых рукавах и числом свешиваний ($r=-0,76$, табл. 7).

С увеличением возраста самцов, а именно к 30-му дню жизни, наблюдались отрицательные корреляции между: концентрацией цитокина ИЛ-4 и числом заходов в открытые рукава ($r=-0,91$); временем нахождения в закрытых рукавах и объемом выделения углекислого газа ($r=-0,71$); временем пребывания в закрытых рукавах лабиринта и количеством свешиваний ($r=-0,78$). В этот возрастной период выявлены положительные корреляционные связи между временем нахождения в открытых рукавах и метаболическими параметрами – объемом потребления кислорода и уровнем тепловыделения ($r=0,71$ и $r=0,74$ соответственно; табл. 9).

У самцов к 60-му дню жизни индекс активности в тесте «открытое поле» коррелировал положительно с уровнем тепловыделения ($r=0,78$). Время нахождения в открытых рукавах лабиринта было связано прямой корреляционной зависимостью с количеством заходов в открытые рукава ($r=0,87$) и числом свешиваний ($r=0,71$). Кроме того, выявлены положительные взаимосвязи между временем пребывания и количеством заходов в закрытые рукава ($r=0,74$). Наблюдались отрицательные взаимосвязи между показателями времени нахождения в закрытых и открытых рукавах лабиринта ($r=-0,93$). Время пребывания в закрытых рукавах коррелировало отрицательно с количеством заходов в открытые рукава ($r=-0,95$) и числом свешиваний ($r=-0,81$, табл. 11).

При анализе взаимосвязей между изучаемыми показателями у самок, полученных от интактных особей, на 21-е сутки жизни были обнаружены отрицательные корреляции между: числом вертикальных стоек и уровнем цитокина ИЛ-4 ($r=-0,83$); временем нахождения в закрытых и открытых рукавах лабиринта ($r=-0,97$); временем пребывания в закрытых рукавах и количеством свешиваний ($r=-0,83$). Найдена прямая взаимосвязь между временем нахождения в открытых рукавах лабиринта и числом свешиваний ($r=0,91$; табл. 8).

К 30-му дню жизни у самок наблюдались отрицательные корреляции между: временем нахождения в закрытых и открытых рукавах лабиринта ($r=-0,97$); временем пребывания в закрытых рукавах и количеством заходов в открытые рукава ($r=-0,73$); временем нахождения в закрытых рукавах и количеством свешиваний ($r=-0,90$). В этот возрастной период выявлены положительные корреляционные связи между временем нахождения и количеством заходов в открытые рукава лабиринта ($r=0,82$, табл. 10).

В последующий возрастной период – к 60-му дню жизни – у самок выявлены положительные корреляции между: индексом активности в открытом поле и объемом потребления кислорода ($r=0,81$); числом свешиваний с открытых рукавов лабиринта и объемом выделения углекислого газа ($r=0,82$); временем пребывания и количеством заходов в открытые рукава ($r=0,98$). Время нахождения в закрытых рукавах лабиринта коррелировало отрицательно с объемом выделения углекислого газа ($r=0,82$, табл. 12).

На втором этапе работы были проанализированы корреляционные связи между изученными показателями у крыс после пренатального стресса.

У внутриутробно стрессированных самцов крыс на 21-й день постнатального онтогенеза выявлены следующие корреляционные связи: прямые – между временем нахождения в открытых рукавах лабиринта и числом свешиваний ($r=0,83$); показателями числа заходов в закрытые и

открытые рукава ($r=0,83$); количеством заходов в открытые рукава и вертикальных стоек ($r=0,88$). Обнаружены обратные взаимосвязи между числом заходов в закрытые рукава лабиринта и параметрами метаболизма: объемом потребления кислорода ($r=-0,80$), выделения углекислого газа ($r=-0,80$) и уровнем тепловыделения ($r=-0,80$). Время пребывания в открытых рукавах лабиринта коррелировало отрицательно с содержанием цитокина ИЛ-6 в крови ($r=-0,90$, табл. 13).

К 30-му дню жизни у самцов наблюдались отрицательные корреляции между: временем нахождения в закрытых рукавах и числом свешиваний ($r=-0,86$), количеством заходов в закрытые рукава лабиринта и содержанием цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови ($r=-0,88$). Найдена прямая взаимосвязь между временем пребывания в открытых рукавах лабиринта и числом свешиваний ($r=0,86$, табл. 15).

У самцов к 60-му дню жизни положительные корреляционные связи выявлены между концентрацией цитокина ИЛ-6 в крови и показателями метаболизма: объемом потребления кислорода ($r=0,89$) и уровнем тепловыделения ($r=0,83$). Отрицательная взаимосвязь наблюдалась между индексом активности в тесте «открытое поле» и числом свешиваний с открытыми рукавами лабиринта ($r=-0,72$, табл. 17).

При анализе взаимосвязей между изучаемыми показателями у внутриутробно стрессированных самок получены следующие результаты. На 21-е сутки жизни обнаружены отрицательные корреляционные связи между индексом активности в открытом поле и числом вертикальных стоек в приподнятом крестообразном лабиринте ($r=-0,71$), а также между временем нахождения в закрытых рукавах и показателями метаболизма: объемами потребления кислорода ($r=-0,78$), выделения углекислого газа ($r=-0,76$) и уровнем тепловыделения ($r=-0,77$). Время пребывания в открытых рукавах лабиринта было связано прямой корреляционной зависимостью с объемами потребления кислорода ($r=0,95$) и выделения углекислого газа ($r=0,92$), а

также с уровнем тепловыделения ($r=0,94$). Положительная корреляционная взаимосвязь наблюдалась между числом свешиваний в лабиринте и параметрами метаболизма: объемами выделения углекислого газа ($r=0,92$), потребления кислорода ($r=0,85$) и интенсивностью теплообмена ($r=0,89$, табл. 14).

В последующий возрастной период – к 30-му дню жизни – у самок были обнаружены обратные корреляционные взаимосвязи между индексом активности в тесте «открытое поле» и временем нахождения в открытых рукавах лабиринта ($r=-0,70$). Время пребывания в закрытых рукавах коррелировало отрицательно с числом заходов в эти рукава ($r=-0,72$), а также с временем нахождения в открытых рукавах ($r=-0,71$). Выявлена обратная взаимосвязь между содержанием цитокина ИЛ-4 и параметрами метаболизма – объемом выдыхаемого углекислого газа ($r=-0,88$) и уровнем тепловыделения ($r=-0,78$). Прямая корреляционная связь наблюдалась между количеством заходов в открытые рукава лабиринта и числом свешиваний ($r=0,85$, табл. 16).

У пренатально стрессированных самок к 60-му дню жизни были обнаружены отрицательные корреляционные связи между: временем нахождения в открытых рукавах лабиринта и объемами потребления кислорода ($r=-0,83$), выдыхаемого углекислого газа ($r=-0,74$) и уровнем тепловыделения ($r=-0,83$). Время пребывания в закрытых рукавах коррелировало отрицательно с временем пребывания в открытых рукавах лабиринта ($r=-0,88$) и числом свешиваний ($r=-0,85$).

У самок крыс этой группы наблюдалась прямая корреляционная связь времени нахождения в открытых рукавах лабиринта с числом заходов в открытые ($r=0,75$) и закрытые рукава ($r=0,73$). Прямые взаимосвязи выявлены между следующими показателями: временем пребывания в открытых рукавах и числом свешиваний ($r=0,80$); числом заходов в закрытые и открытые рукава лабиринта ($r=0,84$); временем нахождения в закрытых рукавах и объемом выдыхаемого углекислого газа ($r=0,71$, табл. 18).

Следовательно, у потомства крыс, полученных от интактных особей, количество корреляционных связей между показателями поведения в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» возрастает по мере увеличения возраста: у самок – к 30-му дню, у самцов – к 60-му дню жизни.

Взаимосвязи между параметрами поведения и метаболизма в контроле у самцов обнаружены в инфантильном и ювенильном, а у самок – только в ювенильном периоде развития. В отличие от интактных особей, у пренатально стрессированных крыс корреляции между данными показателями выявлены в более раннем возрастном периоде – на 21-е сутки жизни. При этом у самцов наблюдались только обратные, а у самок – как обратные, так и прямые связи.

У самцов, подвергнутых внутриутробному стрессу, взаимосвязи между поведенческими и метаболическими показателями отсутствуют на 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза. Пренатальный стресс у самок в ювенильном периоде сопровождается изменением направленности и характера, а также ростом числа связей по сравнению с интактными особями. Существенно, что у пренатально стрессированных самок к 60-м суткам жизни выявлено уменьшение числа и изменение знака корреляций между изученными параметрами по сравнению с таковыми у 21-дневных крыс.

После внутриутробного стресса у самцов, в отличие от самок, выявлены взаимосвязи концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови: отрицательные – с показателями поведения в приподнятом крестообразном лабиринте (временем нахождения в открытых рукавах, числом заходов в закрытые рукава) на 21-е и 30-е сутки; положительные – с параметрами метаболизма (VO_2 , H) на 60-е сутки жизни. У пренатально стрессированных самок в инфантильном периоде (30-е сутки) появляются отсутствующие в контроле отрицательные корреляции содержания противовоспалительного ИЛ-4 в крови с показателями обменных процессов – уровнем тепловыделения и объемом выдыхаемого углекислого газа.

Примечание к таблицам 7-18:

- ИА – индекс активности в тесте «открытое поле»;
- Т-ЗакРук – общее время нахождения в закрытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта;
- Т-ОткРук – общее время нахождения в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта;
- N-ЗакРук – количество заходов в закрытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта;
- N-ОткРук – количество заходов в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта;
- N-Свеш – число свешиваний с открытых рукавов приподнятого крестообразного лабиринта;
- N-ВертСт – количество вертикальных стоек в приподнятом крестообразном лабиринте;
- VO_2 – объем потребляемого кислорода;
- VCO_2 – объем выдыхаемого углекислого газа;
- Н – интенсивность тепловыделения;
- ИЛ-4 – концентрация интерлейкина-4 в сыворотке периферической крови;
- ИЛ-6 – концентрация интерлейкина-6 в сыворотке периферической крови.

Красным цветом в таблицах выделены достоверные корреляционные связи при $p < 0,05$.

Таблица 7. Корреляционная матрица физиологических показателей на 21-е сутки постнатального онтогенеза у самцов крыс, полученных от интактных материнских особей

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	-0,059881	0,131739	0,290212	0,424595	-0,179644	-0,227273	0,431145	0,514979	0,493939	0,414431	-0,700000
Т-ЗакРук	-0,059881	1,000000	-0,880952	-0,036827	-0,188982	-0,761905	0,054056	0,238095	0,214286	0,290957	-0,071429	-0,100000
Т-ОткРук	0,131739	-0,880952	1,000000	-0,196411	0,201581	0,833333	-0,252262	-0,047619	-0,119048	-0,133355	0,464286	0,300000
Н-ЗакРук	0,290212	-0,036827	-0,196411	1,000000	0,506664	-0,417374	0,587181	0,454201	0,417374	0,481288	-0,145479	-0,974679
Н-ОткРук	0,424595	-0,188982	0,201581	0,506664	1,000000	0,201581	0,715097	0,088192	0,151186	0,083395	0,566947	-0,790569
Н-Свеш	-0,179644	-0,761905	0,833333	-0,417374	0,201581	1,000000	-0,180187	-0,404762	-0,285714	-0,472805	0,392857	0,500000
Н-ВергСт	-0,227273	0,054056	-0,252262	0,587181	0,715097	-0,180187	1,000000	-0,126131	-0,252262	-0,155970	0,036037	-0,600000
VO2	0,431145	0,238095	-0,047619	0,454201	0,088192	-0,404762	-0,126131	1,000000	0,857143	0,981981	0,464286	-0,600000
VCO2	0,514979	0,214286	-0,119048	0,417374	0,151186	-0,285714	-0,252262	0,857143	1,000000	0,897118	0,178571	-0,600000
Н	0,493939	0,290957	-0,133355	0,481288	0,083395	-0,472805	-0,155970	0,981981	0,897118	1,000000	0,363696	-0,666886
ИЛ-4	0,414431	-0,071429	0,464286	-0,145479	0,566947	0,392857	0,036037	0,464286	0,178571	0,363696	1,000000	-0,400000
ИЛ-6	-0,700000	-0,100000	0,300000	-0,974679	-0,790569	0,500000	-0,600000	-0,600000	-0,600000	-0,666886	-0,400000	1,000000

Таблица 8. Корреляционная матрица физиологических показателей на 21-е сутки постнатального онтогенеза у самок крыс, полученных от интактных материнских особей

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	-0,108442	-0,048196	-0,109863	-0,331354	-0,092026	0,164634	0,168687	0,240981	0,206064	-0,088273	0,735612
Т-ЗакРук	-0,108442	1,000000	-0,976190	0,676823	0,148250	-0,836502	0,602453	0,095238	0,047619	0,071858	-0,428571	-0,371429
Т-ОткРук	-0,048196	-0,976190	1,000000	-0,676823	-0,111187	0,909241	-0,662699	-0,238095	-0,190476	-0,215573	0,485714	0,200000
Н-ЗакРук	-0,109863	0,676823	-0,676823	1,000000	-0,364438	-0,702247	-0,025850	-0,025540	-0,025540	-0,025694	-0,033806	-0,507093
Н-ОткРук	-0,331354	0,148250	-0,111187	-0,364438	1,000000	0,056614	0,550172	0,185312	0,123542	0,155354	-0,794461	-0,088273
Н-Свеш	-0,092026	-0,836502	0,909241	-0,702247	0,056614	1,000000	-0,570563	-0,290957	-0,218218	-0,256117	0,347863	0,057977
Н-ВергСт	0,164634	0,602453	-0,662699	-0,025850	0,550172	-0,570563	1,000000	0,433766	0,313276	0,375764	-0,828571	0,142857
VO2	0,168687	0,095238	-0,238095	-0,025540	0,185312	-0,290957	0,433766	1,000000	0,976190	0,994030	-0,428571	-0,257143
VCO2	0,240981	0,047619	-0,190476	-0,025540	0,123542	-0,218218	0,313276	0,976190	1,000000	0,994030	-0,428571	-0,257143
Н	0,206064	0,071858	-0,215573	-0,025694	0,155354	-0,256117	0,375764	0,994030	0,994030	1,000000	-0,428571	-0,257143
ИЛ-4	-0,088273	-0,428571	0,485714	-0,033806	-0,794461	0,347863	-0,828571	-0,428571	-0,428571	-0,428571	1,000000	0,142857
ИЛ-6	0,735612	-0,371429	0,200000	-0,507093	-0,088273	0,057977	0,142857	-0,257143	-0,257143	-0,257143	0,142857	1,000000

Таблица 9. Корреляционная матрица физиологических показателей на 30-е сутки постнатального онтогенеза у самцов крыс, полученных от интактных материнских особей

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	-0,107786	-0,215573	-0,05036	0,030874	-0,121214	0,45783	-0,191620	0,011976	-0,204819	-0,252262	-0,50000
Т-ЗакРук	-0,107786	1,000000	-0,500000	0,20025	-0,368271	-0,783189	-0,59881	-0,642857	-0,714286	-0,586837	0,720750	-0,50000
Т-ОткРук	-0,215573	-0,500000	1,000000	-0,55069	0,294617	0,662699	-0,28743	0,714286	0,595238	0,742528	-0,486506	0,50000
Н-ЗакРук	-0,050363	0,200250	-0,550689	1,000000	-0,051623	-0,532029	0,27700	-0,050063	-0,200250	-0,075545	0,320983	-1,00000
Н-ОткРук	0,030874	-0,368271	0,294617	-0,05162	1,000000	0,478344	0,22229	0,233239	0,159584	0,172892	-0,908295	0,50000
Н-Свеш	-0,121214	-0,783189	0,662699	-0,53203	0,478344	1,000000	0,16970	0,602453	0,674748	0,551525	-0,633054	0,50000
Н-ВергСт	0,457831	-0,598813	-0,287430	0,27700	0,222290	0,169700	1,000000	0,203596	0,395217	0,132530	-0,363636	-1,00000
VO2	-0,191620	-0,642857	0,714286	-0,05006	0,233239	0,602453	0,20360	1,000000	0,928571	0,994030	-0,306319	-0,50000
VCO2	0,011976	-0,714286	0,595238	-0,20025	0,159584	0,674748	0,39522	0,928571	1,000000	0,910196	-0,360375	-0,50000
Н	-0,204819	-0,586837	0,742528	-0,07554	0,172892	0,551525	0,13253	0,994030	0,910196	1,000000	-0,236364	-0,50000
ИЛ-4	-0,252262	0,720750	-0,486506	0,32098	-0,908295	-0,633054	-0,36364	-0,306319	-0,360375	-0,236364	1,000000	-0,50000
ИЛ-6	-0,500000	-0,500000	0,500000	-1,00000	0,500000	0,500000	-1,00000	-0,500000	-0,500000	-0,500000	-0,500000	1,000000

Таблица 10. Корреляционная матрица физиологических показателей на 30-е сутки постнатального онтогенеза у самок крыс, полученных от интактных материнских особей

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	-0,155691	0,179644	0,140254	0,382833	0,290914	0,269984	0,614458	0,467074	0,533343	0,15455	-0,50000
Т-ЗакРук	-0,155691	1,000000	-0,976190	-0,206095	-0,736543	-0,903680	-0,341565	-0,011976	0,047619	0,012049	-0,63066	0,50000
Т-ОткРук	0,179644	-0,976190	1,000000	0,254588	0,822473	0,939827	0,487950	0,143715	0,119048	0,144589	0,50452	-0,50000
Н-ЗакРук	0,140254	-0,206095	0,254588	1,000000	0,462536	0,411051	0,633553	-0,256117	-0,169725	-0,202458	-0,33946	-0,86603
Н-ОткРук	0,382833	-0,736543	0,822473	0,462536	1,000000	0,857292	0,805047	0,216115	0,306893	0,285764	0,33029	-0,50000
Н-Свеш	0,290914	-0,903680	0,939827	0,411051	0,857292	1,000000	0,654371	0,127275	0,096393	0,134146	0,44545	-0,50000
Н-ВергСт	0,269984	-0,341565	0,487950	0,633553	0,805047	0,654371	1,000000	0,184080	0,292770	0,271626	-0,07480	-0,50000
VO2	0,614458	-0,011976	0,143715	-0,256117	0,216115	0,127275	0,184080	1,000000	0,934148	0,975775	-0,19821	1,00000
VCO2	0,467074	0,047619	0,119048	-0,169725	0,306893	0,096393	0,292770	0,934148	1,000000	0,988024	-0,34236	1,00000
Н	0,533343	0,012049	0,144589	-0,202458	0,285764	0,134146	0,271626	0,975775	0,988024	1,000000	-0,27524	1,00000
ИЛ-4	0,154545	-0,630656	0,504525	-0,339464	0,330289	0,445455	-0,074796	-0,198206	-0,342356	-0,275241	1,000000	-1,00000
ИЛ-6	-0,500000	0,500000	-0,500000	-0,866025	-0,500000	-0,500000	-0,500000	1,000000	1,000000	1,000000	-1,000000	1,000000

