

На правах рукописи

ЛЮБИМОВА АНАСТАСИЯ ЮРЬЕВНА

**НОЦИЦЕПТИВНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ИММУННЫЕ
ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО
ОНТОГЕНЕЗА ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОГО СТРЕССА**

1.5.5 – Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Научный руководитель: член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор РАН,
Заслуженный деятель науки РФ
Перцов Сергей Сергеевич

Официальные оппоненты: доктор биологических наук,
заведующая лабораторией
кортико-висцеральной физиологии ФГБУН
«Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН
Любашина Ольга Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией экспериментальной
и клинической фармакологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Козлов Иван Генрихович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«**Ярославский государственный медицинский
университет**» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» ____ 2024 года в __ часов на заседании
Диссертационного совета 24.1.023.01 при Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации –
Институте медико-биологических проблем Российской академии наук по адресу:
123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской
Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук и на
официальном сайте.

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Светлана Викторовна Поддубко

— ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ —

Актуальность исследования

Условия жизни человека в современном обществе часто способствуют возникновению ситуаций, приводящих к формированию состояния стресса. В настоящее время накоплены убедительные доказательства, иллюстрирующие высокую актуальность изучения особенностей физиологического развития млекопитающих после внутриутробного стресса (Николаева И.В., Белолобская Д.С., 2012; Губарева Л.И., 2021; Henry C. *et al.*, 1994; Lesage J., 2004). Стрессорные воздействия разной этиологии, продолжительности и интенсивности могут сопровождаться патологией беременности, следствием чего является нарушение гомеостаза в организме матери (Wang D. *et al.*, 2020a; Wang D. *et al.*, 2020б), а также отклонения в формировании различных систем плода (Рыжавский Б.Я., Соколова Т.В., 2002; Николаева И.В., Белолобская Д.С., 2012; García-Vargas D. *et al.*, 2019; Zakharova L.A., 2019).

Принимая во внимание наличие прямой взаимосвязи между условиями протекания беременности и состоянием здоровья новорождённого, изучение критических периодов пренатального развития привлекает большой интерес специалистов медико-биологического профиля (Тельцов Л.П. и др., 2008; Лебедев И.Н., 2011; Соколова Н.А., 2016; Zakharova L.A., 2019). Особое внимание в этом плане уделяется нарушениям, возникающим при воздействии патогенных факторов на развивающийся организм в эти периоды (Зайченко И.Н., 2000; Рыжавский Б.Я., Соколова Т.В., 2002; Смоленский И.В., 2018; Verstraeten V.S.E. *et al.*, 2019). Несмотря на постоянно растущее число публикаций, посвящённых влиянию пренатального стресса на потомство, значение этой проблемы с каждым годом возрастает.

На протяжении последних лет в отечественной и зарубежной научной литературе широко обсуждается концепция фетального, или внутриутробного программирования (Джобава Э.М., 2018; Сандакова Е.А., Жуковская И.Г., 2019; Акарачкова Е.С. и др., 2019; Петров Ю.А., Купина А.Д., 2020; Lautarescu A. *et al.*, 2020). Согласно этой концепции, в неблагоприятных условиях пренатального развития у плода формируется адаптивный ответ, вызывающий структурные и физиологические изменения, которые могут проявиться и в постнатальной жизни (Щербаков В.И. и др., 2012).

Известно, что стресс матери во время беременности сопровождается повышенным влиянием глюкокортикоидов на мозг плода (Кароог А. *et al.*, 2006). Такое воздействие приводит к необратимым отклонениям функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, расстройствам поведения, нарушениям механизмов эндокринной регуляции у потомства в новорожденном, ювенильном и взрослом возрасте. В экспериментальных работах, например, установлено, что плавание беременных самок крыс в холодной воде приводит к снижению показателей стресс-индуцированной анальгезии (Choi S.-J. *et al.*, 1998), повышению уровня кортикостерона у потомства во взрослом возрасте, нейроэндокринным изменениям, влияющим, в свою очередь, на иммунные функции у животных (García-Vargas D. *et al.*, 2019).

Необходимо отметить, что важную роль в развитии организма играет плацента, обеспечивающая доступность для развивающегося плода основных факторов, определяющих его рост – питательных веществ и кислорода (Сазонова Е.Н. и др., 2019). Именно поэтому различные повреждающие факторы, действующие на систему «мать – плацента – плод», вызывают нарушения в её функционировании, например, гипоксию.

Однако следует подчеркнуть, что эффекты пренатального стресса не всегда проявляются в отклонениях развития организма (Dipietro J., 2004; Roshan-Milani S. *et al.*, 2021). Это зависит от многих факторов, в частности, от характера и времени действия стрессогенного фактора на организм, периода развития плода, пола и т.д.

В настоящее время значительное внимание уделяется изучению физиологических механизмов адаптации к факторам окружающей среды у млекопитающих, подвергнутых стрессорным нагрузкам. В частности, к ним относятся системные реакции на болевые воздействия (Козлов А.Ю. и др., 2015; Беляева Л.Е. и др., 2015; Алексеева И.В. и др., 2022). Такие вопросы, как патогенез боли и формирование болевой чувствительности, характеристика структурных компонентов и принципов функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем, широко освещены в научной литературе (Butler R.K., Finn D.P., 2009; Shi M. *et al.*, 2010; Burke N.N. *et al.*, 2015; Hormozi A. *et al.*, 2018). Кроме того, имеются доказательства наличия возрастных и половых особенностей восприятия боли у млекопитающих (Ахмадеева Л.Р. и др., 2013; Данилов А.Б., Ильясов Р.Р., 2015; Абрамова А.Ю., 2020; Keogh E., Denford S., 2009).

Реализация адаптационных процессов при стрессорных нагрузках у млекопитающих во многом опосредована иммунными механизмами. Важно, что

характер и направленность иммунного ответа различаются в условиях острого и хронического стресса (Комарова О.Н., Хавкин А.И., 2020).

В ряде исследований показано влияние материнского стресса на показатели иммунных функций у потомства (Николаева И.В., 2012; Захарова Л.А., 2017; Смоленский И.В., 2018; Лифанцева Н.В. и др., 2020).

Одними из серьёзных последствий стрессорных воздействий являются качественные и количественные изменения цитокинового профиля крови, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов и других эндогенных биологически активных соединений с иммуномодулирующими свойствами, усиленная продукция медиаторов воспаления (Рыбакина Е.Г. и др., 2012; Перцов С.С., 2017; Токарев А.Р., 2019; Комарова О.Н., Хавкин А.И., 2020; Котиева И.М. и др., 2022; Ślusarczyk J. *et al.*, 2015).

Необходимо подчеркнуть, что стрессорные нагрузки приводят также к изменению морфофункционального состояния иммунокомпетентных органов у млекопитающих. Указанный факт получил убедительные доказательства во многих экспериментальных исследованиях в области стресса (Федорова О.В. и др., 2016; Кондашевская М.В., 2018; Гармаева Д.К. и др., 2019; Клочкова С.В. и др., 2021).

Приведённые данные иллюстрируют актуальность, высокую научную и практическую значимость исследований, направленных на дальнейшее изучение физиологических механизмов поддержания гомеостаза организма при отрицательных эмоциогенных воздействиях, в частности, в условиях пренатального стресса. Чрезвычайно важным в этом аспекте является оценка половых и возрастных особенностей реализации компенсаторных процессов у млекопитающих, подвергнутых внутриутробным стрессорным нагрузкам.

Цель исследования

Изучение изменений разных компонентов ноцицептивных реакций и иммунных параметров у крыс различного возраста и пола после пренатальной стрессорной нагрузки.

Задачи исследования

1. Проанализировать изменения перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции у самцов и самок крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни после пренатального стресса на модели принудительного плавания в холодной воде.

2. Оценить характер влияния внутриутробного стресса на модели принудительного плавания в холодной воде на состояние иммунокомпетентных органов – тимуса и селезёнки – у самцов и самок крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни.

3. Исследовать изменения уровня цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) – в периферической крови у самцов и самок крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни после пренатального стресса на модели принудительного плавания в холодной воде.

4. Выявить взаимосвязи между изученными физиологическими показателями у самцов и самок крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни в указанных экспериментальных условиях.

5. Установить возможные половые и возрастные особенности изменений ноцицептивной чувствительности и иммунных показателей у крыс после пренатального стресса на модели принудительного плавания в холодной воде.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании впервые обнаружены половые и возрастные особенности изменений ноцицептивной чувствительности и иммунных показателей у крыс после пренатального стресса в период органогенеза на модели принудительного плавания в холодной воде.

Установлено, что внутриутробная стрессорная нагрузка приводит к ослаблению перцептуального компонента ноцицепции у потомства мужского и женского пола ювенильного возраста (60-е сутки), но не на более ранних стадиях постнатального развития. В этих экспериментальных условиях самцы инфантильного возраста (30-е сутки) демонстрируют усиление степени эмоционального восприятия болевого раздражителя по сравнению с таковой у интактных особей.

Выявлено, что пренатальное стрессорное воздействие у самцов крыс сопровождается инволюцией тимуса на 21-е сутки (подсосный возраст), а также гипертрофией селезёнки на 30-е сутки жизни. После внутриутробного стресса у самок относительная масса селезёнки возрастала на 30-е сутки, но снижалась к 60-м суткам постнатального развития по сравнению с контрольными значениями.

Обнаружена специфика влияния пренатального стресса на показатели цитокинового профиля крови у самцов и самок животных в разные периоды развития. Данное воздействие не влияет на уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10, но

приводит к росту содержания провоспалительного ФНО- α в крови крыс на 60-е сутки жизни по сравнению с контролем. Показано, что стрессорная нагрузка у самцов нивелирует выявленное в норме возрастное уменьшение концентрации ФНО- α , а у самок сопровождается повышением его уровня от подсосного к инфантильному возрасту с наивысшим значением у ювенильных особей. Существенно, что содержание этого цитокина на 60-е сутки жизни у стрессированных самок больше, чем у самцов.

Получены новые данные о том, что изменения характера взаимосвязей между показателями ноцицепции, цитокинового профиля крови и состояния иммунокомпетентных органов после внутриутробного стресса зависят от пола потомства и периода постнатального онтогенеза. Выявлено, что самцы крыс характеризуются отклонениями анализируемых физиологических параметров в ранние периоды жизни и реорганизацией связей между ними на относительно поздней стадии развития, а самки – более выраженными изменениями иммунологических показателей во взрослом возрасте.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты выполненной диссертационной работы могут найти применение в научно-исследовательской деятельности и практической медицине. Теоретическая значимость представленных данных заключается в расширении современных знаний о физиологических механизмах, опосредующих реализацию адаптационных процессов у млекопитающих после пренатального стресса. Получены экспериментальные доказательства наличия возрастных и половых особенностей изменения разных компонентов болевой чувствительности, взаимосвязанных с вариабельностью показателей иммунных функций – цитокинового профиля крови и состояния иммунокомпетентных органов – у млекопитающих после внутриутробной стрессорной нагрузки. Выявлена специфика взаимосвязей между иммунными и ноцицептивными параметрами у потомства женского и мужского пола на различных стадиях постнатального онтогенеза после материнского стресса в период беременности.

Полученные в исследовании данные включают в себя результаты комплексного анализа ноцицептивных и иммунологических показателей, в перспективе могут быть использованы в ходе разработки новых методов и подходов к предупреждению или коррекции нарушений после внутриутробного стресса. Материалы работы рекомендованы к рассмотрению и дальнейшему включению в курс преподавания

нормальной и патологической физиологии, иммунологии, неврологии, акушерства и гинекологии, педиатрии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Материнский стресс у крыс во время беременности оказывает специфическое воздействие на разные компоненты ноцицепции, показатели цитокинового профиля крови и состояние иммунокомпетентных органов у потомства.