Таблица 11. Корреляционная матрица физиологических показателей на 60-е сутки постнатального онтогенеза у самцов крыс, полученных от интактных материнских особей

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	0,143715	-0,179644	0,381825	-0,062954	0,139396	0,403614	0,694623	0,694623	0,784190	-0,73786	0,50000
Т-ЗакРук	0,143715	1,000000	-0,928571	0,747042	-0,951190	-0,819337	-0,467074	0,023810	0,023810	0,135033	-0,40000	0,50000
Т-ОткРук	-0,179644	-0,928571	1,000000	-0,843435	0,876096	0,710895	0,395217	-0,047619	-0,047619	-0,196411	0,20000	-0,50000
Н-ЗакРук	0,381825	0,747042	-0,843435	1,000000	-0,595366	-0,731707	-0,254550	0,373521	0,373521	0,540467	-0,31623	0,86603
Н-ОткРук	-0,062954	-0,951190	0,876096	-0,595366	1,000000	0,696705	0,516224	0,225282	0,225282	0,103245	0,40000	-0,50000
Н-Свеш	0,139396	-0,819337	0,710895	-0,731707	0,696705	1,000000	0,575768	-0,072294	-0,072294	-0,136670	-0,31623	0,50000
Н-ВергСт	0,403614	-0,467074	0,395217	-0,254550	0,516224	0,575768	1,000000	0,371264	0,371264	0,302561	0,40000	-0,50000
VO2	0,694623	0,023810	-0,047619	0,373521	0,225282	-0,072294	0,371264	1,000000	1,000000	0,969782	0,00000	0,50000
VCO2	0,694623	0,023810	-0,047619	0,373521	0,225282	-0,072294	0,371264	1,000000	1,000000	0,969782	0,00000	0,50000
Н	0,784190	0,135033	-0,196411	0,540467	0,103245	-0,136670	0,302561	0,969782	0,969782	1,000000	-0,31623	0,50000
ИЛ-4	-0,737865	-0,400000	0,200000	-0,316228	0,400000	-0,316228	0,400000	0,000000	0,000000	-0,316228	1,00000	-1,00000
ИЛ-6	0,500000	0,500000	-0,500000	0,866025	-0,500000	0,500000	-0,500000	0,500000	0,500000	0,500000	-1,00000	1,00000

Таблица 12. Корреляционная матрица физиологических показателей на 60-е сутки постнатального онтогенеза у самок крыс, полученных от интактных материнских особей

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	-0,73877	-0,115954	-0,036699	-0,147059	0,73877	-0,10811	0,810844	0,594619	0,698611	0,054545	1,00000
Т-ЗакРук	-0,738769	1,00000	-0,085714	-0,072739	0,000000	-1,00000	0,50000	-0,750000	-0,821429	-0,673633	-0,036037	-1,00000
Т-ОткРук	-0,115954	-0,08571	1,000000	0,202920	0,985611	0,08571	-0,08571	0,142857	0,600000	0,030359	0,231908	1,00000
Н-ЗакРук	-0,036699	-0,07274	0,202920	1,000000	0,308824	0,07274	0,07274	0,490990	0,490990	0,590717	-0,119271	-0,50000
Н-ОткРук	-0,147059	0,00000	0,985611	0,308824	1,000000	0,00000	-0,05798	0,173931	0,579771	0,092406	0,132353	0,86603
Н-Свеш	0,738769	-1,00000	0,085714	0,072739	0,000000	1,00000	-0,50000	0,750000	0,821429	0,673633	0,036037	1,00000
Н-ВергСт	-0,108112	0,50000	-0,085714	0,072739	-0,057977	-0,50000	1,00000	-0,035714	-0,250000	-0,130984	-0,108112	-1,00000
VO2	0,810844	-0,75000	0,142857	0,490990	0,173931	0,75000	-0,03571	1,000000	0,857143	0,954314	-0,162169	0,50000
VCO2	0,594619	-0,82143	0,600000	0,490990	0,579771	0,82143	-0,25000	0,857143	1,000000	0,767193	0,090094	1,00000
Н	0,698611	-0,67363	0,030359	0,590717	0,092406	0,67363	-0,13098	0,954314	0,767193	1,000000	-0,358746	0,50000
ИЛ-4	0,054545	-0,03604	0,231908	-0,119271	0,132353	0,03604	-0,10811	-0,162169	0,090094	-0,358746	1,000000	-0,50000
ИЛ-6	1,000000	-1,00000	1,000000	-0,500000	0,866025	1,00000	-1,00000	0,500000	1,000000	0,500000	-0,500000	1,00000

Таблица 13. Корреляционная матрица физиологических показателей на 21-е сутки постнатального онтогенеза у самцов крыс, полученных от материнских особей, подвергнутых стрессорному воздействию

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	-0,095810	0,419169	0,084337	0,198795	0,441793	0,078313	-0,143715	-0,143715	-0,143715	-0,594619	-0,666886
Т-ЗакРук	-0,095810	1,000000	-0,571429	0,275454	0,251502	-0,317168	0,107786	0,023810	0,023810	0,023810	0,107143	0,000000
Т-ОткРук	0,419169	-0,571429	1,000000	-0,311383	0,047905	0,829515	0,059881	-0,119048	-0,119048	-0,119048	-0,500000	-0,900000
Н-ЗакРук	0,084337	0,275454	-0,311383	1,000000	0,801205	0,245440	0,698795	-0,802410	-0,802410	-0,802410	-0,250000	0,500000
Н-ОткРук	0,198795	0,251502	0,047905	0,801205	1,000000	0,527697	0,879518	-0,562884	-0,562884	-0,562884	-0,178571	0,200000
Н-Свеш	0,441793	-0,317168	0,829515	0,245440	0,527697	1,000000	0,515425	-0,561143	-0,561143	-0,561143	-0,630062	-0,600000
Н-ВергСт	0,078313	0,107786	0,059881	0,698795	0,879518	0,515425	1,000000	-0,479051	-0,479051	-0,479051	0,054056	0,500000
VO2	-0,143715	0,023810	-0,119048	-0,802410	-0,562884	-0,561143	-0,479051	1,000000	1,000000	1,000000	0,571429	-0,100000
VCO2	-0,143715	0,023810	-0,119048	-0,802410	-0,562884	-0,561143	-0,479051	1,000000	1,000000	1,000000	0,571429	-0,100000
Н	-0,143715	0,023810	-0,119048	-0,802410	-0,562884	-0,561143	-0,479051	1,000000	1,000000	1,000000	0,571429	-0,100000
ИЛ-4	-0,594619	0,107143	-0,500000	-0,250000	-0,178571	-0,630062	0,054056	0,571429	0,571429	0,571429	1,000000	0,700000
ИЛ-6	-0,666886	0,000000	-0,900000	0,500000	0,200000	-0,600000	0,500000	-0,100000	-0,100000	-0,100000	0,700000	1,000000

Таблица 14. Корреляционная матрица физиологических показателей на 21-е сутки постнатального онтогенеза у самок крыс, полученных от материнских особей, подвергнутых стрессорному воздействию

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	-0,251502	-0,143715	0,704819	0,255827	0,445783	-0,715165	0,059881	0,191620	0,126506	0,714286	0,948683
Т-ЗакРук	-0,251502	1,000000	-0,619048	0,095810	0,286902	-0,658694	0,156638	-0,785714	-0,761905	-0,778457	-0,257143	-0,316228
Т-ОткРук	-0,143715	-0,619048	1,000000	-0,383240	-0,286902	0,790433	-0,349423	0,952381	0,928571	0,946125	0,085714	-0,632456
Н-ЗакРук	0,704819	0,095810	-0,383240	1,000000	0,780601	0,060241	-0,490918	-0,227549	-0,119763	-0,174699	0,200000	0,632456
Н-ОткРук	0,255827	0,286902	-0,286902	0,780601	1,000000	-0,052477	-0,178188	-0,221697	-0,130410	-0,177111	-0,414039	0,000000
Н-Свеш	0,445783	-0,658694	0,790433	0,060241	-0,052477	1,000000	-0,696982	0,850315	0,922172	0,891566	0,657143	0,632456
Н-ВергСт	-0,715165	0,156638	-0,349423	-0,490918	-0,178188	-0,696982	1,000000	-0,385570	-0,518110	-0,454554	-0,695725	-0,833333
VO2	0,059881	-0,785714	0,952381	-0,227549	-0,221697	0,850315	-0,385570	1,000000	0,976190	0,994030	0,142857	-0,316228
VCO2	0,191620	-0,761905	0,928571	-0,119763	-0,130410	0,922172	-0,518110	0,976190	1,000000	0,994030	0,142857	-0,316228
Н	0,126506	-0,778457	0,946125	-0,174699	-0,177111	0,891566	-0,454554	0,994030	0,994030	1,000000	0,142857	-0,316228
ИЛ-4	0,714286	-0,257143	0,085714	0,200000	-0,414039	0,657143	-0,695725	0,142857	0,142857	0,142857	1,000000	0,948683
ИЛ-6	0,948683	-0,316228	-0,632456	0,632456	0,000000	0,632456	-0,833333	-0,316228	-0,316228	-0,316228	0,948683	1,000000

Таблица 15. Корреляционная матрица физиологических показателей на 30-е сутки постнатального онтогенеза у самцов крыс, полученных от материнских особей, подвергнутых стрессорному воздействию

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	-0,58684	0,58684	-0,343616	0,080271	0,646390	0,379518	-0,431145	-0,491027	-0,412129	0,126131	0,695725
Т-ЗакРук	-0,586837	1,00000	-1,00000	0,634335	-0,184136	-0,860748	0,059881	0,523810	0,452381	0,494012	-0,214286	-0,771429
Т-ОткРук	0,586837	-1,00000	1,00000	-0,634335	0,184136	0,860748	-0,059881	-0,523810	-0,452381	-0,494012	0,214286	0,771429
Н-ЗакРук	-0,343616	0,63434	-0,63434	1,000000	0,088052	-0,484481	0,343616	0,024398	0,097590	0,049386	0,481812	-0,880406
Н-ОткРук	0,080271	-0,18414	0,18414	0,088052	1,000000	0,343777	0,407532	0,049103	0,405099	0,192580	0,056136	0,555492
Н-Свеш	0,646390	-0,86075	0,86075	-0,484481	0,343777	1,000000	0,414665	-0,193971	-0,109109	-0,134972	0,055067	0,647339
Н-ВергСт	0,379518	0,05988	-0,05988	0,343616	0,407532	0,414665	1,000000	0,251502	0,335335	0,327279	0,108112	0,144943
VO2	-0,431145	0,52381	-0,52381	0,024398	0,049103	-0,193971	0,251502	1,000000	0,857143	0,988024	-0,214286	0,257143
VCO2	-0,491027	0,45238	-0,45238	0,097590	0,405099	-0,109109	0,335335	0,857143	1,000000	0,915729	-0,535714	0,085714
Н	-0,412129	0,49401	-0,49401	0,049386	0,192580	-0,134972	0,327279	0,988024	0,915729	1,000000	-0,270281	0,289886
ИЛ-4	0,126131	-0,21429	0,21429	0,481812	0,056136	0,055067	0,108112	-0,214286	-0,535714	-0,270281	1,000000	0,085714
ИЛ-6	0,695725	-0,77143	0,77143	-0,880406	0,555492	0,647339	0,144943	0,257143	0,085714	0,289886	0,085714	1,000000

Таблица 16. Корреляционная матрица физиологических показателей на 30-е сутки постнатального онтогенеза у самок крыс, полученных от материнских особей, подвергнутых стрессорному воздействию

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	0,170783	-0,707528	-0,128247	-0,230845	-0,037737	-0,582325	0,634335	0,512348	0,638145	-0,168290	0,280484
Т-ЗакРук	0,170783	1,000000	-0,714286	-0,725908	-0,600751	-0,454201	-0,531229	-0,238095	-0,071429	-0,179644	-0,090094	-0,324337
Т-ОткРук	-0,707528	-0,714286	1,000000	0,325407	0,600751	0,478753	0,531229	-0,428571	-0,547619	-0,491027	0,360375	0,090094
Н-ЗакРук	-0,128247	-0,725908	0,325407	1,000000	0,473684	0,309735	0,623429	0,450564	0,450564	0,453270	-0,389249	-0,097312
Н-ОткРук	-0,230845	-0,600751	0,600751	0,473684	1,000000	0,851772	0,000000	0,025031	-0,125157	-0,037772	0,443712	-0,160492
Н-Свеш	-0,037737	-0,454201	0,478753	0,309735	0,851772	1,000000	-0,184717	0,012276	-0,147309	-0,043223	0,254899	-0,028322
Н-ВергСт	-0,582325	-0,531229	0,531229	0,623429	0,000000	-0,184717	1,000000	-0,197666	-0,061771	-0,173997	-0,129652	-0,185217
VO2	0,634335	-0,238095	-0,428571	0,450564	0,025031	0,012276	-0,197666	1,000000	0,857143	0,994030	-0,702731	0,576600
VCO2	0,512348	-0,071429	-0,547619	0,450564	-0,125157	-0,147309	-0,061771	0,857143	1,000000	0,898220	-0,882919	0,180187
Н	0,638145	-0,179644	-0,491027	0,453270	-0,037772	-0,043223	-0,173997	0,994030	0,898220	1,000000	-0,781818	0,490909
ИЛ-4	-0,168290	-0,090094	0,360375	-0,389249	0,443712	0,254899	-0,129652	-0,702731	-0,882919	-0,781818	1,000000	-0,027273
ИЛ-6	0,280484	-0,324337	0,090094	-0,097312	-0,160492	-0,028322	-0,185217	0,576600	0,180187	0,490909	-0,027273	1,000000

Таблица 17. Корреляционная матрица физиологических показателей на 60-е сутки постнатального онтогенеза у самцов крыс, полученных от материнских особей, подвергнутых стрессорному воздействию

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	0,666667	-0,690476	0,294617	-0,169533	-0,722944	-0,268373	-0,380952	-0,166667	-0,409159	-0,428571	-0,704187
Т-ЗакРук	0,666667	1,000000	-0,547619	0,564683	-0,586846	-0,626552	-0,317168	-0,357143	0,023810	-0,518267	-0,714286	-0,555937
Т-ОткРук	-0,690476	-0,547619	1,000000	-0,626061	0,273861	0,626552	-0,073193	-0,095238	-0,047619	0,245495	0,607143	0,370625
Н-ЗакРук	0,294617	0,564683	-0,626061	1,000000	-0,342908	-0,267127	0,566049	-0,208687	-0,306893	-0,618798	-0,745578	-0,320812
Н-ОткРук	-0,169533	-0,586846	0,273861	-0,342908	1,000000	0,692952	0,213809	-0,026082	-0,299943	0,134463	0,418330	0,248069
Н-Свеш	-0,722944	-0,626552	0,626552	-0,267127	0,692952	1,000000	0,271626	-0,036147	-0,265079	0,041412	0,450469	0,336581
Н-ВергСт	-0,268373	-0,317168	-0,073193	0,566049	0,213809	0,271626	1,000000	0,000000	-0,463553	-0,223607	-0,185312	0,115385
VO2	-0,380952	-0,357143	-0,095238	-0,208687	-0,026082	-0,036147	0,000000	1,000000	0,833333	0,872872	0,357143	0,889499
VCO2	-0,166667	0,023810	-0,047619	-0,306893	-0,299943	-0,265079	-0,463553	0,833333	1,000000	0,791040	0,214286	0,630062
Н	-0,409159	-0,518267	0,245495	-0,618798	0,134463	0,041412	-0,223607	0,872872	0,791040	1,000000	0,512272	0,838307
ИЛ-4	-0,428571	-0,714286	0,607143	-0,745578	0,418330	0,450469	-0,185312	0,357143	0,214286	0,512272	1,000000	0,518875
ИЛ-6	-0,704187	-0,555937	0,370625	-0,320812	0,248069	0,336581	0,115385	0,889499	0,630062	0,838307	0,518875	1,000000

Таблица 18. Корреляционная матрица физиологических показателей на 60-е сутки постнатального онтогенеза у самок крыс, полученных от материнских особей, подвергнутых стрессорному воздействию

	ИА	Т-ЗакРук	Т-ОткРук	Н-ЗакРук	Н-ОткРук	Н-Свеш	Н-ВергСт	VO2	VCO2	Н	ИЛ-4	ИЛ-6
ИА	1,000000	-0,120491	-0,120491	0,153377	0,361970	0,172853	0,049386	0,445815	0,494012	0,478344	0,254588	-0,036370
Т-ЗакРук	-0,120491	1,000000	-0,880952	-0,691023	-0,642530	-0,853913	-0,048795	0,642857	0,714286	0,699716	0,214286	-0,107143
Т-ОткРук	-0,120491	-0,880952	1,000000	0,739516	0,751639	0,805118	-0,146385	-0,833333	-0,738095	-0,834749	-0,464286	0,250000
Н-ЗакРук	0,153377	-0,691023	0,739516	1,000000	0,845679	0,434791	0,285720	-0,654654	-0,472805	-0,425033	-0,513956	0,238623
Н-ОткРук	0,361970	-0,642530	0,751639	0,845679	1,000000	0,559017	0,062113	-0,594038	-0,266711	-0,393781	-0,418251	0,418251
Н-Свеш	0,172853	-0,853913	0,805118	0,434791	0,559017	1,000000	-0,375000	-0,390360	-0,414758	-0,528312	-0,481812	0,111187
Н-ВергСт	0,049386	-0,048795	-0,146385	0,285720	0,062113	-0,375000	1,000000	-0,170783	-0,146385	0,062894	0,000000	-0,407687
VO2	0,445815	0,642857	-0,833333	-0,654654	-0,594038	-0,390360	-0,170783	1,000000	0,857143	0,908403	0,285714	-0,178571
VCO2	0,494012	0,714286	-0,738095	-0,472805	-0,266711	-0,414758	-0,146385	0,857143	1,000000	0,932954	-0,035714	-0,035714
Н	0,478344	0,699716	-0,834749	-0,425033	-0,393781	-0,528312	0,062894	0,908403	0,932954	1,000000	0,163663	-0,181848
ИЛ-4	0,254588	0,214286	-0,464286	-0,513956	-0,418251	-0,481812	0,000000	0,285714	-0,035714	0,163663	1,000000	-0,071429
ИЛ-6	-0,036370	-0,107143	0,250000	0,238623	0,418251	0,111187	-0,407687	-0,178571	-0,035714	-0,181848	-0,071429	1,000000

5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема стресса и его влияния на организм человека в современном мире неизменно растет – комплекс стрессорных реакций направлен на выживание в экстремальных ситуациях. Стрессогенными факторами являются как реальные эмоционально травмирующие события – насилие, потеря близкого человека и т.д., так и острое негативное восприятие явлений в жизни человека. Чрезмерные психоэмоциональные нагрузки разного вида ухудшают качество жизни людей, вызывая сильные и нередко длительные переживания (Судаков К.В., 2012). Однако совершенно очевидно, что отрицательные эмоции играют важную роль в приспособительной деятельности человека и животных. Посредством таких эмоций происходит мобилизация внутренних ресурсов организма, направленная на удовлетворение основных биологических и социальных потребностей, в том числе, на избегание неблагоприятных воздействий (Перцов С.С., 2011).