2. Характер изменений ноцицептивных и иммунных параметров, вызванных внутриутробной стрессорной нагрузкой, зависит от периода постнатального онтогенеза и пола животных.

3. Изменения ряда изученных физиологических показателей и реорганизация взаимосвязей между ними после пренатального стресса у самцов и самок крыс наблюдаются на разных стадиях постнатального развития.

Апробация работы

Основные научные положения и выводы диссертационной работы представлены на Научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали Ибни Сино с международным участием (69-я годовщина) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвящённой 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019 – 2021)» (Душанбе, Таджикистан, 2021); Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2021); Конференции молодых учёных «Актуальные проблемы биологии развития» (Москва, 2021); 79-й Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2021); Международной научно-практической конференции «Медицинская наука в эру цифровой трансформации» (Курск, 2021); XLVI Итоговой научной сессии НИИНФ им. П.К. Анохина «Системная организация физиологических функций» (Москва, 2021); XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2022); Конференции молодых учёных и студентов, посвящённой 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова «Физиология и физика в современной медицине» (Москва, 2022); IV Междисциплинарной конференции с международным участием «Современные

проблемы системной регуляции физиологических функций», посвящённой 90-летию со дня рождения академика К.В. Судакова (Москва, 2022); Конференции с международным участием «Медицинская физика, физиология и смежные дисциплины в академической и вузовской науке», посвящённой 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 2022); XLVII Итоговой научной сессии НИИНФ им. П.К. Анохина «Системная организация физиологических функций» (Москва, 2023).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в проведении аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, участии в разработке дизайна эксперимента, сборе первичного материала и его статистической обработке, подготовке и написании статей, представлении основных научных положений и выводов на российских и международных конференциях. Автором самостоятельно проведено исследование на самцах и самках крыс линии Вистар. Моделирование внутриутробной стрессорной нагрузки у животных, регистрацию перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции, определение относительной массы тимуса и селезёнки, измерение уровня цитокинов в периферической крови крыс методом твердофазного иммуноферментного анализа автор проводил лично.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, отражающих основное содержание проведённого исследования: из них – 2 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для защиты диссертаций (1 статья в журнале, индексируемом в базе данных Web of Science, 1 статья в журнале, индексируемом в базе данных RSCI).

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 135 страницах печатного текста, проиллюстрирована 6 таблицами и 13 рисунками, включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы». Список литературы содержит 225 источников: 153 отечественных и 72 зарубежных.

— ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ — МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 96 крысах Вистар подсосного (21-е сутки жизни), инфантильного (30-е сутки жизни) и ювенильного возраста (60-е сутки жизни), полученных в результате разведения родительских особей (самцы, $n = 12$; самки, $n = 28$) (Западнюк И.П. и др., 1983; Гуськова Т.А., 2003).

Исследование проведено в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждённых этической комиссией НИИНФ им. П.К. Анохина (протокол №1 от 03.09.2005), Европейской конвенцией по защите экспериментальных животных и требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA).



Самцов ссаживали с самками в фазе эструса (рис. 1). У самок ежедневно в 07.00 брали влагалищный мазок на предмет наличия в нём сперматозоидов (Владимирская Т.Э. и др., 2011; Huber G.C., 1915).

Рисунок 1. Общая схема эксперимента.

Беременных самок случайным образом распределяли на две экспериментальные группы и содержали в индивидуальных клетках вплоть до рождения потомства. Животные контрольной группы ($n = 14$) проходили процедуру хэндлинга и находились в домашних клетках на протяжении всего эксперимента. Четырнадцать самок опытной группы с 10-й – 16-й день беременности подвергали стрессу плавания в холодной воде в течение 5 минут при температуре 10°C (Hamm R.J., Knisely J.S., 1987). Используемая модель вызывает формирование стрессорного состояния у крыс и широко используется в экспериментальных исследованиях при изучении ноцицепции, эндокринных механизмов стресса, а также характера его влияния на эндогенную анальгетическую систему, когнитивные функции и обучение (Bodnar R.J. *et al.*, 1978; Welker H.A., Vollrath L., 1984; Hamm R.J., Knisely J.S., 1987; Szuran T.F. *et al.*, 2000).

На 21-й – 23-й день беременности фиксировали рождение крысят. На 21-й день постнатального онтогенеза крысят отсаживали от матери (Сахаров П.П., 1937; Дыбан А.П., 1988) и случайным образом распределяли на группы по следующим критериям: полу, возрасту, экспериментальным условиям (контроль / опыт). Таким образом, были выделены 12 экспериментальных групп по 8 особей в каждой. Условия содержания животных не изменялись на протяжении всего исследования.

В заключительный день наблюдений крыс взвешивали и регистрировали физиологические показатели.

Перцептуальный компонент ноцицепции оценивали по латентному периоду реакции отведения хвоста (ЛПРОХ, сек) в ответ на свето-термальное раздражение (tail-flick test; Le Bars D. *et al.*, 2001) на приборе Tail-Flick Analgesia Meter 0104-301V (Columbus Instruments, USA) (Перцов С.С. и др., 2019). Эмоциональный компонент болевой чувствительности изучали по порогу вокализации (ПВ, мА) методом электрокожного раздражения хвоста (Козлов А.Ю. и др., 2015).

По окончании исследования крыс декапитировали и вскрывали. Иммунокомпетентные органы были извлечены, освобождены от окружающих тканей и взвешены на электронных лабораторных аналитических весах CAS CAUW-220D (CAS, Ю. Корея) и GR-202 (A&D Co., LTD, Japan). Относительная масса органов рассчитана на 100 г массы тела животного. Определение концентрации провоспалительного (ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови животных проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител (АО «Вектор-Бест», Россия).