В настоящее время имеются доказательства того, что состояние стресса сопровождается выраженными изменениями широкого спектра физиологических функций у млекопитающих. В частности, в экспериментальных исследованиях выявлены колебания показателей напряженности метаболических процессов при эмоциогенных воздействиях. В опытах на животных обнаружены расстройства циркадного ритма многих физиологических параметров (Перцов С.С. и др., 2014) и изменение интенсивности тепловыделения (Перцов С.С. и др., 2018а, 2018б) при острых стрессорных нагрузках. Установлены расстройства нейроиммунной регуляции физиологических функций при стрессовых воздействиях различного генеза. Показано, что одной из самых значимых дисфункций, наблюдающихся при отрицательных эмоциогенных нагрузках, является нарушение иммунного статуса организма (Корнева Е.А., 2017; Elwenspoek M.M.C. *et al.*, 2017; Sharif K. *et al.*, 2018; Nessaibia I. *et al.*, 2019).

Изучение характера действия стрессорных факторов на внутриутробное и постнатальное развитие млекопитающих представляет собой актуальную задачу современной медико-биологической науки. Доказано, что негативные события, происходящие в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности, влияют не только на развитие плода (Акарачкова Е.С. и др., 2019) и физиологическое течение родов (Staneva A. et al., 2015), но и на последующее формирование функций у детей, а также на их предрасположенность к психическим и соматическим заболеваниям (Entringer S., 2013; Hanson M.A., Gluckman P.D, 2014).

Установлено, что экстремальные воздействия во внутриутробном периоде могут приводить к развитию различных патологий после рождения, в том числе, снижению физической активности, ослаблению болевой чувствительности (Беляева Л.Е. и др., 2015), гормональным нарушениям (Николаева И.В., Белолюбская Д.С., 2012). Действительно, организм плода во внутриутробный период развития чувствителен к экзогенным стрессогенным факторам, влияние которых опосредовано различными эпигенетическими механизмами. В частности, стрессорные нагрузки в критические периоды внутриутробного развития сопровождаются активацией механизмов дезадаптации и изменением экспрессии многих генов, что оказывает влияние на структурные особенности и метаболическую функцию тканей. Важно, что последствия данных расстройств могут передаваться из поколения в поколение (Entringer S. et al., 2015; Kofink D. et al., 2013). Необходимо подчеркнуть, что изменения на органном уровне при стрессорных нагрузках зависят от генетических особенностей и исходного функционального состояния организма, а также от характера и интенсивности стрессора, времени после его воздействия (Вялкова А.А. и др., 2020).

В исследованиях на животных получены данные, указывающие на активацию адаптационных процессов в организме плода при неблагоприятных условиях внутриутробного развития. Указанные адаптивные реакции могут приводить к «сбросу настроек» метаболического

гомеостаза и эндокринных функций, а также к нарушениям регуляции роста, что проявляется как изменение фенотипа в раннем постнатальном онтогенезе (Li M. *et al.*, 2011). Например, установлено, что материнская диета с высоким содержанием жиров вызывает ожирение и расстройства обменных процессов у потомства (Tamashiro K.L., 2009). В другой работе продемонстрировано, что ежедневный холодовой стресс у самок в течение 1-й недели беременности отрицательно влияет на иммунные параметры, метаболизм липидов и аминокислот у потомства (Lian S. *et al.*, 2020).

Как было отмечено ранее, воздействие стрессогенных факторов приводит к усилению физиологических адаптивных реакций организма, обеспечивающих поддержание гомеостаза (Янкелевич И.А. и др., 2019). Однако в случае влияния чрезмерно сильных или продолжительных стрессоров, адаптационные резервы исчерпываются, наступает дезадаптация, результатом чего является подавление многих защитных и приспособительных реакций (Everly G.S., Lating J.M., 2013).

Известно, что изменения обменных процессов у млекопитающих служат одним из важнейших критериев оценки влияния стрессорных факторов на состояние гомеостаза (Pertsov S.S. *et al.*, 2021). Основные параметры при изучении интенсивности метаболизма – это уровень тепловыделения, а также объемы потребляемого кислорода и выделяемого углекислого газа. Определение этих показателей является высокоинформативным подходом к исследованию патогенетических механизмов стресс-индуцированных нарушений сердечно-сосудистых функций (Теряева Н.Б., 2008), ожирения (Мазурина Н.В. и др., 2019), теплообмена (Pertsov S.S. *et al.*, 2018) и других патологических состояний.

Показано, что воздействие стрессогенных факторов отрицательно влияет на формирование и функционирование разных систем организма плода, в том числе, на иммунокомпетентные органы и клетки (Захарова Л.А., 2017). В настоящее время имеются данные о действии стресса на продукцию цитокинов, являющихся полипептидными медиаторами межклеточного

взаимодействия. В частности, стрессорные нагрузки сопровождаются усилением выделения таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-6 (Newton T.L. *et al.*, 2017). В работе G.E. Nodes с соавт. (2014) также выявлен значительный рост уровня ИЛ-6 в крови и тканях ЦНС при предъявлении социальных стрессоров.

В научной литературе представлены и другие данные по обсуждаемой проблеме. Например, установлено, что интенсивно выделяющиеся при стрессе глюкокортикоидные гормоны оказывают иммуносупрессивное действие (Padgett D.A., Glaser R., 2003). По принципу отрицательной обратной связи эти гормоны угнетают синтез медиаторов воспаления – ИЛ- 1β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- α и ИФН- γ , но стимулируют продукцию цитокинов, принимающих участие в подавлении иммунного ответа – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 (Padgett D.A., Glaser R., 2003).

Исследования, проведенные в НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина на разных моделях стрессорных воздействий, продемонстрировали особенности изменений цитокинового профиля крови у животных в зависимости от экспериментальных условий – продолжительности действия и вида стрессора, стадии постстрессорного периода, показателей поведения крыс (Калиниченко Л.С. и др., 2013а; Калиниченко Л.С. и др., 2013б; Кирбаева Н.В. и др., 2018; Абрамова А.Ю. и др., 2019; Перцов С.С. и др., 2021; Абрамова А.Ю. и др., 2022).

В работах по изучению иммунозависимых механизмов формирования внутриутробного стресса показано, что гиперстимуляция иммунной системы во время беременности создает риск для развития плода (Soumiya H. *et al.*, 2011; Winter C. *et al.*, 2009). Усиленная активация иммунной системы матери при беременности является одной из основных причин нарушения соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами в тканях мозга плода, что оказывает отсроченное влияние на процессы развития ЦНС (Meyer U., 2009).

В дополнение к описанным выше эффектам пренатального воздействия стрессорных факторов на метаболические процессы и иммунные функции, необходимо остановиться на стресс-индуцированных нарушениях поведения потомства. Например, в работе М.А. Володиной с соавт. (2010) обнаружены отставленные эффекты пренатального стресса, проявляющиеся в виде изменения исследовательской активности и тревожности, повышении эмоциональной напряженности, нарушении обучения крыс в возрасте 1-го или 2-х месяцев. В наблюдениях на людях показано, что возникновение стрессовых ситуаций у женщин во время беременности приводят к психическим расстройствам у детей: задержке речевого развития, синдрому дефицита внимания и гиперактивности, шизофрении и аутизму (Kinney D.K. *et al.*, 2008; Scheinost D. *et al.*, 2017; Van Batenburg-Eddes T. *et al.*, 2017; Wixey J.A. *et al.*, 2017).

Имеются отдельные указания на существование половых различий в характере изменений физиологических показателей млекопитающих после внутриутробного стресса. Так, нарушения поведения животных с сопутствующими изменениями активности ферментов обмена нейропептидов в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-гонадальной системе после пренатальной стрессорной нагрузки более выражены у самок, чем у самцов (Вернигора А. Н., Волкова Н. В., 2013). Предполагается, что одним из механизмов влияния внутриутробного стресса на локомоторную активность потомства служит изменение скорости протеолитического процессинга предшественников биологически активных пептидов.

Влияние стресса на физиологические показатели у млекопитающих также зависит от их индивидуальной устойчивости к стрессорным нагрузкам. В опытах на животных выявлены особенности изменений в состоянии органов-маркеров стресса после острого экстремального воздействия у крыс с исходно разными характеристиками поведения (Гуламова Ш.Х. и др., 2014). Установлено, что признаки восстановления относительной массы этих органов более выражены у поведенчески активных, чем у пассивных особей.

Несмотря на актуальность и большой интерес к изучению механизмов, лежащих в основе нарушений физиологических функций у млекопитающих после пренатального стресса, многие вопросы в данной области остаются открытыми. В научной литературе недостаточно сведений об особенностях параметров метаболизма, поведения и иммунных функций у млекопитающих после внутриутробной стрессорной нагрузки. Мало исследованы половые и возраст-зависимые различия перечисленных выше показателей у потомства материнских особей, подвергнутых стрессорному воздействию во время беременности. Не определено наличие взаимосвязей между двигательной активностью и уровнем тревожности, показателями интенсивности обменных процессов и цитокинового профиля тканей у самцов и самок животных в разные периоды постнатального онтогенеза после пренатального стресса.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей поведения, метаболических параметров и иммунных показателей у самцов и самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стрессорного воздействия.

До того, как перейти к обсуждению полученных в нашем исследовании результатов, необходимо дополнить имеющиеся научные данные по выбранной модели стресса, приведенные в п. 3.3. раздела «Материалы и методы исследования». Стрессорное воздействие у материнских особей крыс было вызвано на модифицированной модели теста Порсолта – ежедневного принудительного плавания (Porsolt R.D. *et al.*, 1977) при температуре 10°C в течение 5 мин с 10-го по 16-й день гестации. Указанная модель известна как тест «принудительного плавания» (Приймак А.Б. и др., 2022), тест «поведения отчаяния», «behavioural despair test» (Ковалева М.А. и др., 2015), «forced swim test» (Yankelevitch-Yahav R. *et al.*, 2015). Применяемое воздействие можно рассматривать как острую пренатальную стрессорную нагрузку, сочетание эмоционального и физического стрессовых факторов,

приводящее к снижению массы тела и замедлению роста новорожденных крысят, изменению исследовательской активности и уровня тревожности животных (Володина М.А. и др., 2010). Используемый экспериментальный подход является классическим способом моделирования депрессивного поведения крыс. Кроме того, S. Lian с соавт. (2020) обнаружено, что холодовые стрессорные воздействия, повторяющиеся у беременных самок ежедневно в течение 1 недели, оказывают выраженное негативное влияние не только на нейроэндокринную систему матери, но также на иммунные функции и метаболизм липидов и аминокислот у потомства.

В нашей работе стрессорное воздействие на беременных самок крыс проводилось с 10-го по 16-й день гестации. Выбор таких сроков для проведения исследования основывается на нескольких причинах. Этот временной интервал внутриутробного развития практически полностью исключает риск стресс-индуцированного прерывания беременности, что дает возможность изучения физиологических показателей у потомства в постнатальный период жизни. Известно, что на 5-6-й день гестации у крыс происходит период имплантации (Семенов Х.Х. и др., 2012), а на 10-е сутки внутриутробного развития эмбрион имеет окончательно сформированную нервную трубку и две жаберные щели (Багаева У.В., Бязырова А.Т., 2015). Кроме того, в целях корректного анализа параметров интенсивности обмена веществ у крысят, в частности, объемов поглощаемого кислорода и выдыхаемого углекислого газа, необходимо, чтобы период внутриутробного стрессорного воздействия соответствовал следующим срокам: 13-14-е сутки – закладка легкого; 15-е сутки – активный морфогенез ветвления, приводящий к образованию долевых бронхов; 16-е сутки – легкие разделены на доли и сформированы сегментарные бронхи (Харченко С.В., 2009). В дополнение к сказанному нужно отметить, что пик интенсивности нейрогенеза в области гиппокампа приходится на 14-17-е дни эмбриогенеза (Scharfmann R., 2000), а образование структур, впоследствии формирующих

гематоэнцефалический барьер у крыс, проходит с 11-х по 17-е сутки пренатального развития (Блинов Д.В., 2013).

В нашей работе анализ физиологических показателей у животных после пренатального стресса был проведен на 21-й, 30-й и 60-й дни жизни – в периоды соснового, инфантильного и ювенильного возраста соответственно. Выбор для исследования этих сроков постнатального онтогенеза обусловлен несколькими причинами. Во-первых, на 21-й день жизни крысы завершается процесс формирования нейромедиаторных систем (Галкина О.В. и др., 2014; Бахтюков А.А. и др., 2016); в это время животные переходят на дефинитивное питание (Юлдашев А. Ю. и др., 2019). Во-вторых, экспериментально доказано, что полное формирование гематоэнцефалического барьера приходится на 30-е сутки постнатального развития (Зубова Ю.О. и др., 2015). И наконец, в-третьих, установлено, что достижение животными половой зрелости соответствует 60-м суткам постнатального онтогенеза (Никитина Ю.В., Мухина И.В., 2009).

В соответствии с поставленными задачами, на первом этапе исследования мы проанализировали характер изменений поведения самцов и самок животных в тесте «открытое поле» в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробной стрессорной нагрузки на модели принудительного плавания материнских особей в холодной воде.

Выявлено, что пренатально стрессированные животные характеризуются снижением двигательной активности в открытом поле на ранних сроках постнатального онтогенеза – в сосновый период (21-е сутки жизни) – по сравнению с контролем (Мартюшева А.С. и др., 2022).

Полученные данные дополняют результаты предыдущих исследований по изучению влияния пренатального стресса на поведение млекопитающих. В частности, в работе Gutiérrez-Rojas C. с соавт. (2013) продемонстрировано, что пренатальный стресс на модели повторных иммобилизаций с 15-го дня гестации приводит к снижению исследовательского поведения животных на

14-е и 21-е сутки постнатального онтогенеза. Указанные изменения сопровождались рядом морфологических проявлений: длина дендритов пирамидных нейронов в орбитофронтальной коре головного мозга значительно уменьшалась к 14-м суткам, но возрастала на 21-е сутки после рождения. Предполагается, что последствия внутриутробной стрессорной нагрузки – нарушения поведения с сопутствующими морфологическими изменениями в ЦНС – проявляются не только в зрелом возрасте, но и в раннем постнатальном онтогенезе.

Нами установлено, что в отличие от интактных животных, пренатально стрессированные особи демонстрируют постепенное увеличение индекса активности в тесте «открытое поле» – от раннего к более старшему возрасту. Указанные отличия у самцов наиболее выражены на 60-е сутки (ювенильный период), а у самок – на 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза (инфантильный и ювенильный периоды).

Представленные факты не только согласуются, но и дополняют данные, полученные в работе М.Е. Pallarés с соавт. (2007). Показано, что пренатальное стрессогенное воздействие – иммобилизационный стресс с ярким освещением по 45 мин ежедневно с 15-го дня гестации – оказывает существенное влияние на параметры поведения потомства. Животные, подвергнутые внутриутробному стрессу, демонстрируют высокую двигательную активность при неизменных значениях уровня тревожности. Выдвинуто предположение, что обнаруженные изменения иллюстрируют адаптивный ответ организма на внутриутробное воздействие стрессогенного фактора.

В дальнейшем нами был проанализирован характер изменений поведения – исследовательской активности и уровня тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» – у крыс в разные возрастные периоды после внутриутробной стрессорной нагрузки, вызванного принудительным плаванием материнских особей в холодной воде.

Обнаружено, что внутриутробный стресс у крыс приводит к выраженным изменениям поведения, характер которых зависят от пола животных, а также от периода постнатального онтогенеза. По сравнению с контролем, пренатально стрессированные самки характеризуются уменьшением количества свешиваний и заходов в открытые рукава, но увеличением числа заходов в закрытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта на 21-е (подсосный возраст) и 30-е сутки жизни (ювенильный период) соответственно. Наблюдающиеся изменения иллюстрируют подавление исследовательской активности и рост тревожности потомства женского пола на ранних стадиях постнатального онтогенеза после внутриутробной стрессорной нагрузки (Мартюшева А.С. и др., 2022б).