Обработку полученных данных осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel 2019 и STATISTICA 10.0. В связи с тем, что групповые выборки данных не подчинялись закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка), для проведения статистического анализа применяли непараметрические методы – критерий Краскела-Уоллиса и U -критерий Манна-Уитни для независимых групп. Для проведения корреляционного анализа внутригрупповых связей между исследуемыми показателями использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Минимальный принятый уровень значимости наблюдающихся отличий составлял 5%. Числовые данные в группах представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3) – 25 и 75% соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ноцицептивная чувствительность после внутриутробной стрессорной нагрузки у самцов и самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза

Обнаружено, что внутриутробный стресс на выбранной модели сопровождается значимым ослаблением перцептуального компонента ноцицептивной чувствительности у самцов и самок крыс ювенильного возраста (60-е сутки), но не на более ранних стадиях постнатального развития (табл. 1, рис. 2 и 3).

У пренатально стрессированных самцов ЛПРОХ в ответ на светотермальное раздражение хвоста к 60-м суткам жизни возрастал и был на 73,6% больше значения у контрольных животных ($p < 0,05$). Отмечено, что у самцов, подвергнутых стрессу, ЛПРОХ на 60-е сутки был больше значений у 21-дневных крыс (на 47,9%, $p < 0,05$).

К 60-му дню постнатального развития анализируемый параметр у самок опытной группы на 66,8% превышал таковой у интактных особей соответствующего возраста ($p < 0,05$). Обнаружено что возрастные изменения перцептуального компонента ноцицептивной чувствительности у самок крыс были сходны с таковыми у самцов: увеличение ЛПРОХ на 28,6% от 21-го к 60-му дню постнатального онтогенеза ($p < 0,01$).

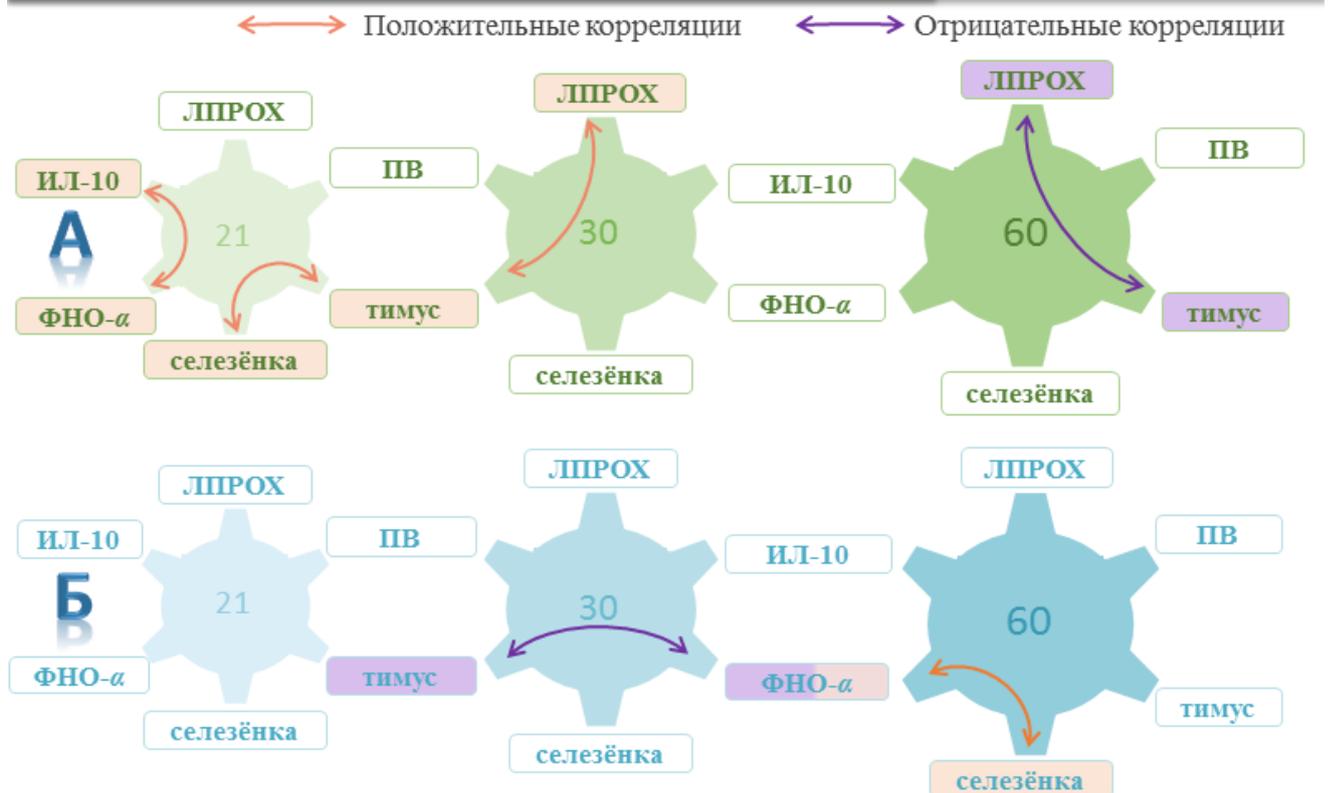
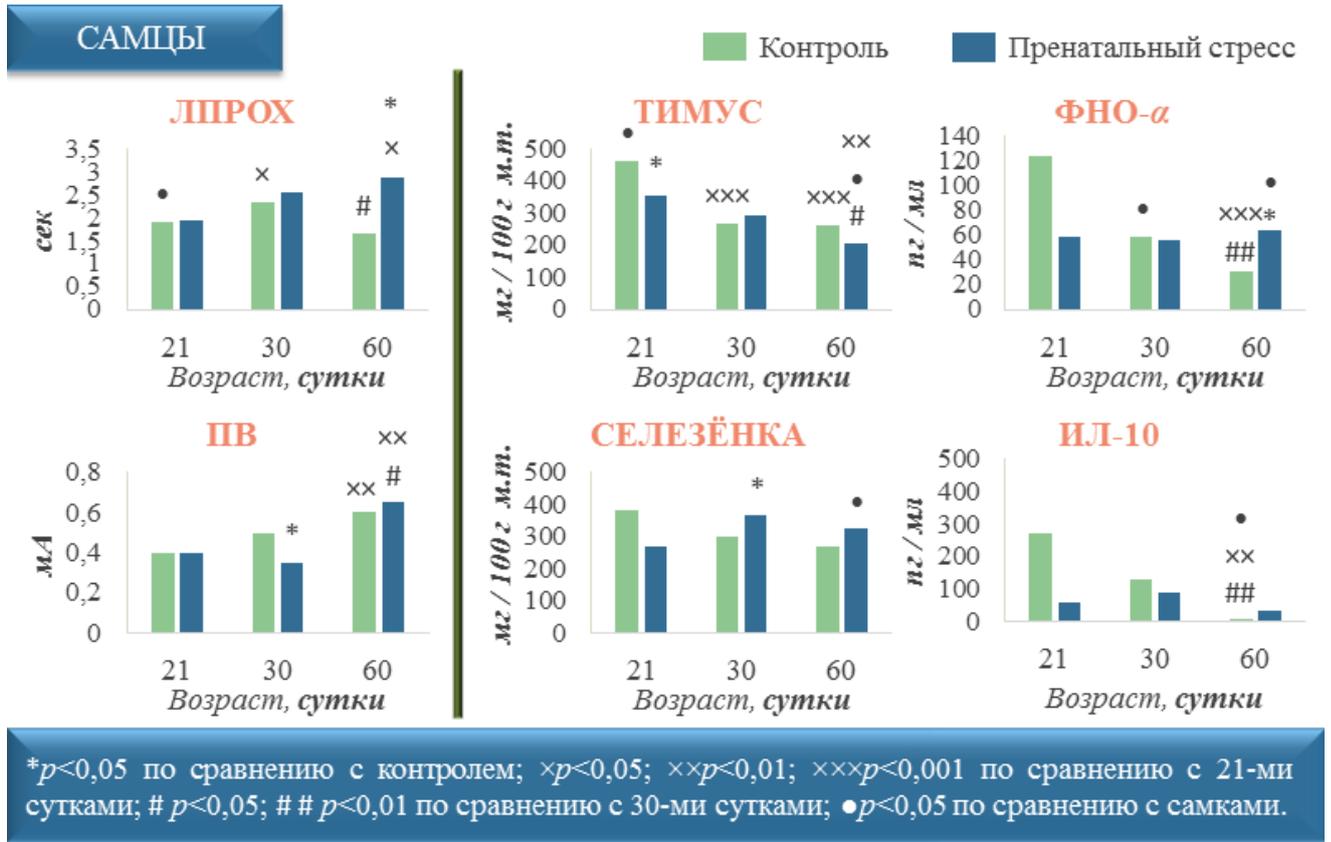
Известно, что показатели ноцицепции формируются в постнатальном онтогенезе постепенно. По мере взросления у крыс расширяется диапазон реагирования на болевые воздействия с формированием соответствующего ответа (Алексеев В.В., 2021). В свою очередь, стресс любой этиологии вызывает долговременные последствия, зависящие от интенсивности стрессорной нагрузки, вида и пола животного, генетического фона как матери, так и плода (Вьюшина А.В., Ордян Н.Э., 2021).

Основываясь на этом, можно предположить, что отдалённые эффекты выбранной нами модели стрессорного воздействия проявляются, в частности, в изменении восприятия боли у половозрелых животных. При этом активация иммунной системы в более ранние периоды развития и во время полового созревания сглаживает влияние стресса, но не устраняет их полностью, так как его последствия наблюдаются у более взрослых животных (Ярилин А.А., 2010).

Обнаруженное нами ослабление перцептуального компонента болевой чувствительности у животных ювенильного возраста может быть связано с активацией симпатoadреналовой системы, которая, в свою очередь, вызывает состояние стресс-аналгезии. Степень уменьшения болевой чувствительности, вызванной стрессогенным

Таблица 1. Физиологические показатели у крыс после пренатального стресса, Ме (Q1;Q3); обозначения достоверностей – рис. 2-3

ПОКАЗАТЕЛЬ	ВОЗРАСТ, сутки	Самцы		Самки	
		КОНТРОЛЬ	ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС	КОНТРОЛЬ	ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС
ЛПРОХ, сек	21-е	1,91 (1,71; 2,02) [•]	1,96 (1,81; 2,58)	2,27 (2,03; 2,61)	2,31 (2,04; 2,41)
	30-е	2,36 (2,23; 2,85) [×]	2,57 (2,09; 2,84)	2,75 (2,03; 3,16)	2,59 (2,37; 2,73)
	60-е	1,67 (1,55; 1,84) [#]	2,90 (2,56; 3,16) ^{*×}	1,78 (1,68; 2,10)	2,97 (2,58; 3,34) ^{*^{xx}}
ПВ, мА	21-е	0,40 (0,40; 0,50)	0,40 (0,35; 0,40)	0,50 (0,30; 0,70)	0,40 (0,35; 0,45)
	30-е	0,50 (0,45; 0,60)	0,35 (0,20; 0,55) [*]	0,40 (0,30; 0,50)	0,30 (0,20; 0,40)
	60-е	0,60 (0,55; 0,80) ^{xx}	0,65 (0,50; 0,80) ^{xx#}	0,50 (0,40; 0,60)	0,60 (0,50; 0,65) ^{xx##}
ТИМУС, мг/100 г массы тела	21-е	462,25 (394,20; 514,10) [•]	358,75 (297,40; 420,40) [*]	341,15 (289,95; 418,60)	386,65 (320,50; 418,45)
	30-е	271,75 (230,45; 286,25) ^{xxx}	295,65 (254,40; 310,80)	298,50 (251,30; 326,35)	316,95 (288,65; 333,35)
	60-е	264,15 (245,80; 293,35) ^{xxx}	206,20 (179,80; 250,65) ^{•^{xxx#}}	249,10 (234,40; 303,10)	278,35 (252,80; 292,60) ^{xx#}
СЕЛЕЗЁНКА, мг/100 г массы тела	21-е	380,75 (316,35; 441,80)	270,75 (254,20; 387,05)	291,00 (232,85; 347,15)	339,45 (264,70; 407,85)
	30-е	301,45 (283,80; 339,30)	365,45 (318,15; 409,50) [*]	296,15 (248,45; 364,35)	370,30 (308,45; 408,00) [*]
	60-е	270,85 (248,75; 310,35)	325,25 (286,70; 334,70) [•]	330,60 (267,70; 358,80)	263,15 (218,40; 283,70) ^{*^{xx##}}
ФНО-α, пг/мл	21-е	124,20 (68,16; 240,22)	59,50 (52,58; 72,23)	104,26 (59,56; 134,59)	44,78 (30,77; 75,68)
	30-е	59,50 (52,65; 122,47) [•]	56,04 (54,31; 69,03)	31,92 (30,06; 73,38) ^{xx}	58,64 (52,58; 65,56)
	60-е	31,79 (23,86; 41,32) ^{xx^{##}}	63,83 (54,31; 70,76) ^{•[*]}	38,72 (35,26; 54,31) ^{xx}	74,22 (70,76; 88,94) ^{##[#]}
ИЛ-10, пг/мл	21-е	269,05 (230,95; 566,66)	57,14 (26,58; 141,66)	482,82 (294,50; 623,81)	130,34 (60,68; 263,68)
	30-е	128,57 (54,76; 256,50)	88,09 (30,95; 92,86)	101,33 (40,77; 167,70)	69,05 (30,95; 88,09)
	60-е	1,93 (1,78; 2,08) ^{•^{xx##}}	30,95 (11,90; 88,09)	2,29 (2,09; 2,38) ^{×[#]}	59,52 (50,00; 123,50)