Полученные нами данные находят подтверждение, а также дополняют результаты исследований на других экспериментальных моделях пренатального стресса. В частности, в работе А.В. Граф с соавт. (2012) на модели острой гипобарической гипоксии у крыс в период раннего органогенеза (9-10-й день гестации) установлено, что внутриутробно стрессированное потомство демонстрирует снижение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности с одновременным ростом уровня тревожности на 22-е сутки жизни.

В наблюдениях на людях было продемонстрировано, что нестабильное психоэмоциональное состояние женщины в период гестации, как и воздействие разных стрессорных факторов на беременных, приводит к росту концентрации кортизола в крови (Braithwaite E.C. *et al.*, 2017). В экспериментальных работах установлено, что избыток этого гормона проникает через плацентарный барьер, оказывая отрицательное влияние на внутриутробное развитие плода (Сашков В.А. и др., 2008). При этом обнаружено, что стресс во время беременности вызывает более значительные нарушения физиологических показателей у новорожденных женского пола, чем мужского.

В других исследованиях выявлено, что самки крыс превосходят самцов в выполнении ряда поведенческих тестов как в неонатальном, так и в раннем постнатальном периоде развития. Полученные данные указывают на ускоренные темпы становления регуляторных функций ЦНС в первые дни после рождения у особей женского, но не мужского пола. На основании представленных фактов сделан вывод, что нейрохимической основой половых различий поведения у млекопитающих является комплексное влияние многих гормонов (андрогенов, эстрогенов и кортикостероидов) на развивающийся мозг во внутриутробном и постнатальном периодах развития (Parducz A. *et al.*, 2006).

Нами показано, что пренатально стрессированные самцы в ювенильном периоде – 60-е сутки жизни – характеризуются снижением уровня тревожности по показателям пребывания в закрытых и открытых рукавах лабиринта. Это согласуется с опубликованными ранее данными по обсуждаемой проблеме. В работе Н.Э. Ордян с соавт. (2013) установлено, что после внутриутробной стрессорной нагрузки исходно более тревожные самцы по параметрам поведения приближаются к менее тревожным самкам. Предполагается, что выявленные в указанных условиях особенности обусловлены нарушением выработки мужских половых гормонов, а стресс-индуцированные изменения ведут к нивелированию половых различий уровня тревожности у экспериментальных животных.

На следующем этапе исследования нами были изучены показатели интенсивности обменных процессов – объемы потребляемого кислорода (VO_2 , мл/ч/кг), выдыхаемого углекислого газа (VCO_2 , мл/ч/кг) и уровень теплообмена (H) – у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стресса.

Установлено, что внутриутробный стресс на модели принудительного плавания материнских особей с 10-го по 16-й день гестации не приводит к изменениям абсолютных значений анализируемых параметров у потомства

по сравнению с контролем, но влияет на период появления возраст-зависимых колебаний показателей у самцов животных. У этих крыс объемы потребления кислорода, выдыхания углекислого газа и уровень тепловыделения снижаются в инфантильном возрасте (по сравнению с 21-м днем), достигая наименьших значений к 60-м суткам жизни. Следовательно, в отличие от интактных крыс, характеризующихся снижением метаболических параметров в ювенильном периоде (60-е сутки), у пренатально стрессированных самцов эти изменения выявлены в более ранний период развития (Мартюшева А.С. и др., 2022а).

Наши данные позволяют предположить, что пренатальная стрессорная нагрузка способствует более раннему наступлению наблюдающихся в норме возраст-зависимых изменений физиологических процессов (в частности, интенсивности метаболизма). Эта гипотеза находит подтверждение в результатах опытов, проведенных Б.Я. Рыжавским и Т.В. Соколовой (2002) на модели повторяющихся на протяжении 5 дней стрессорных нагрузок у самок крыс во 2-м и 3-м триместрах беременности. Анализ состояния половых желез и надпочечников, массы тела и мозга, а также гистохимических и морфометрических индексов ЦНС у потомства крыс выявил ряд особенностей, являющиеся признаками акселерации. В частности, после пренатального стресса у крыс обнаружены специфические морфологические признаки ЦНС (утолщение коры собственно теменной доли, увеличение площади сечения цитоплазмы нейронов гиппокампа, переднетеменной доли полушария и др.), а также повышенную по сравнению с контролем функциональную активность корковых нейронов, что указывает на ускоренное развитие организма в данных условиях.

Влияние пренатального стресса на физиологические особенности детей изучено также в некоторых работах из педиатрической практики. Показано, что дети, родившиеся с низкой массой тела вследствие низкокалорийного питания матери во время беременности (метаболический стресс), склонны к гиперфагии и быстрой прибавке в весе после рождения. Предполагается, что

орексигенная система закладывается на ранних этапах внутриутробного развития, а в условиях недостаточного питания возникает ее гиперфункция. Эти изменения приводят к усилению чувства голода у новорожденных на фоне низкой чувствительности к лептину (Квиткова Л.В. и др., 2019; Нетребенко О.К. и др., 2017).

Результаты нашего исследования дополняют научные данные, полученные на модели иммобилизационного стресса (Перцов С.С. и др., 2021). Обнаружено, что самцы крыс через 1 сутки после стрессорного воздействия демонстрируют возрастание показателей интенсивности обменных процессов. Это косвенно свидетельствует об интенсификации метаболизма в ранние сроки после стресса. Данные изменения сохранялись на 8-е сутки постстрессорного периода, что иллюстрирует отдаленные последствия отрицательной эмоциогенной нагрузки.

Нами показано, что анализируемые параметры метаболизма у пренатально стрессированных самок, а также у контрольных крыс в ювенильном периоде развития (60-е сутки) значимо меньше по сравнению с таковыми в подсосном (21-е сутки) и инфантильном возрасте (30-е сутки). Представленные результаты согласуются с имеющимися сведениями о возрастной анатомии и физиологии: с увеличением возраста у млекопитающих происходит физиологическое урежение дыхания (Михайлов П.В. и др., 2012). Исходя из этого, можно предположить, что крысы ювенильного периода на 60-е сутки жизни потребляют меньше кислорода и соответственно выдыхают более низкие объемы углекислого газа, чем особи на предыдущих стадиях постэмбрионального развития.

Следующий этап нашей работы был посвящен анализу концентрации цитокинов – провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-4 – в периферической крови у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза после материнского стресса во время беременности.

Обнаружено, что пренатальный стресс на модели плавания материнских особей в холодной воде не влияет на концентрацию ИЛ-6, но сопровождается специфическими изменениями содержания ИЛ-4 у крыс. После внутриутробного стресса уровень ИЛ-4 на ранних сроках постнатального онтогенеза как у самцов (инфантильный период – 30-е сутки), так и у самок (подсосный возраст – 21-е сутки) было меньше, чем у интактных особей.

Полученные данные дополняют результаты предыдущих исследований. Vitkovic L. с соавт. (2001) показано, что уровень экспрессии генов ИЛ-4 в тканях гипоталамуса животных после хронических стрессорных нагрузок значимо снижается по сравнению с контрольными особями. Авторами предполагается, что указанный цитокин участвует в реализации регуляторных влияний на поведенческие реакции, в том числе, с вовлечением в процессы регуляции синаптической пластичности, нейрональной трансмиссии и Ca^{2+} -сигналинга.

Нами продемонстрировано, что в отличие от самцов, у внутриутробно стрессированных самок в ювенильный период – на 60-е сутки жизни – наблюдается значимый рост уровня ИЛ-4 по сравнению с контрольными показателями. Представленные результаты согласуются с научными данными о свойствах этого цитокина. В частности, известно, что эстрогены оказывают выраженное влияние на разные типы иммунных клеток и вносят значимый вклад в ускорение протекания воспалительного процесса в сторону его деактивации; большая роль при этом отводится именно ИЛ-4 (Villa A. *et al.*, 2015).

В нашем исследовании выявлено, что постепенное снижение содержания ИЛ-4 в крови – от наибольшего уровня в подсосном возрасте (21-й день) до минимальных значений в ювенильный период (60-й день) – наблюдается как у интактных, так и у пренатально стрессированных самцов крыс. У самок возраст-зависимые изменения концентрации указанного

цитокина выявлены только у интактных особей, но не после внутриутробного стресса.

Полученные данные косвенно подтверждаются результатами предыдущих исследований, направленных на оценку роли цитокинов в иммунной регуляции физиологических функций. В работе А.М. Косыревой и О.В. Макаровой (2020), в частности, показано, что введение липополисахарида половозрелым самцам приводит к выраженному снижению продукции ИЛ-2, ФНО- α , ИЛ-4 и ИФН- γ , в то время как у самок наблюдается подавление синтеза только ИЛ-4 и ФНО- α . Обнаруженные факты свидетельствуют о более значимой супрессии продукции цитокинов у самцов в указанных экспериментальных условиях.

В нашей работе выявлено, что у самок крыс, подвергнутых пренатальному стрессу, уровень провоспалительного ИЛ-6 на 60-е сутки жизни превышал значения в более ранние возрастные периоды. Сходные колебания концентрации этого цитокина обнаружены ранее на модели физического стресса у крыс – хронического сдавливания седалищного нерва (Farghaly H.S.M. *et al.*, 2016). В указанных экспериментальных условиях наблюдалось значительное увеличение уровня ИЛ-6 по сравнению с таковым у контрольных особей.

Мы продемонстрировали, что половые особенности анализируемых показателей, проявляющиеся в более высоком содержании цитокинов в крови у самок по сравнению с таковой у самцов, в разных экспериментальных группах наблюдаются на разных сроках постнатального онтогенеза: ИЛ-6 – в контроле, на 21-е сутки жизни; ИЛ-4 – после внутриутробного стресса, на 60-е сутки жизни.

Полученные результаты дополняют имеющиеся сведения о характере возраст-зависимых колебаний концентрации изученных цитокинов. Показано, например, что у крыс Вистар в условиях физиологической нормы уровень продукции ИЛ-6 на 10-е сутки жизни выше по сравнению с

новорожденными животными, в то время как у половозрелых особей данный показатель снижается (Симонова Е.Ю. и др., 2014).

Результаты наших опытов, иллюстрирующие особенности участия цитокинов в регуляции физиологических процессов у млекопитающих после пренатального стресса, существенно дополняют результаты предыдущих работ в данной области. В экспериментах на модели плавания животных в холодной воде при температуре 0-4°C (2 мин ежедневно на протяжении 10 дней) выявлено значительное повышение уровня экспрессии генов ИЛ-4 и ИЛ-6 в тканях тимуса, что свидетельствует об увеличении активности генов, кодирующих указанные цитокины (Янкелевич И.А. и др., 2019). Приведенные факты в совокупности с данными, полученными ранее в НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, иллюстрируют изменение баланса между цитокинами, выполняющими сигнальную функцию на разных стадиях иммунного ответа (Абрамова А.Ю. и др., 2013).

На заключительном этапе работы был проведен корреляционный анализ между изученными физиологическими показателями у внутриутробно стрессированных крыс разного возраста. Оценку проводили на 21-е, 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза. Корреляционные матрицы у животных различных экспериментальных групп были построены с использованием следующих числовых данных: концентрация цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-4, ИЛ-6), показатели метаболизма (VO_2 , VCO_2 , H), индекс активности (ИА), общее время нахождения в закрытых и открытых рукавах (Т-ЗакРук и Т-ОткРук соответственно), число заходов в закрытые и открытые рукава (N-ЗакРук и N-ОткРук соответственно), количество свешиваний с открытых рукавов (N-Свеш), число вертикальных стоек (N-ВертСт) (Мартюшева А.С., 2022в).

Прежде чем приступить к обсуждению результатов выполненного анализа, следует отметить, что при воздействии стрессорных и/или патогенных факторов происходит включение дополнительных механизмов

адаптации, направленных как на восстановление (поддержание) отдельных физиологических констант, так и на сохранение гомеостаза в целом. Реализация данных механизмов приводит к усилению сопряженности физиологических процессов, что находит отражение в увеличении взаимосвязей между различными параметрами при корреляционном анализе (Горбань А.Н. и др., 1987; Седов К.Р. и др., 1988; Горбань А.Н. и др., 1997; Ростова Н.С., 1997).

В исследовании установлено, что корреляционные взаимосвязи между параметрами поведения и уровня метаболизма в контрольной группе у самцов наблюдаются в инфантильном и ювенильном (на 30-е и 60-е сутки жизни), а у самок – только в ювенильном периоде развития (60-е сутки жизни).

Полученные результаты можно рассматривать, исходя из научных данных, представленных в работе В.Е. Соколова и С.А. Квашнина (1990). Показано, что характер социальных взаимоотношений у крыс существенно изменяется после 35-го дня постнатального онтогенеза, в том числе, в связи с формированием репродуктивного поведения. В ряде других исследований продемонстрирована динамика поведенческих показателей в виде усиления двигательной активности самок по сравнению с самцами именно в этом возрастном периоде (Шишелова А.Ю., 2012; Lynn D.A., Brown G.R., 2009). Это свидетельствует о более раннем начале формирования взрослого паттерна исследовательского поведения у самок животных, в отличие от самцов. Данные особенности, возможно, обусловлены тем, что к 24-м суткам жизни у самок уже созревают основные компоненты исследовательского поведения в новой незнакомой обстановке, определяющие индивидуальную поведенческую активность в течение пубертатного периода (Шишелова А.Ю., 2012).

В нашей работе обнаружено, что в отличие от интактных особей, у пренатально стрессированных крыс корреляции между параметрами поведения и метаболизма проявляются на более ранних сроках развития – к

21-м суткам жизни. Необходимо отметить, что у самцов выявлены только обратные, а у самок – как обратные, так и прямые связи.

После внутриутробного стресса у самцов взаимосвязи между указанными выше показателями отсутствуют на 30-е и 60-е сутки жизни. Пренатальный стресс у самок в ювенильном периоде (60-е сутки) сопровождается изменением направленности и характера, а также увеличением числа связей по сравнению с интактными особями. Важно, что у пренатально стрессированных самок к 60-м суткам жизни обнаружено уменьшение числа и изменение знака корреляций между изученными параметрами по сравнению с таковыми у 21-дневных крыс.

В пренатальном и в раннем постнатальном онтогенезе млекопитающих происходит формирование функциональных систем гомеостатического уровня (Судаков К.В., 2011). Доказано, что становление механизмов терморегуляции в онтогенезе заключается в созревании аппарата интеграции температурной информации в ЦНС и выработке управляющих сигналов периферическим терморегуляторным эффекторам. В работе В.И. Дунай (2008) показано, что период формирования механизмов теплообмена у крыс соответствует первым 3-м неделям постнатального онтогенеза. Установлено, что интенсивность процесса синаптогенеза у этих млекопитающих достигает максимального уровня к концу 2-й недели жизни (Crema V.O. *et al.*, 2008). Формирование нейромедиаторных систем у крыс полностью завершается на 21-й день развития (Галкина О.В. и др., 2014; Бахтюков А.А. и др., 2016). Можно предположить, что перечисленные особенности физиологического развития обуславливают обнаруженное в нашей работе появление значительного числа корреляционных связей между параметрами метаболизма и поведения именно в ранние сроки развития (21-е сутки) по сравнению с последующими периодами постнатального онтогенеза. Однако вопрос о том, почему данная закономерность проявляется у животных после внутриутробного стресса, требует проведения дальнейших исследований.

При анализе взаимосвязей показателями иммунных функций с другими изученными параметрами у крыс после внутриутробной стрессорной нагрузки получены следующие результаты. Установлено, что в этих экспериментальных условиях у самцов, в отличие от самок, наблюдаются взаимосвязи содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови: отрицательные – с показателями поведения в приподнятом крестообразном лабиринте (Т-ОткРук, N-ЗакРук) на 21-е и 30-е сутки; положительные – с параметрами метаболизма (VO_2 , Н) на 60-е сутки постнатального развития.

Полученные данные находят объяснение в результатах предыдущих работ, иллюстрирующих усиление синтеза провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-6 в условиях стрессорных воздействий (Newton T.L. *et al.*, 2017). С другой стороны, такие цитокины, как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , играют роль в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса (Погожева Е.Ю., 2008; Перцов С.С., 2011). Общеизвестно, что одной из классических реакций на стресс является выброс глюкокортикоидных гормонов, к физиологическим эффектам которых относятся мобилизация энергетических ресурсов посредством усиления гликогенолиза, повышение сосудистого тонуса и другие, направленные на стимуляцию адаптивного ответа организма. С точки зрения нейроиммунных взаимодействий, глюкокортикоиды – это основные эффекторные молекулы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, регулирующие иммунный ответ при стрессе (Padgett D.A., Glaser R., 2003). Обнаруженные нами положительные взаимосвязи уровня ИЛ-6 в крови и параметров метаболизма у внутриутробно стрессированных самцов в ювенильном периоде развития, возможно, указывают на отставленный эффект воздействия, проявляющийся в усиленной секреции провоспалительного цитокина с сопутствующей активацией обмена веществ.

В то же время, у самок крыс, подвергнутых пренатальному стрессу, в инфантильном периоде на 30-е сутки жизни появляются отсутствующие в

контроле обратные корреляции концентрации противовоспалительного ИЛ-4 в крови с показателями обменных процессов – объемом выдыхаемого углекислого газа и уровнем тепловыделения.

Выявленные нами корреляции дополняют имеющиеся сведения о тесной взаимосвязи между иммунной системой и метаболизмом в системной регуляции физиологических функций. Имеются убедительные доказательства того, что колебания интенсивности обменных процессов и иммунного статуса оказывают значимое влияние на поведение млекопитающих (Маркова Е.В., 2012; Маркова Е.В., Княжева М.А., 2014., Прохоренко И.О. и др., 2017). Известно, что реализация функций иммунокомпетентных клеток во многом зависит от уровня метаболизма, а активность иммуноцитов определяется, в частности, дыхательно-трофическим гомеостазом. Нормальное функционирование иммунной системы возможно при следующих условиях: (1) адекватное обеспечение иммуноцитов кислородом, энергетическими и пластическими материалами; (2) отсутствие во внутренней среде организма, в том числе, в лимфе, крови и тканевых жидкостях, веществ, способных угнетать и/или препятствовать выполнению иммунных функций (Караулов А.В., 1989). Большую роль при этом играет гипоталамус, порог чувствительности которого к регулирующим влияниям периферических гормонов может повышаться в определенных условиях. Это, в свою очередь, сопровождается усиленной секрецией гипофизарных гормонов, инсулина, «неклассических» эстрогенов и глюкокортикоидов, которые могут вызывать серьезные изменения метаболизма (Дильман В.М., Цырлина Е.В., 1989).

В контексте обнаруженных нами корреляций между метаболическими и иммунными показателями у внутриутробно стрессированных самок животных в инфантильном периоде необходимо отметить следующее. Именно на 30-е сутки постнатального онтогенеза у крыс при закрытии ГЭБ норадреналин, уровень которого в периферической крови достигает максимальных физиологических значений, оказывает специфическое

влияние на периферические органы-мишени (Сайфетярова Ю.Ю. и др., 2014). Существенно, что концентрация норадреналина в этот период у самок животных значительно выше, чем у самцов. Данный факт, в частности, может вносить вклад в выявленные в нашем исследовании половые и возраст-зависимые особенности связей между анализируемыми параметрами у крыс после пренатального стрессорного воздействия.

Результаты проведенного нами исследования указывают на то, что внутриутробное стрессорное воздействие у крыс на модели принудительного плавания материнских особей в воде (10°C, 5 мин) с 10-го по 16-й день гестации оказывает модулирующее влияние на параметры поведения, показатели интенсивности обменных процессов и иммунные функции у потомства. Установлено, что характер изменений иммунологических и метаболических параметров, взаимосвязанных с показателями поведения – уровнем тревожности, локомоторной и исследовательской активностью – зависит от пола потомства и периода постнатального онтогенеза. Выявлено, что отклонения ряда анализируемых параметров после пренатального стресса более выражены у самок, чем у самцов крыс. Вызванные внутриутробной стрессорной нагрузкой изменения физиологических показателей у потомства наблюдаются преимущественно в ранние периоды постнатального развития. Представленные факты расширяют имеющиеся сведения о физиологических механизмах, лежащих в основе формирования отрицательных последствий внутриутробного стресса у млекопитающих в разные возрастные периоды постнатального онтогенеза. Полученные данные могут быть перспективны в плане разработки новых подходов к оценке состояния и коррекции здоровья детей в период раннего детства и в подростковом возрасте.

6. ВЫВОДЫ

1. Животные, подвергнутые внутриутробной стрессорной нагрузке, характеризуются сниженной двигательной активностью в тесте «открытое поле» на 21-е сутки постнатального развития. В отличие от интактных крыс, пренатально стрессированные особи демонстрируют постепенное возрастание индекса активности в открытом поле от раннего к более старшему возрасту: самцы – на 60-е, самки – на 30-е и 60-е сутки жизни.

2. Самцы крыс на 60-е сутки жизни после внутриутробного стресса характеризуются снижением уровня тревожности по показателям пребывания в рукавах приподнятого крестообразного лабиринта в сравнении с интактными животными. Стрессированные самки демонстрируют подавление исследовательской активности и рост тревожности в ранние периоды постнатального онтогенеза, что подтверждается снижением количества свешиваний и заходов в открытые рукава лабиринта, а также увеличением числа заходов в закрытые рукава на 21-е и 30-е сутки жизни соответственно.

3. Объемы потребления кислорода, выделения углекислого газа и уровень теплопродукции у самцов животных, подвергнутых внутриутробному стрессу, снижаются в более ранние сроки, чем у интактных особей – на 30-е сутки жизни, достигая наименьших значений к 60-м суткам онтогенеза. У пренатально стрессированных самок возраст-зависимые изменения указанных метаболических параметров аналогичны таковым в контрольных группах.

4. Внутриутробная стрессорная нагрузка у крыс не влияет на уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6, но приводит к снижению концентрации противовоспалительного ИЛ-4 в крови как у самок (21-е сутки), так и у самцов (30-е сутки жизни) по сравнению с интактными особями. Стрессированные самки характеризуются отсутствием выявленного в норме возраст-зависимого уменьшения содержания ИЛ-4, а также

повышенным уровнем цитокинов на 60-е сутки жизни: ИЛ-4 – по сравнению с контролем, ИЛ-6 – по сравнению с ранним возрастным периодом.

5. Корреляции между параметрами поведения и метаболизма у пренатально стрессированных крыс выявлены в более раннем возрасте – на 21-е сутки жизни – по сравнению с контролем. В отличие от интактных особей, после внутриутробного стресса у самцов более старшего возраста взаимосвязи между данными показателями отсутствуют, а у самок на 60-е сутки развития меняют свою направленность и характер.

6. После внутриутробного стресса у самцов выявлены взаимосвязи уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 крови: обратные – с показателями поведения на 21-е и 30-е сутки, прямые – с параметрами метаболизма на 60-е сутки жизни. У пренатально стрессированных самок на 30-е сутки развития обнаружены отсутствующие в норме отрицательные корреляции содержания противовоспалительного ИЛ-4 с показателями обменных процессов.

7. Пренатальная стрессорная нагрузка, вызванная принудительным плаванием материнских особей во время беременности, приводит к снижению двигательной активности и сдвигу цитокинового профиля крови у потомства. Самки крыс в этих условиях характеризуются более значимыми изменениями, что проявляется в росте уровня тревожности, подавлении исследовательской активности, модификации взаимосвязей поведенческих и метаболических параметров. Вызванные внутриутробным стрессом изменения изученных показателей у потомства животных более выражены в относительно ранние периоды постнатального онтогенеза, чем у особей старшего возраста.

7. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
- Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ГМ-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ИЛ-*(*цифровой или буквенный символ*) – интерлейкин-(*цифровой или буквенный символ*)
- ИФН-*(*буквенный символ*) – интерферон-(*буквенный символ*)
- КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон
- М-КСФ - колониестимулирующий фактор макрофагов
- ТФР- β – трансформирующий фактор роста бета
- ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
- ФРФ – фактор роста фибробластов
- ФСБ – фосфатно-солевой буфер
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- BDNF – мозговой нейротрофический фактор
- DAMPs – дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны
- gp – гликопротеин
- IgE – иммуноглобулин E
- IgG – иммуноглобулин G
- NGF – фактор роста нервов
- PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны
- PDGF – тромбоцитарный фактор роста
- VCO₂ – объем выдыхаемого углекислого газа
- VEGF – ангиогенные ростовые факторы
- VO₂ – объем потребляемого кислорода
- H – интенсивность тепловыделения

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова А.Ю., Перцов С. С., Алексеева И. В., Никенина Е.В., Козлов А.Ю., Чехлов В.В., Чухнина М.Е. Содержание цитокинов в крови у крыс при антигенном воздействии после однократной длительной стрессорной нагрузки // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2019. – Т. 168. – № 12. – С. 668-673.
2. Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Козлов А.Ю., Никенина Е.В., Калиниченко Л.С., Дудник Е.Н., Алексеева И.В. Содержание цитокинов в крови и структурах головного мозга у крыс при введении липополисахарида // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2013. – Т. 155. – № 4. – С. 405-409.
3. Абрамова, А.Ю., Чернышева О.О., Перцов С.С. Корреляционные зависимости между концентрацией цитокинов, ноцицептивными показателями и массой иммунокомпетентных органов у крыс при внутримозговом введении блокатора TLR-4 в условиях острого стрессорного воздействия // Патогенез. – 2022. – Т. 20. – № 3. – С. 53-54.
4. Абрашова Т.В., Гуцин Я.А., Ковалева М.А. и др. Доклинические исследования. Справочник: Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных // Под ред. Макарова В.Г., Макаровой М.Н. – СПб.: Изд-во “ЛЕМА”. – 2013. – 116 с.
5. Айзиков Д.Л., Юнаш В.Д., Лотош Т.А., Матвеева Ю.П., Виноградова И.А. Влияние различных режимов освещения на репродуктивную активность и темпы физиологического развития потомства крыс // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2014. – № 4 (141). – С. 36-42.
6. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3 – С. 26-32.
7. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1974. – 446 с.

8. Анохин П.К. Предисловие к кн. Э. Гельгорн и Дж. Луфборроу. Эмоции и эмоциональные расстройства. – М: Мир, 1966. С. 5-18.
9. Анохин П.К. Эмоциональное напряжение как предпосылки к развитию неврогенных заболеваний сердечно-сосудистой системы // Вестн. АМН СССР. – 1965. – Т. 20. – № 6. – С. 10-18.
10. Арсаханова Г.А. Формирование противодействия от организма человека на стресс // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral». – 2020. – № 5. – С. 307-315.
11. Багаева У.В., Бязырова А.Т. Изучение внутриутробного заражения трихинеллезом плода лабораторных животных с гемохориальным типом плаценты на ранних стадиях его формирования // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 654.
12. Багров Я.Ю., Манусова Н.Б. Почки, гормоны, беременность // Нефрология и диализ. – 2015. – Т.2. – № 1. – С.131-136.
13. Бахтюков А.А., Галкина О.В., Ещенко Н.Д. Активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты в ходе раннего постнатального развития головного мозга крыс // Нейрохимия. – 2016. – Т.33. – № 3. – С. 215–221.
14. Башлак О.Б. Развитие вомероназального органа в эмбриогенезе млекопитающих животных и человека // Здоровоохранение. – 2011. – Т.2. – С. 16-18.
15. Беляева Л.Е., Лигецкая И.В., Павлюкевич А.Н., Лазуко С.С., Ладик Ю.С. Половые особенности функционирования АТФ-чувствительных калиевых каналов коронарных артерий крыс, перенесших пренатальный стресс // Вестник ВГМУ. – 2020. – № 4. – С. 22-29.
16. Беляева Л.Е., Федченко А.Н., Лигецкая И.В., Ковзова Е.И., Столярова В.Н. Влияние комбинированного пренатального стресса на физическую выносливость, болевую чувствительность и поведение крыс // Вестник ВГМУ. – 2015. – № 1. – С. 26-33.

17. Беляков В.И., Инюшкина Е.М. Лабораторные крысы: содержание, развитие, кормление и использование в биомедицинских исследованиях: учебное пособие // Федеральное агентство по образованию, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования "Самарский гос. ун-т", Каф. физиологии человека и животных. – Самара: Самарский ун-т. – 2008. – 38 с.

18. Блинов Д.В. Развитие гематоэнцефалического барьера в онтогенезе через призму иммуногистохимического анализа нейроспецифических белков // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – № 4. – С. 64-68.

19. Боташева Т.Л., Кудинова Е.И., Орлов А.В., Палиева Н.В., Авруцкая В.В., Капустин Е.А., Баринова В.В. Особенности межсистемной интеграции между гормональным статусом, системой ангиогенных факторов, продукцией плацентарного белка pp 13 и гемодинамическими процессами в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при физиологической и осложненной беременности // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 400.

20. Буткевич И.П., Михайленко В.А., Шимараева Т.Н., Кочубеев А.В. Коррекция болевого и аффективного поведения комбинацией флуоксетина и буспирона у пренатально стрессированных самок крыс // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 57-63.

21. Буткевич И.П., Шимараева Т.Н., Михайленко В.А. Пренатальные влияния буспирона и стресса на поведенческие реакции у разнополых крысят в период онтогенеза с пониженным уровнем мозгового серотонина // Педиатр. 2014. – Т. 5. – № 1. – С. 90-96.

22. Верзакова Ю.А., Гиршфельд В.А. Изменение иммунного статуса в условиях стресса // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 3. – С. 2.

23. Вернигора А. Н., Волкова Н. В. Влияние стресса, перенесенного матерями во время беременности, на подвижность потомства в тесте

«Открытое поле» и активность карбоксипептидаз в гипоталамо-гипофизарнонадпочечниково-гонадной системе крыс // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки. – 2013. – № 1 (1). – С. 144–150.

24. Володина М.А., Себенцова Е.А., Левицкая Н.Г., Каменский А.А. Исследование отставленных эффектов острого пренатального стресса, вызванного неизбегаемым плаванием // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова – 2010. – Т. 60. – № 6. – С. 730–739.

25. Вялкова А.А., Фролов Б.А., Савельева Е.В., Чеснокова С.А. Пренатальный стресс и его роль в патологии детского возраста: исторические аспекты и современное состояние вопроса (обзор литературы) // Нефрология. – 2020. – Т.24. – № 3. – С.28-41.

26. Газизова Г.Р., Валеева Ф.В., Каримуллина С.Р. Феохромоцитома и беременность // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13 – № 1. – С. 98-101.

27. Галкина О.В., Ещенко Н.Д., Путилина Ф.Е. Изменение липидного состава мозга на ранних этапах онтогенеза // Нейрохимия. – 2014. – Т.31. – т № 2. – С. 1-7.

28. Горбань А.Н, Манчук В.Т., Перфильева А.В., Смирнова Е.В., Чеусова Е.П. Механизм повышения корреляций между физиологическими параметрами при увеличении адаптационного напряжения // Труды IV Международной конференции «Математика, компьютер, образование». – М.: Прогресс-традиция, 1997. – С. 68-73.

29. Горбань А.Н, Манчук В.Т., Петушкова Е.В. Динамика корреляций между физиологическими параметрами при адаптации и эколого-эволюционный принцип полифакториальности // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. – 1987. – Т.10. – С.187-198.

30. Граф А.В., Дунаева Т.Ю., Маклакова А.С., Маслова М.В., Соколова Н.А. Трансгенерационные эффекты антенатального стресса разной

этиологии // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2012. – № 5. – С. 529-539.

31. Гуламова Ш.Х., Перцов С. С., Калиниченко Л. С., Бердиев Д. Л. Реакция органов-маркеров (тимуса, надпочечников и селезёнки) на эмоциональный стресс // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. – 2014. – № 1-1(126). – С. 151-158.

32. Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Стресс (общий адаптационный синдром): лекция // Байкальский медицинский журнал. – 2022. – Т. 1. – № 1. – С. 70-80 .

33. Дегтярев В.П., Перцов С.С. Нейрофизиология. Учебник – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 496 с.

34. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Липатенкова А.К. Современная нейроэндокринология // Вестник РАМН. – 2012. – № 8. – С. 7-13.

35. Дёмин Д.Б., Кривоногова Е.В., Кривоногова О.В., Поскотинова Л.В., Горенко И.Н., Попкова В.А. Исследование динамики уровня саливарного кортизола при оценке сердечно-сосудистых реакций на общее холодное воздействие // Журнал медико-биологических исследований. – 2020. – Т. 8. – № 2. – С. 121-131.

36. Джаббарова Р.Р. Плацентарная недостаточность и задержка роста плода (обзор литературы) // Research Focus. – 2022. – Т. 1. – С. 309-319.

37. Джобава Э.М. Фетальное программирование // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 10–15.

38. Дильман В.М., Цырлина Е.В. Влияние внутренней среды организма на возникновение и развитие опухолей. – в кн.: Общая онкология. Под ред. Н.П. Напалкова. – М.: Медицина, 1989. – С. 119-142.

39. Дунай В.И. Влияние ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на становление механизмов теплообмена в постнатальном онтогенезе у млекопитающих // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. № 1 (15). – С. 108-112.

40. Ермакова И.В. Современные представления о механизмах регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы // Новые исследования. – 2014. – № 4(41). – С. 77-86.

41. Заводова А.А. Современные представления о функциональной системе мать – плод. Способы, модели и алгоритмы модернизации науки в современных условиях: сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции. – Воронеж: Общество с ограниченной ответственностью "Агентство международных исследований", 2019. – С. 6-12.

42. Зайцев А.А., Смирнова И.Н., Левицкий Е.Ф., Абрамович С.Г. Влияние экстремальных стрессорных факторов на состояние основных систем гомеостаза у лиц опасных профессий // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2011. – № 6. – С. 152-154.

43. Закирова Г.Ш., Губеева Е.Г., Кадиков И.Р., Галяутдинова Г.Г., Халикова К.Ф. Влияние корма с содержанием трансгенной сои на репродуктивную функцию белых крыс // Ветеринарный врач. – 2021. – № 6. – С. 152-154.

44. Захарова Л.А. Отдаленные последствия перинатального стресса в функционировании иммунной и нейроэндокринной систем // Медицинская иммунология. 2017. – Т. 19. – № 5. – С. 284.

45. Захарова Л.А. Пренатальный стресс в программировании развития иммунной и нейроэндокринной систем // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 15. – С. 124-126.

46. Зенин Д.Ю., Негруша Н.А., Гордиенко А.В., Шмидт А.А., Алиева М.Т. Особенности влияния колебаний уровня гликемии на состояние вегетативной нервной системы у женщин-военнослужащих с различной массой тела в период беременности // Международная науч. - практ. конф. по военной медицине. – СПб. – 2013. – С. 323-324.

47. Зубова Ю.О., Бондаренко Н.С., Сапронова А.Я., Угрюмов М.В. Секретия норадреналина из мозга в общую систему циркуляции в онтогенезе у крыс // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32. – № 2. – С. 116-122.
48. Иванова В.В., Мильто И.В., Серебрякова О.Н., Суходоло И.В. Сердце крысы в пренатальном и постнатальном периоде онтогенеза // Онтогенез. – 2021. – Т. 52. – № 5. – С. 329–344.
49. Иванова Л.А., Титкова Е.В. Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 5–10.
50. Кагазежева Н.Х., Коломийцева Н.С., Доронина Н.В. Гормональная регуляция мышечной деятельности // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2014. – № 1. – С. 422-424.
51. Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях // Практическая медицина. – 2015. № 1(86). – С. 21-25.
52. Калиниченко Л.С., Коплик Е.В., Перцов С.С. Цитокиновый профиль периферической крови у крыс с разными поведенческими характеристиками при остром эмоциональном стрессе // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2013(а). – Т. 156. – № 10. – С. 426-429.
53. Калиниченко Л.С., Перцов С.С., Коплик Е.В. Влияние мелатонина на цитокиновый профиль сыворотки крови у крыс с разными параметрами поведения при остром эмоциональном стрессе // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2013(б). – Т. 156. – № 11. – С. 569-573.
54. Калиниченко Л.С., Перцов С.С., Коплик Е.В. Воздействие интерлейкина-4 на антиоксидантную защиту головного мозга крыс при остром эмоциональном стрессе // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2013(в). – Т. 156. – № 7. – С. 13-16.