Корреляционные связи показателей ноцицептивной чувствительности (ЛПРОХ, ПВ), относительной массы иммунокомпетентных органов (тимус, селезёнка) и концентрации цитокинов в сыворотке периферической крови (ФНО-α и ИЛ-10) у интактных (А) и внутриутробно стрессированных (Б) самцов крыс на 21-е, 30-е и 60-е сутки жизни.

Рисунок 2. Ноцицептивные и иммунные показатели у самцов крыс разных групп.

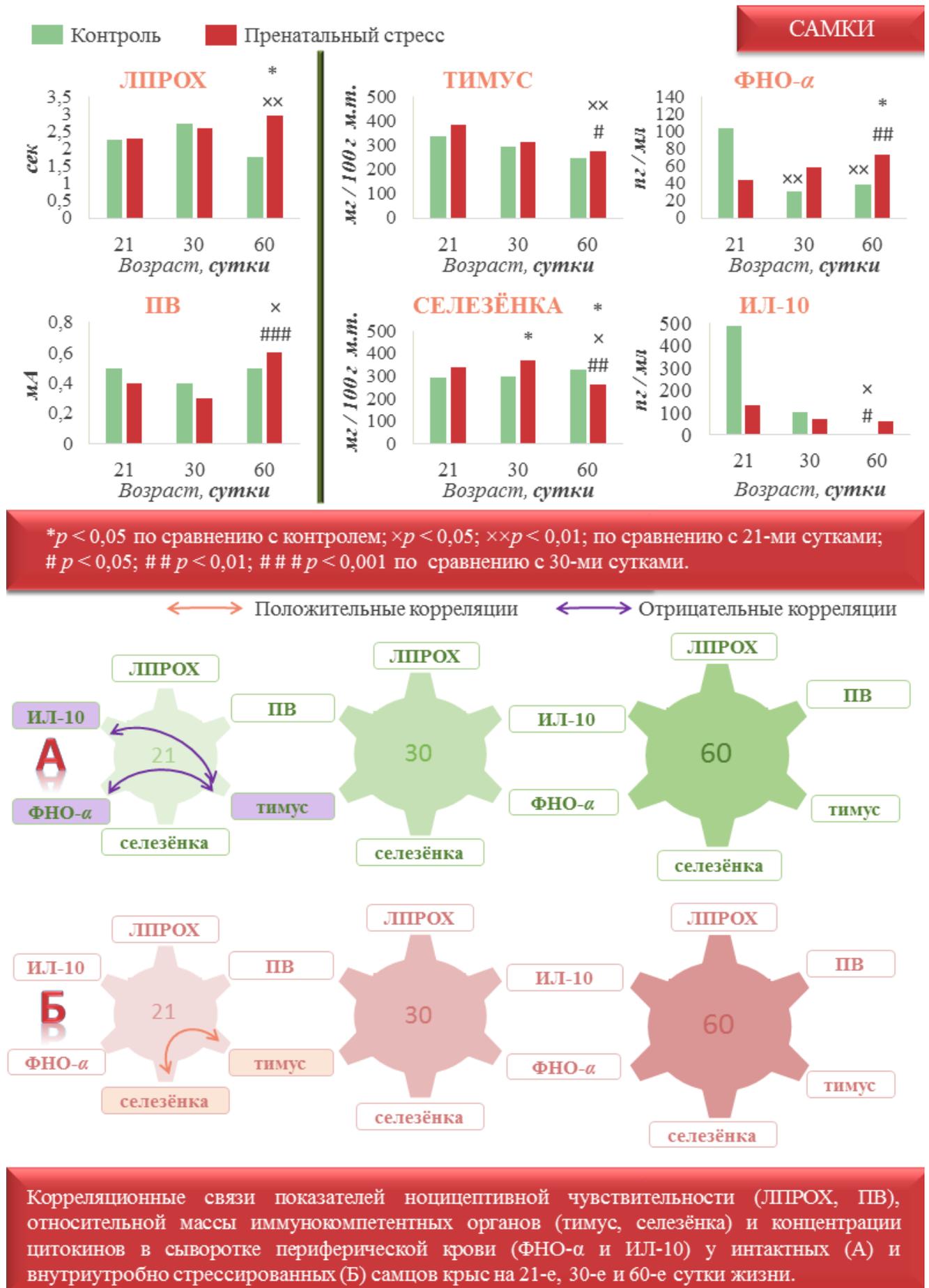


Рисунок 3. Ноцицептивные и иммунные показатели у самок крыс разных групп.