55. Караулов А.В. Ассоциация иммунных и биохимических расстройств при патологических процессах. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 2002. – 651 с.
56. Кассиль Г.Н. Внутренняя среда организма. – М.: Наука, 1983. – 227 с.
57. Кассиль Г.Н. Наука о боли. 2-е доп. изд. – М.: Наука, 1975. – 399 с.
58. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 3-7.
59. Квиткова Л.В., Смакотина С.А., Сотникова Ю.М. Истоки ожирения у взрослых: роль антенатального и раннего постнатального периодов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т.8. – № 2. – С. 67–73.
60. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
61. Кирбаева Н.В., Евстратова В.С., Ригер Н.А., Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Васильев А.В. Цитокиновый профиль крови у крыс с разными поведенческими характеристиками в условиях метаболического стресса // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2018. – Т. 166. – № 10. – С. 417-420.
62. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кириязи Т.С. Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцевого диапазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2011. – Т. 151. – № 3. – С. 259- 262.
63. Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Горячева М.А. Применение теста "принудительное плавание" при проведении доклинических исследований // Международный вестник ветеринарии. – 2015. – № 4. – С. 90-95.
64. Колесникова Л.Р. Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 30-36.

65. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – Т. 9. – № 1. – С. 16–18.
66. Коренчевский Г.В. Общее предрасположение организма к росту в нем злокачественных новообразований. – Петроград, 1916. – 54с.
67. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы изменения нейроиммунного взаимодействия при стрессе // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2017. – Т. 103. – № 3. – С. 217-229.
68. Косырева А.М., Макарова О.В. Половые различия морфофункциональных изменений иммунной системы у крыс Вистар разных возрастных групп при экспериментальной эндотоксинемии // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2020. – № 2. – С. 65–73.
69. Кравцов А.А., Шурыгин А.Я., Шурыгина Л.В., Злищева Л.И., Абрамова Н.О., Хаспеков Л.Г. Пренатальное воздействие ацетата свинца на антиоксидантную глутатионовую систему головного мозга новорожденных крысят *in vivo* и на нейритный рост *in vitro* // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26. – № 3. – С. 225–231.
70. Краюшкина В.К., Титова А.В. Агрегационная активность тромбоцитов при нормально протекающей беременности в условиях крайнего севера // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Наука и социум». – 2022. – № XIX. – С. 126-131.
71. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология. – М. – 1997. – 282 с.
72. Кулешова О.Н., Теплый Д.Л., Теплый Д.Д. Коррекция α -токоферолом свободнорадикального дисбаланса крови и поведения пренатально стрессированных крыс // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9. – № 1. – С. 25-34.

73. Куулар Ш.В., Доржу У.В., Сарыг С.К. Физиология стресса. Учебно-методическое пособие. – Кызыл: Изд-во ТувГУ, 2018. – 89 с.
74. Леонтьева Н.В. Особенности гормонального статуса во время беременности // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2022. – № 1. – С. 22-27.
75. Лис Л.Р., Аладьева Т.Л. Органо- и системогенез крысы // POLISH JOURNAL OF SCIENCE. – 2022. – № 53. – С 3-13.
76. Мазурина Н.В., Лескова И.В., Трошина Е.А., Логвинова О.В., Адамская Л.В., Красниковский В.Я. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – № 4. – С.18-24.
77. Макаровская Е.А., Баранов А.Н., Истомина Н.Г., Ревако П.П. Гипоксия плода как причина неблагоприятных исходов беременности: систематический обзор методов оценки // Экология человека. – 2021. № 7. – С. 4-11.
78. Маркова Е.В. Механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации поведенческих реакций. – Красноярск: Научно-инновационный центр, 2012. – 235 с.
79. Маркова Е.В., Княжева М.А. Стимуляция пассивного поведения у экспериментальных животных клетками иммунной системы // Мир науки, культуры, образования. – 2014. – № 6(49). – С. 589-592.
80. Мартюшева А. С., Субботина А. Ю., Абрамова А. Ю., Перцов С. С. Корреляционные взаимосвязи между физиологическими показателями у внутриутробно стрессированных крыс в разные периоды постнатального онтогенеза // Патогенез. – 2022 (в). – Т. 20. – № 3. – С. 109-110.
81. Мартюшева А.С., Субботина А. Ю., Абрамова А. Ю., Алексеева И.В., Перцов С.С. Изменение метаболических показателей у крыс в разные возрастные периоды после пренатального стресса // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022(а). – Т. 30. – № 4. – С. 471-480.

82. Мартюшева А.С., Субботина А. Ю., Абрамова А. Ю., Перцов С. С. Поведение внутриутробно стрессированных крыс в тесте "приподнятый крестообразный лабиринт" в разные периоды постнатального онтогенеза // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2022(б) – Т. 174. – № 9. – С. 268-273.

83. Матризаева Г.Д., Алимова М.М., Кличева Т.А. Современное состояние проблемы и теорий развития преэклампсии как тяжелого осложнения беременности // Вестник науки и образования. – 2019. – № 19-2 (73). – С. 72-75.

84. Минасян С.М., Геворкян Э.С., Ксаджикян Н.Н. Роль симпатoadреналовой системы в изменении электрической активности коры больших полушарий и гипоталамуса при воздействии вибрации // Сенсорные системы. – 2016. – Т. 30. – № 3. – С. 228–233.

85. Михайлов П.В., Осетров И.А., Ахапкина А.А., Муравьев А.А. Возрастные изменения внешнего дыхания у человека // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – Т. 3. – № 4. – С. 172-175.

86. Морозов Б.Б. Актуальные проблемы патофизиологии: избранные лекции. – М.: Медицина, 2001. – 424 с.

87. Мустафазаде Т.Ш., Абдуллаева Г.М., Божбанбаева Н.С., Тастанбеков Б.Д., Бейсекова А.А., Есенова С.А. Сравнительный анализ причин задержки внутриутробного развития плода // Вестник КазНМУ. – 2012. – № 1. – С. 1-4.

88. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. "Внутриутробное программирование" гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития // Пробл. эндокр. – 2010. – № 6. – С. 32-40.

89. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова ИЮ. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 399– 405.

90. Никитина Ю.В., Мухина И.В. Изменения окислительных процессов в ткани головного мозга и крови крыс в раннем онтогенезе //

Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2009. – Т. 6. – № 1. – С. 124–131.

91. Николаева И.В., Белолюбская Д.С. Влияние пренатального эмоционального стресса на развитие головного мозга, надпочечников и гонад крыс в постнатальном онтогенезе // Вестник СВФУ. – 2012. – № 1. С. 68-73.

92. Николаева-Балл Д.Р., Кан Н.И. Состояние адаптационных механизмов у женщин с метаболическим синдромом и гестозом в III триместре беременности // Биомедицинский журнал. – 2012. – Т. 13. – С. 803–818.

93. Ордян Н.Э., Смоленский И.В., Пивина С.Г., Акулова В.К. Особенности формирования тревожно-депрессивного состояния в экспериментальной модели посттравматического стрессового расстройства у пренатально стрессированных самцов крыс // Журн. высш. нерв. деят. – 2013. – Т. 63. – № 2. – С. 280-289.

94. Пасюк А.А., Пивченко П.Г. Эмбриогенез тимуса человека и белой крысы // Актуальные вопросы морфологии. Гродно: Тр. ГрГМУ. – 2008. – С. 91-92.

95. Перцов С.С. Абрамова А.Ю., Симаков А.Б., Водохлебов И.Н. Динамика поведенческой активности и показателей метаболизма у крыс при многократном воздействии электромагнитным СВЧ-излучением // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018а. – Т. 104. – № 10. – С. 1227-1237.

96. Перцов С.С. Гурковский Б.В., Абрамова А.Ю., Трифонова Н.Ю., Симакова А.Б., Журавлев Б.В. Динамика показателей метаболизма у крыс при многократном воздействии модулированным низкоинтенсивным СВЧ-излучением // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2018б. – Т. 165. – № 4. – С. 404-408.

97. Перцов С.С. Мелатонин в системных механизмах эмоционального стресса. – М.: Изд-во РАМН. – 2011. – 232 с.

98. Перцов С.С., Алексеева И. В., Коплик Е. В., Шаранова Н.Э., Кирбаева Н.В., Гаппаров М.М.Г. Динамика изменений двигательной активности и уровня тепловыделения у крыс после острой стрессорной нагрузки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 1. – С. 14-18.
99. 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 им. И.М. Сеченова. – 2021. – Т. 107. – № 3. – С. 321–331.
100. Перцов С.С., Иванникова Н.О., Крылин В.В. Влияние эмоциональной стрессорной нагрузки на содержание биогенных аминов в сенсомоторной коре головного мозга у крыс с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2012. – Т. 154. – № 10. – С. 412-416
101. Перцов С.С., Коплик Е. В., Калиниченко Л. С. Модулирующее влияние интерлейкина-4 на свободнорадикальные процессы в головном мозге крыс при эмоциональном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 4. – С. 376-379.
102. Перцов С.С., Коплик Е. В., Калиниченко Л. С. Сравнительный анализ действия цитокинов на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс с разными поведенческими характеристиками // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 9. – С. 244-247.
103. Перцов, С. С. Абрамова А. Ю., Чехлов В. В. Влияние многократных стрессорных воздействий на цитокиновый профиль крови у крыс с разными показателями поведения // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2021. – Т. 172. – № 10. – С. 400-405.

104. Петренко Е. В. Лимфоидная система и ее место в современной науке // Бюллетень науки и практики. – 2017. – № 9(22). – С. 26-50.
105. Петров Ю.А., Купина А.Д. Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте // Медицинский совет. – 2020. – № 13. – С. 50-56.
106. Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 3. – С. 54-61.
107. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Ключникова Е.И. Методика ранжирования крыс по стрессоустойчивости и определение объема выборки при экспериментальном ушибе сердца // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – С. 120.
108. Прохоренко И.О., Германова В.Н., Сергеев О.С. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 1(25). – С. 82-96.
109. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Гендерные особенности системы интерлейкина-1 у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13. – № 3. – С. 31-37.
110. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Гондаренко А.С. Преждевременные роды: есть ли перспективы? // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 99-103.
111. Родькова Ю.А., Кобозева И.С. Понятие эмоции человека и их функции как составляющие современного образования // МНКО. – 2020. – № 5(84). – С. 79-81.
112. Ростова Н.С. Изменчивость системы взаимосвязей // Тезисы докладов IV Международной конференции «Математика, компьютер, образование». – М.: Прогресс-традиция. – 1997. – 132 с.

113. Рыжавский Б.Я., Соколова Т.В. Влияние эмоционального стресса беременных крыс на показатели развития головного мозга их 21-дневного потомства // Дальневосточный медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 28-31.
114. Сайфетярова Ю.Ю., Мельникова В.И., Сапронова А.Я., Угрюмов М.В. Развивающийся мозг как эндокринный источник норадреналина в крови // Доклады Академии наук. – 2014. – Т. 454. – № 3. – С. 355-358.
115. Сакович В.Н., Гречка Е.М., Степахина М.Э., Дербина Е.А., Гузенко Н.В. Введение лекарственных препаратов в субтеноновое пространство глаза в лечении передней ишемической нейропатии // Медичні перспективи. – 2017. – № 1. – С. 50-54.
116. Салехов С.А. Влияние стресса во время беременности на формирование предрасположенности к развитию психосоматики // Вестник НовГУ. – 2020. – № 1(117). – С.71-73.
117. Самоутруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Тюренков И.Н. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // Иммунология. – 2017. – № 38(1). – С. 49-59.
118. Сарапульцев П.А., Сарапульцев А.П. Стресс и иммунная система // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 5-10.
119. Сашков В.А., Сельверова Н.Б., Ермакова И.В. Возрастные и половые особенности поведения и уровня стероидных гормонов в мозге у крыс в неонатальном и раннем постнатальном периоде развития // Новые исследования. – 2008. – № 1. – С.52-60.
120. Седов К.Р., Горбань А.Н., Петушкова Е.В., Манчук В.Т., Шаламова Е.Н. Корреляционная адаптометрия как метод диспансеризации населения // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 10. – С.69-75.
121. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме // Пер. с англ. В.И. Кандрора и А.А. Рогова. М.: Медгиз. – 1960. – 254 с.

122. Селье Г. Стресс без дистресса // Пер. с англ.; общ. ред. Е.М. Крепса. – М.: Прогресс. – 1979. – 124 с.
123. Семенов Х.Х., Каркищенко Н.Н., Матвеев Е.Л., Капанадзе Г.Д. Влияние острой гипобарической гипоксии на репродуктивную функцию лабораторных крыс и мышей. Сообщение 1: Исследование последствий воздействия острой гипобарической гипоксии на стадии раннего органогенеза на жизнеспособность эмбрионов у самок крыс и мышей // Биомедицина. – 2012. – № 3. – С. 73-78.
124. Сенников С.В., Лопатникова Ю.А., Киреев Ф.Д. Аутоантитела к цитокинам: биологическая и патогенетическая роль // Цитокины и воспаление. – 2015. – № 2. – С.12-21.
125. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. Руководство. М.: МЕДпресс-информ. – 2015. – 512 с.
126. Симонова Е.Ю., Косырева А.М., Макарова О.В., Диатроптов М.Е. Возрастные изменения морфофункционального состояния иммунной системы у крыс Вистар // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2014. – № 1(9). – С. 35-41.
127. Смирнова А.В., Корягина О.А. Стресс и физиологический ответ организма. Экзаменационный стресс у студентов // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 2. – С. 17.
128. Смоленский И.В., Притворова А.В., Ордян Н.Э. Влияние пренатального стресса на окислительные модификации белков и активность супероксиддисмутазы в мозге и плазме крови самцов крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 104. – № 11. – С. 1356–1367.
129. Соколов В.Е., Квашнин С.А. Онтогенез поведения. Серая крыса: систематика, экология, регуляция численности. М.: Наука. – 1990. – С. 230-247.

130. Степанова И.П. Влияние больших доз ионизирующей радиации на развитие и строение зрительного нерва // Український часописветеринарних наук. – 2013. – Т. 188. – № 2. – С. 170-174.

131. Субботина А.Ю., Мартюшева А.С., Ратмиров А.М., Абрамова А.Ю., Алексеева И.В., Перцов С.С. Возрастные и гендерные особенности показателей цитокинового профиля крови у крыс после пренатального стресса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174. – № 9. – С. 278-283.

132. Судаков К.В. Избранные труды // Российская акад. мед. наук, ГУ НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина. – М.: ГУ НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН. – 2007. – 343 с.

133. Судаков К.В. Избранные труды. Том 3. Эмоции и эмоциональный стресс. – М.: НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН. – 2012. – 534 с.

134. Судаков К.В. Системное построение функций человека. – М.: НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН. – 1999. – 21 с.

135. Судаков К.В. Устойчивость к психоэмоциональному стрессу как проблема биобезопасности // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2002. – № 11. – С. 15.

136. Супрун Е.Н. Цитокины и аутоантитела к цитокинам (часть 2) // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2016. – № 1(44). – С. 33-36.

137. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С., Nahn N., Советов Б.С. Функциональные и метаболические эффекты симпато-адреналовой системы и стресс: монография. – М.: Издательский дом Акад. Естествознания. – 2019. – 137 с.

138. Темкин М.Л., Павлова О.Н., Гуленко О.Н., Глазкова Е.Н., Канаева Е.С. Особенности постнатального физического развития потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – № 5(59). – С. 13-20.

139. Теряева Н.Б. Стресс: метаболические основы адаптации и патология сердечно-сосудистой системы // Креативная кардиология. – 2008. – № 1. – С. 24-30.
140. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 3. – С. 194-204.
141. Трошина Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма // Проблемы эндокринологии. – 2021. – № 67(2). – С. 4-9.
142. Туманова Л.Е., Коломиец Е.В. Современный взгляд на эндокринную функцию плаценты. (обзор литературы). // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 4(68). – С.33-36.
143. Харченко С.В. Изменение активности синтеза белка в эмбриогенезе легких и почек крыс после введения парацетамола и нимесулида беременным самкам // СМБ. – 2009. – № 3. – С. 114-119.
144. Циркин В.И., Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л. Беременность как стрессотолерантное состояние // Вятский медицинский вестник. – 2012. – № 4. – С. 54-61.
145. Черноситов А.В., Маринец Г.Ю., Боташева Т.Л., Гурбанова Л.Р. Соотношение межполушарной асимметрии мозга и латеральности репродуктивных процессов у женщин // Четвертая международная научная конференция, посвященная 100-летию ЮФУ 5-8 февраля 2015 года. Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие. – Ростов-на-Дону. – 2015. – С. 190-193.
146. Шанин В.Ю. Патофизиология. – СПб.: ВМА. – 2004. – 710 с.
147. Шаравьева И.Л., Гейн С.В. Влияние острого холодцового стресса на секрецию IL-2, IL-4, IFN γ , IL-12 спленоцитами мыши *in vivo* // Медицинская иммунология. – 2022. – № 4. – С. 843-848.

148. Шишелова А. Ю. Формирование половых различий в развитии исследовательской активности крыс пубертатного периода // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2012. – Т. 62. – № 1. – С. 33-42.

149. Шостак В.А. Фетоплацентарная недостаточность: возможности фармакотерапии // Медицинские новости. – 2016. – № 10(265). – С. 40-43.

150. Щербаков В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И. Роль миокинов в регуляции энергетического обмена // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 3. – С. 173-178.

151. Юлдашев А.Ю., Рахматова М.Х., Ибрагимова Х.З. Функциональная морфология бокаловидных клеток слизистой оболочки тонкой кишки в различные периоды постнатального онтогенеза // Re-health journal. – 2019. – № 1. – С. 82-89.

152. Юнусова С.Г., Розенталь А.Н., Балтина Т.В. Стресс. Биологический и психологический аспекты // Ученые записки казанского государственного университета. Гуманитарные науки. – 2008. – Том 150. – № 3. – С. 139-149.

153. Яглова Н.В., Обернихин С.С. Влияние активации иммунной системы материнского организма в ранние сроки беременности на постнатальный морфогенез органов иммунной системы потомства // Проблемы репродукции. – 2013. – № 1. С. 73-77.

154. Янкелевич И.А., Филатенкова Т.А., Шустов М.В. Влияние хронического эмоционально-физического стресса на показатели нейроэндокринной и иммунной систем // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 85–90.

155. Aggarwal P.K., Chandel N., Jain V., Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia // J. Hum. Hypertens. – 2012. — Vol. 26. – N 4. — P. 236-241.

156. Alcántara-Alonso V., Panetta P., de Gortari P., Grammatopoulos D.K. Corticotropin-Releasing Hormone As the Homeostatic Rheostat of Feto-Maternal

Symbiosis and Developmental Programming In Utero and Neonatal Life // *Front Endocrinol (Lausanne)*. — 2017. — Vol. 8. — N 161. — P. 1-10.

157. Amândio A.R., Lopez-Delisle L., Bolt C.C., Mascrez B., Duboule D. A complex regulatory landscape involved in the development of mammalian external genitals. // *Elife*. — 2020. Vol. 9 (e52962). — P. 1-26.

158. Andersson U., Tracey K.J. Reflex principles of immunological homeostasis // *Annu Rev Immunol*. — 2012. — Vol. 30. — P. 313–335.

159. Babikian T., Prins M.L., Cai Y., Barkhoudarian G., Hartonian I., Hovda D.A., Giza C.C. Molecular and physiological responses to juvenile traumatic brain injury: focus on growth and metabolism // *Dev Neurosci*. — 2010. — Vol. 32(5-6). — P. 431-441.

160. Backović D.V., Maksimović M., Davidović D., Zivojinović J.I., Stevanović D. [Stress and mental health among medical students] // *Srp Arh Celok Lek*. — 2013. — Vol. 141(11-12). — P. 780-784.

161. Barker D.J.P., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales // *Lancet*. — 1986. — Vol. 1(8489). — P. 1077–1081.

162. Barnhouse M., Jones B.L. The Impact of Environmental Chronic and Toxic Stress on Asthma // *ClinRevAllergyImmunol*. — 2019. — Vol. 57(3). — P. 427-438.

163. Baron K.G., Reid K.J. Circadian misalignment and health // *Int Rev Psychiatry*. — 2014. — Vol. 26(2). — P. 139-154.

164. Besedovsky H.O., del Rey A. Central and Peripheral Cytokines Mediate Immune-Brain Connectivity // *Neurochemical Research*. — 2010. — Vol. 36(1). — P. 1–6.

165. Bevans M.F., Ross A., Wehrle L., Klagholz S.D., Yang L., Childs R., Flynn S.L., Remaley A.T., Krumlauf M., Reger R.N., Wallen G.R., Shamburek R., Pacak K. Documenting stress in caregivers of transplantation patients: initial evidence of HPA dysregulation // *Stress*. — 2016. — Vol. 19(2). — P. 175-184.

166. Braithwaite E.C., Pickles A., Sharp H., Glover V., O'Donnell K.J., Tibu F., Hill J. Maternal prenatal cortisol predicts infant negative emotionality in a sex-dependent manner // *Physiol. Behav.* – 2017. – Vol. 175. – P. 31-36.
167. Brunton P.J. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring // *Reproduction.* – 2013. Vol. 146(5). – P. 175–189.
168. Buckberry S., Bianco-Miotto T., Bent S.J., Dekker G.A., Roberts C.T. Integrative transcriptome meta-analysis reveals widespread sex-biased gene expression at the human fetal-maternal interface // *Mol Hum Reprod.* – 2014. – Vol. 20. – P. 810–819.
169. Burton G.J., Fowden A.L., Thornburg K.L. Placental origins of chronic disease // *Physiol. Rev.* – 2016. – Vol. 96(4). – P. 1509-1565.
170. Can M., Sancar E., Harma M., Guven B., Mungan G., Acikgoz S. Inflammatory markers in preeclamptic patients // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2011. — Vol. 49 (9). — P. 1469-1472.
171. Cannon W.B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent research into the function of emotional excitement. 2nd ed. New York, NY: Appleton-Century-Crofts. — 1929. — P. 1871-1945.
172. Carson W.F., Kunkel S.L. Regulation of cellular immune responses in sepsis by histone modifications // *Advances in protein and structural biology.* – 2017. – Vol. 106. – P. 191–224.
173. Carter A.M. Evolution of placental function in mammals: the molecular basis of gas and nutrient transfer, hormone secretion, and immune responses // *Physiol. Rev.* — 2012. — Vol. 92. — P. 1543–1576.
174. Castellani J.W., Tipton M.J. Cold Stress Effects on Exposure Tolerance and Exercise Performance // *Compr. Physiol.* — 2015. — Vol. 6(1). — P. 443-469.
175. Cheray M., Joseph B. Epigenetics control microglia plasticity // *Front. Cell. Neurosci.* — 2018. — Vol. 12(243). — P. 1-13.

176. Choi G.B., Yim Y.S., Wong H., Kim S., Kim H., Kim S.V., Hoeffler C.A., Littman D.R., Huh J.R. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring // *Science*. — 2016. — Vol. 351(6276). — P. 933-939.
177. Clark A., Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes // *J Int Soc Sports Nutr*. — 2016. — Vol. 13(43). — P. 1-21.
178. Cottrell E.C., Seckl J.R., Holmes M.C., Wyrwoll C.S. Foetal and placental 11 β -HSD2: a hub for developmental programming // *Acta Physiol (Oxf)*. — 2014. — Vol. 210(2). — P. 288-295.
179. Crema V.O., Fossati A.C., Hamassaki D.E., Santos M.F. Distribution of small Rho GTPases in the developing rat submandibular gland // *Journal of Molecular Histology*. — 2008. — Vol. 39. — N. 5. — P. 519-525.
180. Crofford L.J. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain // *Trans Am Clin Climatol Assoc*. — 2015. — Vol. 126. — P. 167-183.
181. Cvitic S., Longtine M.S., Hackl H., Wagner K., Nelson M.D., Desoye G., Hiden U. The human placental sexome differs between trophoblast epithelium and villous vessel endothelium // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8(e79233). — P. 1-12.
182. Dănilă O.O., Berghian A.S., Dionisie V., Gheban D., Olteanu D., Tabaran F., Baldea I., Katona G., Moldovan B., Clichici S., David L., Filip G.A. The effects of silver nanoparticles on behavior, apoptosis and nitro-oxidative stress in offspring Wistar rat // *Nanomedicine (Lond)*. — 2017. — Vol. 12(12). — P. 1455-1473.
183. de Oliveira C.M., Sakata R.K., Issy A.M., Gerola L.R., Salomão R. Cytokines and pain // *Rev Bras Anesthesiol*. — 2011. Vol. 61. — N 2. — P. 255-265.
184. DeVon H.A., Piano M.R., Rosenfeld A.G., Hoppensteadt D.A. The association of pain with protein inflammatory biomarkers: a review of the literature // *Nurs. Res*. — 2014. — Vol. 63. — N 1. — P. 51-62.

185. Dhabhar F.S., Malarkey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-induced redistribution of immune cells – from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones – Curt Richter Award Winner // *Psychoneuroendocr.* – 2012. – Vol. 37 (9). – P. 1345–1368.
186. Dimofski P., Meyre D., Dreumont N., Leininger-Muller B. Consequences of Paternal Nutrition on Offspring Health and Disease // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – N. 2818. – P. 1-15.
187. Donzis E.J., Tronson N.C. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences // *Neurobiol Learn Mem.* – 2014. – Vol. 115. – P. 68-77.
188. Douros K., Moustaki M., Tsabouri S., Papadopoulou A., Papadopoulos M., Priftis K.N. Prenatal Maternal Stress and the Risk of Asthma in Children. // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – N. 202. – P.1-9.
189. Dreiling M., Schiffner R., Bischoff S., Rupprecht S., Kroegel N., Schubert H., Witte O.W., Schwab M., Rakers F. Impact of chronic maternal stress during early gestation on maternal-fetal stress transfer and fetal stress sensitivity in sheep // *Stress.* – 2018. – Vol. 21. – N 1. – P. 1-10.
190. Eckel R. H., Jakicic J. M., Ard J. D., et al. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology. // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. S76/S99.
191. Elwenspoek M.M.C., Kuehn A., Muller C.P., Turner J.D. The effects of early life adversity on the immune system // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. – Vol. 82. – P. 140-154.
192. Entringer S. Impact of stress and stress physiology during pregnancy on child metabolic function and obesity risk // *Curr. Opin. Clin Nutr. Metab. Care.* – 2013. – Vol. 16. – N. 3. – P. 320–327.
193. Entringer S., Buss C., Wadhwa P.D. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective Curt Richter Award Paper // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 62. – P. 366–375.

194. Estes M.L., McAllister A.K. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2015. – Vol. 16. – N. 8. – P. 469-486.
195. Estes M.L., McAllister A.K. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders // *Science.* – 2016. – Vol. 353. – P. 772–777.
196. Everly G.S., Lating J.M. A clinical guide to the treatment of the human stress response // New York: Springer. – 2013. – 456 p.
197. Farghaly H.S.M., Mahmoud A.M., Abdel-Sater K.A. Effect of dexmedetomidine and cold stress in a rat model of neuropathic pain: Role of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α // *European Journal of Pharmacology.* – 2016. – N. 776. – P. 139-145.
198. Fatemi M., Roodbari N.H., Ghaedi K., Naderi G. The effects of prenatal exposure to silver nanoparticles on the developing brain in neonatal rats // *Journal of Biological Research.* – 2013. – Vol. 20. –P. 233- 242.
199. Felger J.C., Lotrich F.E. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications // *Neurosci.* – 2013. – Vol. 246. – P. 199–229.
200. Fowler N., Vo P.T., Sisk C.L., Klump K.L. Stress as a potential moderator of ovarian hormone influences on binge eating in women // *F1000Res.* – 2019. – Vol. 8(F1000 Faculty Rev-222). – P. 1-10.
201. Galley J.D., Nelson M.C., Yu Z., Dowd S.E., Walter J., Kumar P.S., Lyte M., Bailey M.T. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota // *BMC Microbiol.* – 2014. – Vol. 14. – N. 189. – P. 1-13.
202. Gardner M., Lightman S., Kuh D., Comijs H., Deeg D., Gallacher J., Geoffroy M.C., Kivimaki M., Kumari M., Power C., Hardy R., Richards M., Ben-Shlomo Y. Dysregulation of the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis and cognitive capability at older ages: individual participant meta-analysis of five cohorts // *SciRep.* – 2019. – Vol. 9. – N. 4555. – P. 1-13.

203. Giesing E.R., Suski C.D., Warner R.E., Bell A.M. Female sticklebacks transfer information via eggs: effects of maternal experience with predators on offspring // *Proc Biol Sci.* – 2011. – Vol. 278. – N. 1712. – P. 1753-1759.
204. Gilman S.E., Cherkerzian S., Buka S.L., Hahn J., Hornig M., Goldstein J.M. Prenatal immune programming of the sex-dependent risk for major depression // *Transl. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 6(e822). – P. 1-8.
205. Goldstein J.M. Impact of Prenatal Stress on Offspring Psychopathology and Comorbidity With General Medicine Later in Life // *Biol Psychiatry.* – 2019. – Vol. 85. – N. 2. – P. 94-96.
206. Goldstein J.M., Cherkerzian S., Buka S.L., Fitzmaurice G., Hornig M., Gillman M., O'Toole S., Sloan R.P. Sex-specific impact of maternal-fetal risk factors on depression and cardiovascular risk 40 years later. // *J Dev Orig Health Dis.* – 2011. – Vol. 2. – N. 6. – P. 353-64.
207. Goldstein J.M., Hale T., Foster S.L., Tobet S.A., Handa R.J. Sex differences in major depression and comorbidity of cardiometabolic disorders: Impact of prenatal stress and immune exposures // *Neuropsychopharmacology.* – 2019. – Vol. 44. – P. 59–70.
208. Graham A.M., Rasmussen J.M., Rudolph M.D., Heim C.M., Gilmore J.H., Styner M., Potkin S.G., Entringer S., Wadhwa P.D., Fair D.A., Buss C. Maternal systemic interleukin-6 during pregnancy is associated with newborn amygdala phenotypes and subsequent behavior at 2 years of age // *Biol. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 83. – N. 2. – P. 109-119.
209. Gruber F., Marchetti-Deschmann M., Kremslehner C., Schosserer M. The skin epilipidome in stress, aging, and inflammation // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 11:607076.
210. Guerreschi M.G., Araujo L.P., Maricato J.T. et al. Beta2-adrenergic receptor signaling in cd4+ foxp3+ regulatory t cells enhances their suppressive function in a pka-dependent manner // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – Vol. 43. – P. 1001–1012.

211. Gustafsson H.C., Sullivan E.L., Battison E.A.J., Holton K.F., Graham A.M., Karalunas S.L., Fair D.A., Loftis J.M., Nigg J.T. Evaluation of maternal inflammation as a marker of future offspring ADHD symptoms: A prospective investigation // *Brain Behav. Immun.* – 2020. Vol. 89. P. 350-356.
212. Gutiérrez-Rojas C., Pascual R., Bustamante C. Prenatal stress alters the behavior and dendritic morphology of the medial or bitofrontal cortex in mouse offspring during lactation // *Int. J. Dev Neurosci.* – 2013. Vol. 31. – N. 7. – P. 505-511.
213. Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis // *Int. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 42. – N. 5. – P. 1215–1222.
214. Hall C.S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity // *J. Comp. Physiol. Psychol.* – 1936. – Vol. 22. – P. 345-352.
215. Han V.X., Patel S., Jones H.F., Dale R.C. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders // *Nat. Rev. Neurol.* – 2021. – Vol. 17. – N. 9. – P. 564-579.
216. Handa R.J., Weiser M.J. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // *Front Neuroendocrinol.* – 2014. – Vol. 35. – N. 2. – P. 197-220.
217. Handley S.L., Mittani S. Effects of Adreno-receptor Agonists and Antagonists in a Maze-Exploration Model of Fear-Motivated Behaviour // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* – 1984. – Vol. 327. – P. 1-5.
218. Hanson M.A., Gluckman P.D. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? // *Physiol Rev.* – 2014. – Vol. 94. – N. 4. – P. 1027–1076.
219. Hodes G.E., Pfau M.L., Leboeuf M., Golden S.A., Christoffel D.J., Bregman D., Rebusi N., Heshmati M., Aleyasin H., Warren B.L., Lebonaté B., Horn S., Lapidus K.A., Stelzhammer V., Wong E.H., Bahn S., Krishnan V., Bolaños-Guzman C.A., Murrough J.W., Merad M., Russo S.J. Individual differences in the

peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2014. – Vol. 111. – N 45. – P. 16136-16141.

220. Howerton, C.L., Bale T.L. Prenatal programming: at the intersection of maternal stress and immune activation // Horm. Behav. – 2012. – Vol. 62. – N. 3. – P. 237–242.

221. Jaoude P., Vermont L.N., Porhomayon J., El-Solh A.A. Sleep-disordered breathing in patients with post-traumatic stress disorder // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2015 – Vol. 12. – N. 2. – P. 259-268.

222. Jerath R., Crawford M.W., Barnes V.A., Harden K. Self-regulation of breathing as a primary treatment for anxiety // Appl. Psychophysiol. Biofeedback. – 2015. – Vol. 40. – N. 2. – P. 107-115.

223. Jesenak M., Zelieskova M., Babusikova E. Oxidative Stress and Bronchial Asthma in Children-Causes or Consequences? // Front Pediatr. – 2017. – Vol. 5. – article 162.

224. Jiddou M.R., Pica M., Boura J., Qu L., Franklin B.A. Incidence of myocardial infarction with shifts to and from daylight savings time // Am. J. Cardiol. – 2013. – N. 111. – P. 631-635.

225. Joëls M. Corticosteroids and the brain // J Endocrinol. – 2018. – Vol. 238. – N. 3. – P. R121-R130.

226. Johnson J.D. Johnson J.D., Barnard D.F., Kulp A.C., Mehta D.M. Neuroendocrine Regulation of Brain Cytokines After Psychological Stress // J Endocr Soc. – 2019. – Vol. 3(7). – P. 1302-1320.

227. Jones K.L., Croen L.A., Yoshida CK., Heuer L., Hansen R., Zerbo O., DeLorenze G.N., Kharrazi M., Yolken R., Ashwood P., Van de Water J. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation // Mol. Psychiatry. – 2017. – Vol. 22. – N. 2. – P. 273-279.

228. Joseph J.J., Golden S.H. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2017. – Vol. 1391. – N. 1. – P. 20-34.

229. Kane H.S., Dunkel Schetter C., Glynn L.M., Hobel C.J., Sandman C.A. Pregnancy anxiety and prenatal cortisol trajectories // *Biol. Psychol.* – 2014. – N. 100. – P. 13–19.
230. Kim H.G., Cheon E.J., Bai D.S., Lee Y.H., Koo B.H. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature // *Psychiatry Investig.* – 2018. – Vol. 15. – N. 3. – P. 235-245.
231. Kim Y.O., Lee H.Y., Won H., Nah S.S., Lee H.Y., Kim H.K., Kwon J.T., Kim H.J. Influence of Panax ginseng on the offspring of adult rats exposed to prenatal stress // *Int. J. Mol. Med.* – 2015. – Vol. 35. – N. 1. – P. 103-109.
232. Kinney D.K., Miller A.M., Crowley D.J. et al. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana // *J. Autism Dev Disord.* – 2008. – Vol. 38. – N. 3. – P. 481–488.
233. Kirchberger I., Wolf K., Heier M., Kuch B., von Scheidt W., Peters A., Meisinger C. Are daylight saving time transitions associated with changes in myocardial infarction incidence? Results from the German MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry // *BMC Public Health.* – 2015. – Vol. 15. – P. 778.
234. Kirkham P. Oxidative stress and macrophage function: a failure to resolve the inflammatory response. // *Biochemical Society Transactions.* – 2007. – Vol. 035. – P. 284-287.
235. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel SA, Bodmer M, Hellings JA, Toovey S, Prinssen EP. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – Vol. 10. – N. 11. – P.643-660.
236. Koenig J.I., Walker C.D., Romeo R.D. et al. Effects of stress across the lifespan // *Stress.* – 2011. – Vol. 14. – N. 5. – P.475–480.
237. Kofink D., Boks M.P., Timmers H.T., Kas M. Epigenetic dynamics in psychiatric disorders: environmental programming of neurodevelopmental processes // *J. Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2013. – Vol. 37. – N. 5. – P. 831–845.
238. Koshko L., Debarba L.K., Sacla M., de Lima J.B.M., Didyuk O., Fakhoury P., Sadagurski M. In Utero Maternal Benzene Exposure Predisposes to

the Metabolic Imbalance in the Offspring // *Toxicol. Sci.* – 2021. – Vol. 180. – N. 2. – P. 252-261.