фактором, индивидуальна и может сильно варьировать в зависимости от возраста и пола животного (Butler R.K., Finn D.P., 2009). В дополнение стоит отметить, что погружение крыс в холодную воду активирует эндогенную неопиоидную гормонально-опосредованную анальгетическую систему во всех возрастных группах (Hamm R.J., Knisely J.S., 1987; Hamm R.J. *et al.*, 1990), что также может объяснить выявленные нами изменения ноцицептивной чувствительности у 60-суточных животных.

Наши эксперименты продемонстрировали усиление эмоционального компонента ноцицепции после пренатального стрессорного воздействия избирательно у самцов инфантильного возраста (30-е сутки) по сравнению с животными контрольной группы. На 30-й день развития, ПВ у крыс опытной группы был меньше по сравнению с таковым у контрольных особей (на 30%, $p < 0,05$).

У внутриутробно стрессированных самцов и самок крыс к 60-м суткам жизни наблюдалось ослабление этого показателя по сравнению с предыдущими возрастными периодами. В этих условиях ПВ самцов к 60-м суткам превышал значения на 21-е и 30-е сутки жизни: на 62,5% ($p < 0,01$) и 85,7% ($p < 0,05$) соответственно. У самок опытной группы к 60-м суткам постнатального онтогенеза анализируемый параметр был больше, чем на 21-й и 30-й дни развития: на 50% ($p < 0,05$) и 100% ($p < 0,001$) соответственно.

Выявленное нами подавление эмоционального компонента ноцицепции у самцов и самок крыс в отдалённый период после пренатального стрессорного воздействия согласуется с результатами изучения эффектов 24-ч иммобилизационного стресса у взрослых животных (Абрамова А.Ю., 2020). Можно предположить, что указанные модели стресса оказывают сходное влияние на организм, проявляющееся в развитии аналогичных по характеру изменений болевой чувствительности.

Обнаруженные нами изменения перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции могут быть также связаны с рядом других причин. Материнский уход, социальное взаимодействие самки и потомства крыс играют важную роль как в формировании, так и в возможных нарушениях ноцицептивной чувствительности. В работе R. Rokyta с соавт. (2008) отмечено, что ноцицепция у крыс во многом зависит от социальных факторов, в частности, от характера материнского ухода за потомством. Известно, что в регуляции материнского поведения большую роль играют опиоиды, оказывающие регуляторное влияние на широкий спектр процессов (Добрякова Ю.В., 2009). В нашем исследовании крысята находились в родном гнезде с момента рождения

до 21-го дня жизни, то есть, не были отданы на вскармливание приёмной самке. Нельзя исключить, что стресс плавания в холодной воде во время беременности имел последствия в виде изменения поведения и уровня тревожности материнской особи.

Состояние иммунокомпетентных органов после внутриутробной стрессорной нагрузки у самцов и самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза

Далее нами было изучено влияние пренатального стрессорного воздействия на состояние иммунокомпетентных органов крыс. Показано, что внутриутробный стресс на модели плавания материнских особей в холодной воде сопровождается инволюцией тимуса у самцов в ранний период развития: на 21-е сутки (подсосный возраст) у животных опытной группы относительная масса этого органа на 22,4% меньше ($p < 0,05$), чем у интактных крыс (табл. 1, рис. 2 и 3). Вместе с тем, в динамике постнатального развития к 60-м суткам наблюдалось постепенное снижение относительной массы тимуса у стрессированных самцов и самок. У самцов этого возраста данный показатель выражено снижался по сравнению со значениями в предыдущие дни (на 42,5% [$p < 0,01$] и 30,2% [$p < 0,05$] соответственно). Возрастные изменения относительной массы тимуса у внутриутробно стрессированных самок были аналогичны таковым у самцов: на 60-е сутки жизни – меньше значений на 21-й и 30-й дни (на 28,0% [$p < 0,01$] и 12,2% [$p < 0,05$] соответственно). На 60-е сутки жизни масса данного органа у самок была больше, чем у самцов – на 35,0% ($p < 0,01$).

Общеизвестно, что в постнатальный период у крыс иммунная система продолжает развиваться и характеризуется существенными функциональными и морфологическими изменениями. Тимус претерпевает возрастную инволюцию с 1,5-месячного возраста (Лузин В.И. и др., 2013; Усмонов У.Р. и др., 2021) и до достижения половой зрелости (Кузнецов А.П. и др., 2015; Цомартова Э.С., 2020). Продемонстрированное нами снижение массы тимуса у 21-дневных крысят не является результатом указанного выше процесса, а служит, по-видимому, проявлением неспецифической ответной реакцией организма на стрессорное воздействие (Гуцол Л.О. и др., 2022; Selye H., 1936). В основе неё лежит активация симпатoadреналовой системы, сопровождающаяся поступлением в кровь адренкортикотропного гормона, который, в свою очередь, стимулирует продукцию и выделение в кровяной ток адреналина (Салехов С.А., 2019). Вследствие этого нарушается микроциркуляция в органах и тканях, что в результате может приводить к

гипоксии. Как известно, иммунокомпетентные органы крайне чувствительны к гипоксии, именно поэтому происходят дегенеративные изменения тимуса.

В других исследованиях показано, что половые различия реакций иммунной системы выражены неодинаково у животных разных периодов развития и, возможно, определяются возраст-зависимыми колебаниями уровня половых гормонов (Косырева А.М., Макарова О.В., 2020). В нашей работе, в отличие от самцов, уменьшение массы тимуса не выявлено у стрессированных самок как в ранние, так и в более поздние периоды жизни. Это может свидетельствовать об обратимости данного процесса, а также о наличии критических периодов постнатального онтогенеза, когда нивелируются эффекты пренатального стресса на иммунную систему развивающегося организма (Аршавский И.А., 1982). Следует отметить, в используемых нами экспериментальных условиях относительная масса тимуса как у самцов, так и у самок крыс снижается к половозрелому возрасту (60-е сутки жизни) по сравнению с предыдущими сроками.