239. Kozlov A.Y., Abramova A.Y., Chekhlov V.V., Grigorchuk O.S., Pertsov S.S. Nociceptive Reactions in Rats during Repeated Stress Exposure // *Bull Exp Biol Med.* – 2015. – Vol. 159. – N. 6. – P. 708-711.

240. Kumar S., Sharma A, Kshetrimayum C. Environmental & occupational exposure & female reproductive dysfunction // *Indian J. Med. Res.* – 2019. – Vol. 150. – N. 6. – P. 532-545.

241. Kurokawa K., Tanahashi T., Murata A. et al. Effects of chronic academic stress on mental state and expression of glucocorticoid receptors and P isoforms in healthy Japanese medical students // *Stress.* – 2011. – Vol. 14 (4). – P. 431–438.

242. Kwon E.J., Kim Y.J. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2017. – Vol. 60. – N. 6. – P. 506–519.

243. Labrecque N., Cermakian N. Circadian clocks in the immune system // *J. Biol. Rhythms.* – 2015. – N. 30. – P. 277-290.

244. Lacey J. I. Somatic response and stress: some revisions of activation theory / *Psychological stress.* H. Appley and R. Trumbull. (Eds.). – N. Y., 1967.

245. Lederbogen F., Haddad L., Meyer-Lindenberg A. Urban social stress--risk factor for mental disorders. The case of schizophrenia // *Env. Pollut.* – 2013. – N. 183. – P. 2–6.

246. Leduc B. The effect of hyperventilation on maternal placental blood flow in pregnant rabbits // *J. Physiol.* – 1972. – Vol. 225. – N. 2. – P. 339-348.

247. Lee H., Joo J., Nah S.S., Kim J.W., Kim H.K., Kwon J.T., Lee H.Y., Kim Y.O., Kim H.J. Changes in Dpysl2 expression are associated with prenatally stressed rat offspring and susceptibility to schizophrenia in humans // *Int. J. Mol. Med.* – 2015. – Vol. 35. – N. 6. – P. 1574-1586.

248. Lee H., Kim H.K., Kwon J.T., Kim Y.O., Seo J., Lee S., Cho I.H., Kim H.J.. Effects of Tianeptine on Adult Rats Following Prenatal Stress // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* – 2018. – Vol. 16. – N. 2. – P. 197-208.
249. Li M., Sloboda D.M., Vickers M.H. Maternal obesity and developmental programming of metabolic disorders in offspring: evidence from animal models // *Exp. Diabetes Res.* – 2011. – Vol. 2011. doi: 10.1155/2011/592408.
250. Lian S., Li W., Wang D., Xu B., Guo X., Yang H., Wang J. Effects of prenatal cold stress on maternal serum metabolomics in rats // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 246. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117432
251. Lynn D.A., Brown G.R. The ontogeny of exploratory behavior in male and female adolescent rats (*Rattus norvegicus*) // *Dev. Psychobiol.* – 2009. – Vol. 51. – N. 6. P. 513–520.
252. Markham J. A., Koenig J. I. Prenatal stress: Role in psychotic and depressive diseases // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2011. – Vol. 214. – P. 89–106.
253. Martinez-Torteya C., Rosenblum K.L., Beeghly M. et al. Maternal insightfulness protects against the detrimental effects of postpartum stress on positive parenting among at-risk mother–infant dyads // *Attach. Hum. Dev.* – 2018. – Vol. 20. – N. 3. – P. 272–286.
254. McEwen Bruce S. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain // *Physiological Reviews.* – 2007. – Vol. 87. – N. 3. – P. 873–904.
255. Meyer U., Feldon J., Yee B.K. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 2009. – Vol. 35. – N. 5. – P. 959-972.
256. Milsum J.H. A model of the eustress system for health/illness // *Behav. Sci.* – 1985. – Vol. 30. – N. 4. – P. 179-186.

257. Mistretta C.M., Liu H.X. Development of fungiform papillae: patterned lingual gustatory organs // *Arch. Histol. Cytol.* – 2006. – Vol. 69. – N. 4. – P. 199-208.
258. Morel Y., Roucher F., Plotton I. et al. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2016. – Vol. 77. – N. 2. – P. 82–89.
259. Nessaibia I., Fouache A., Lobaccaro J.A., Tahraoui A., Trousson A., Souidi M. Stress as an immunomodulator: liver X receptors maybe the answer // *Inflammopharmacology*. – 2019. – Vol. 27. – N 1. – P. 15-25.
260. Newton T.L., Fernandez-Botran R., Lyle K.B., et al. Salivary cytokine response in the aftermath of stress: An emotion regulation perspective // *Emotion*. – 2017. – Vol. 17. – N. 6. – P. 1007-1020.
261. O'Brien K.O. Maternal, fetal and placental regulation of placental iron trafficking // *Placenta*. – 2022. – Vol. 125. – P. 47-53.
262. Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity // *Stress*. – 2017. – Vol. 20. – N. 5. – P. 476-494.
263. Padgett D.A., Glaser R. How stress influences the immune response // *Trends Immunol.* – 2003. – Vol. 24. – N. 8. – P. 444-448.
264. Pallarés M.E., Scacchi Bernasconi P.A., Feleder C., Cutrera R.A. Effects of prenatal stress on motor performance and anxiety behavior in Swiss mice. // *Physiol. Behav.* – 2007. – Vol. 92. – N. 5. – P. 951-956.
265. Parducz A., Hajszan T., Maclusky N.J., Hoyk Z., Csakvari E., Kurunczi A., Prange-Kiel J., Leranth C. Synaptic remodeling induced by gonadal hormones: neuronal plasticity as a mediator of neuroendocrine and behavioral responses to steroids // *Neuroscience*. – 2006. – Vol. 138. – N. 3. – P. 977-985.
266. Passeron T., Zouboulis C.C., Tan J., Andersen M.L., Katta R., Lyu X., Aguilar L., Kerob D., Morita A., Krutmann J., Peters E.M.J. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome

factors // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2021. – Vol. 35. – N. 10. – P. 1963-1975.

267. Pertsov S.S., Abramova A.Y., Trifonova N.Y., Zhuravlev B.V., Gurkovskii B.V., Simakov A.B. Dynamics of metabolic parameters in rats during repeated exposure to modulated low-intensity uhf radiation. // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 165. – N. 4. – P. 419-423.

268. Pertsov S.S., Alekseeva I.V., Abramova A.Yu., Nikenina E.V., Kozlov A.Yu., Koplík E.V., Martyusheva A.S. Metabolic parameters in rats at various stages of the post-stress period under conditions of antigenic exposure by administration of lipopolysaccharide. // *Russian Journal of Physiology.* – 2021. – Vol. 107. – N. 3. – P. 321–331.

269. Porsolt R.D., Pichon M.Le, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // *Nature.* – 1977. Vol. 266. – P. 730–732.

270. Potter G.D., Skene D.J., Arendt J., Cade J.E., Grant P.J., Hardie L.J. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures // *Endocr Rev.* – 2016. – Vol. 37. – N. 6. – P. 584-608.

271. Reynolds R.M. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis — 2012 Curt Richter Award Winner // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38. – N. 1. – P. 1–11.

272. Rippon T.S. The Danger Instincts // *Proc. R. Soc. Med.* – 1928. – Vol. 21. – N. 3. – P. 397-405.

273. Robinson L. Stress and anxiety // *Nurs Clin North Am.* – 1990. – Vol. 25(4). – P. 935-943.

274. Roenneberg T., Merrow M. The circadian clock and human health // *Curr. Biol.* – 2016. – Vol. 26. – N. 10. – P. R432-43.

275. Rudolph M.D., Graham A.M., Feczko E., Miranda-Dominguez O., Rasmussen J.M., Nardos R., Entringer S., Wadhwa P.D., Buss C., Fair D.A. Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring // *Nat. Neurosci.* – 2018. – Vol. 21. – N. 5. – P. 765-772.

276. Sandman C.A., Glynn L., Schetter C.D. et al. Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): priming the placental clock // *Peptides*. – 2006. – Vol. 27. – N. 6. – P. 1457–1463.

277. Sandman C.A., Glynn L.M., Davis E.P. Is there a viability-vulnerability tradeoff? Sex differences in fetal programming // *J. Psychosom. Res.* – 2013. – Vol. 75. – N. 4. – P. 327-335.

278. Scharfmann R. Control and early development of the pancreas in rodents and humans: implications of signals from the mesenchyme // *Journal Diabetologia*. – 2000. – Vol. 43. – N9. – P. 1083-1092.

279. Scheinost D., Sinha R., Cross S.N. et al. Does prenatal stress alter the developing connectome? // *Pediatr. Res.* – 2017. – Vol. 81. – N. 1–2. – P.214–226.

280. Schmidt K.L., Macdougall-Shackleton E.A., Macdougall-Shackleton S.A. Developmental stress has sex-specific effects on nestling growth and adult metabolic rates but no effect on adult body size or body composition in song sparrows // *J. Exp. Biol.* – 2012. – Vol. 215. – N. 18. – P. 3207-3217.

281. Selye H. Introduction. In: *Stress and the heart*. – N.Y.: Raven press, 1981. – 424 p.

282. Selye H. *Stress without Distress*. – N.Y.: Hodder and Stoughton, 1974. – 171 p.

283. Selye H. Stress without distress. // *Brux. Med.* – 1976. – Vol. 56. – N. 5. – P. 205-210.

284. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* – 1946. – Vol. 6. – N. 2. – P. 117–230.

285. Selye H. *The Stress of Life*, 2nd ed. – N.Y.: McGraw-Hill Education, 1978.

286. Shallie P.D., Naicker T. The Placenta as a Window to the Brain: A Review on the Role of Placental Markers in Prenatal Programming of Neurodevelopment // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2019. – Vol. 73. – P. 41–49.

287. Sharif K., Watad A., Coplan L., Amital H., Shoenfeld Y., Afek A. Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link? // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 14. – N 12. – P. 1081-1088
288. Sharma V.K., Singh T.G. Chronic Stress and Diabetes Mellitus: Interwoven Pathologies // *Curr. Diabetes. Rev.* – 2020. – Vol. 16. – N. 6. – P. 546-556.
289. Siddiqui A., Madhu S.V., Sharma S.B., Desai N.G. Endocrine stress responses and risk of type 2 diabetes mellitus // *Stress.* – 2015. – Vol. 18. – N. 5. – P. 498-506.
290. Skene, D. J. et al. Separation of circadian- and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2018. – Vol. 115. – N. 30. – P. 7825-7830.
291. Slavich G.M., Sacher J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending Social Signal Transduction Theory of Depression to account for sex differences in mood disorders // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – Vol. 236. – N. 10. – P. 3063-3079.
292. Smarr B.L., Schirmer A.E. 3.4 million real-world learning management system logins reveal the majority of students experience social jet lag correlated with decreased performance // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – N. 1. – P. 4793.
293. Soumiya H., Fukumitsu H., Furukawa S. Prenatal immune challenge compromises the normal course of neurogenesis during development of the mouse cerebral cortex // *J. Neurosci. Res.* – 2011. – Vol. 89. – N. 10. – P. 1575—1585.
294. Staneva A., Bogossian F., Pritchard M., Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review // *Women Birth.* – 2015. – Vol. 28. – N. 3. – P. 179–193.
295. St-Cyr S., Abuaish S., Welch K.C. Jr., McGowan P.O. Maternal predator odour exposure programs metabolic responses in adult offspring // *SciRep.* – 2018. – Vol. 8. – N. 1. – P. 8077.

296. Stults-Kolehmainen M.A., Sinha R. The effects of stress on physical activity and exercise // *Sports Med.* – 2014. – Vol. 44. – N. 1. – P. 81-121.
297. Sze Y., Fernandes J., Kołodziejczyk Z.M., Brunton P.J. Maternal glucocorticoids do not directly mediate the effects of maternal social stress on the fetus // *J. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 255. – N. 3. – P. 143-158.
298. Szivak T.K., Lee E.C., Saenz C., Flanagan S.D., Focht B.C., Volek J.S., Maresh C.M., Kraemer W.J. Adrenal stress and physical performance during military survival training // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* – 2018. – Vol. 89. – N. 2. – P. 99-107.
299. Takahashi Aki, Meghan E. Flanigan, Bruce S. McEwen, Scott J. Russo. Aggression, social stress, and the immune system in humans and animal models // *Front Behav. Neurosci.* – 2018. – Vol. 12. – N. 56. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00056. eCollection 2018.
300. Talton O.O., Bates K., Salazar S.R., Ji T., Schulz L.C. Lean maternal hyperglycemia alters offspring lipid metabolism and susceptibility to diet-induced obesity in mice // *Biol. Reprod.* – 2019. – Vol. 100. – N. 5. – P.1356-1369.
301. Tamashiro K.L., Terrillion C.E., Hyun J., Koenig J.I., Moran T.H. Prenatal stress or high-fat diet increases susceptibility to diet-induced obesity in rat offspring // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. – N. 5. – P. 1116-1125.
302. Tang D., Kang R., Coyne C. B., Zeh H. J. & Lotze, M. T. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity // *Immunol. Rev.* – 2012. Vol. 249. – P. 158–175.
303. Timmers I., Quaedflieg CWEM, Hsu C., Heathcote L.C., Rovnaghi C.R., Simons L.E. The interaction between stress and chronic pain through the lens of threat learning // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2019. – Vol. 107. – P. 641-655.
304. Udagawa J., Hino K. Impact of maternal stress in pregnancy on brain function of the offspring // *Nihon Eiseigaku Zasshi.* – 2016. – Vol. 71. – N. 3. – P. 188–194.
305. Vafadari B., Mitra S., Stefaniuk M., Kaczmarek L. Psychosocial stress induces schizophrenia-like behavior in mice with reduced mmp-9 activity // *Front.*

Behav. Neurosci. – 2019. – Vol. 13. – P. 195. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00195.
eCollection 2019.

306. Vågerö D., Pinger P.R., Aronsson V., Berg G.J.V.D. Paternal grandfather's access to food predicts all-cause and cancer mortality in grandsons. // Nat. Commun. – 2018. – Vol. 9. – P. 5124. doi: 10.1038/s41467-018-07617-9.

307. Valsamakis G., Chrousos G., Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy // Psychoneuroendocrinology. – 2019. – Vol. 100. – P. 48-57.

308. Van Batenburg-Eddes T., Brion M.J., Henrichs J. et al. Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross-cohort consistency study // J. Child Psychol. Psychiatry. – 2013. – Vol. 54. – N. 5. – P. 591–600.

309. Van Bodegom M., Homberg J.R., Henckens MJAG. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure // Front Cell Neurosci. – 2017. – Vol. 11. – P. 87.

310. Van den Hove D.L., Kenis G., Brass A., Opstelten R., Rutten B.P., Bruschetini M., et al. Vulnerability versus resilience to prenatal stress in male and female rats; implications from gene expression profiles in the hippocampus and frontal cortex. // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 23. – P. 1226–1246.

311. Van Leeuwen M., Vansenne F., Korevaar J.C., van der Veen F., Goddijn M., Mol B.W. Economic analysis of chromosome testing in couples with recurrent miscarriage to prevent handicapped offspring // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28. – N. 7. – P. 1737-1742.

312. Veshapidze N., Chigogidze T., Managadze L. et al. Dynamics of the structural and electrical characteristics of erythrocytes in men with metastatic adenocarcinoma of the prostate before and after plastic orchectomy // Georgian Medical News. – 2007. – Vol. 12. – P. 11-14.

313. Villa A., Rizzi N., Vegeto E., Ciana P., Maggi A. Estrogen accelerates the resolution of inflammation in macrophagic cells. // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5: 15224. doi: 10.1038/srep15224/

314. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. “Inflammatory” Cytokines // *J. Neurochem.* – 2001. – Vol. 74. – N. 2. – P. 457-471.
315. Wada A.M., Willet S.G., Bader D. Coronary vessel development: a unique form of vasculogenesis // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2003. – Vol. 23. – P. 2138-2145.
316. Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior // *Neurobiol Stress.* – 2016. – Vol. 6. – P. 3-13.
317. Winter C., Djodari-Irani A., Sohr R., Morgenstern R., Feldon J., Juckel G., Meyer U. Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 12. – N. 4. – P. 513—524.
318. Wixey J.A., Chand K.K., Colditz P.B., Bjorkman S.T. Review: neuroinflammation in intrauterine growth restriction // *Placenta.* – 2017. – Vol. 54. – P. 117–124.
319. Wong P.M., Hasler B.P., Kamarck T.W., Muldoon M.F., Manuck S.B. Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100. – P. 4612-4620.
320. Yankelevitch-Yahav R., Franko M., Huly A., Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior // *J. Vis. Exp.* – 2015. – Vol. 97:52587. doi: 10.3791/52587.
321. Zheng A., Li H., Cao K., Xu J., Zou X., Li Y., Chen C., Liu J., Feng Z. Maternal Hydroxytyrosol Administration Improves Neurogenesis and Cognitive Function in Prenatally Stressed Offspring // *J. Nutr. Biochem.* – 2015. – Vol. 26. – N. 2. – P. 190-199.
322. Zhou B., Ma Q., Rajagopal S., Wu S.M., Domian I., Rivera-Feliciano J., Jiang D., von Gise A., Ikeda S., Chien K.R., Pu W.T. Epicardial progenitors contribute to the cardiomyocyte lineage in the developing heart // *Nature.* – 2008. – Vol. 454. – P. 109-113.