Нами показано, что у потомства обоих полов в инфантильном возрасте (30-е сутки) наблюдается увеличение относительной массы селезёнки: у самцов – на 21,2% ($p < 0,05$), у самок – на 25,0% ($p < 0,05$). В отличие от самцов, самки крыс, подвергнутые пренатальной стрессорной нагрузке, характеризуются снижением данного показателя на 60-е сутки постнатального развития (ювенильный возраст) – на 20,4% ($p < 0,05$). Установлено, что относительная масса селезёнки у самок в этом возрасте ниже, чем в более ранние периоды жизни. Анализируемый параметр у 60-суточных самок, перенёсших внутриутробный стресс, был меньше, чем на 21-й и 30-й дни онтогенеза: на 22,5% ($p < 0,05$) и 29,0% ($p < 0,01$) соответственно.

Как известно, повышение уровня кортикостерона в условиях стресса сопровождается апоптозом иммунных клеток – лимфоцитов, тимоцитов и спленоцитов – что является одной из причин инволюции лимфоидных органов (Sarjan H.N., Yajurvedi H.N., 2019). Значительное усиление апоптоза спленоцитов у стрессированных крыс приводит к уменьшению массы селезёнки.

Полученные нами результаты дополняют имеющиеся данные в этой области. Следует отметить, что в настоящее время неизвестно, являются ли последствия стресса обратимыми для лимфоидных органов. Однако предполагается, что если концентрация кортикостерона в крови уменьшается до нормальных значений в течение определённого периода восстановления, то вызванные стрессом повреждения могут быть обратимы

(Sarjan H.N., Yajurvedi H.N., 2019). Возможно, обнаруженное нами увеличение относительной массы селезёнки у крыс в инфантильном возрасте (30-е сутки жизни) иллюстрирует восстановление состояния этого органа после пренатального стрессорного воздействия, а также изменение характера распределения иммунных клеток между разными лимфоидными структурами. Однако данное предположение требует проведения дальнейших экспериментальных исследований.

Нельзя исключить, что увеличение массы селезёнки может быть обусловлено и возрастными изменениями. В пренатальный период селезёнка функционирует как кроветворный орган, а в постнатальный – как лимфоидный (Nayak B.N., Buttar H., 2015).

При обсуждении полученных нами результатов следует учитывать также данные о возрастных и половых особенностях формирования и развития органов иммунной системы. Нами установлены значимые отличия массы селезёнки, проявляющиеся в меньшем показателе у самок по сравнению с самцами (на 19,1%, $p < 0,05$) в ювенильном возрасте – на 60-е сутки жизни. В дополнение необходимо отметить, что влияние материнского стресса в период беременности на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему в значительно большей степени выражено у потомства женского пола (Вернигора А.Н., Волкова Н.В., 2013).

Концентрация цитокинов в сыворотке периферической крови после внутриутробной стрессорной нагрузки у самцов и самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза

Впоследствии нами были проанализированы изменения ряда показателей цитокинового профиля крови крыс в разные периоды жизни после внутриутробной стрессорной нагрузки.

Выявлено, что пренатальный стресс на модели принудительного плавания материнских особей в холодной воде сопровождается увеличением концентрации провоспалительного цитокина ФНО- α в периферической крови самцов (в два раза, $p < 0,05$) и самок (на 91,7%, $p < 0,05$) в ювенильном возрасте (60-е сутки жизни) по сравнению с показателями у интактных крыс (табл. 1, рис. 2 и 3).

Полученные данные дополняют имеющиеся сведения в этой области. Так, иммобилизационный стресс и принудительное плавание крыс вызывают увеличение уровня ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α в крови (Himmerich H. *et al.*, 2013). Стрессорная нагрузка во время беременности индуцирует выраженное подавление плацентарных

транскриптов, связанных с такими иммунными процессами, как регуляция Т-клеток, передача сигналов цитокинами, врождённый иммунный ответ в материнском организме (Martinez C.A. *et al.*, 2022).

Известно, что серотонин участвует во многих биологических процессах как в головном мозге, так и в иммунных органах. По данным Н.В. Лифанцева с соавт. (2020) в основе онтогенетической пластичности иммунной системы, в частности, тимуса может лежать способность серотонина влиять на экспрессию цитокинов. По одним источникам (Лифанцева Н.В., Конеева Ц.О., 2017), в организме плодов серотонин синтезируется клетками тимуса и циркулирует в значительной концентрации в крови. По другим данным (Сайфетярова Ю.Ю. и др., 2014), в отсутствие гематоэнцефалического барьера, закрытие которого у крыс происходит только к 30-м суткам жизни (Ugrumov M.V., 2010), главную роль в становлении физиологически активной концентрации серотонина в крови играет мозг (Насырова Д.И. и др., 2009). Стресс у матери стимулирует синтез серотонина плацентой и повышает его уровень в крови плода (Williams M. *et al.*, 2017). Полученные нами результаты, по-видимому, иллюстрируют смещение баланса цитокинов в крови плода, которое может проявляться в последующем росте концентрации ФНО- α в крови у 60-суточных крыс.

Следует отметить, что при исследовании цитокинового профиля у крыс Вистар выявлено, что у самцов и самок с возрастом наблюдается повышение уровня продукции провоспалительного ФНО- α клетками селезёнки (Симонова Е.Ю. и др., 2014). Представленные сведения также являются косвенным объяснением полученных нами результатов.

В наших исследованиях установлено, что внутриутробная стрессорная нагрузка у самцов нивелирует наблюдающееся в норме возрастное снижение содержания ФНО- α , а у самок – наоборот, приводит к постепенному повышению его уровня от подсосного (21-е сутки) к инфантильному возрасту (30-е сутки) с достижением наивысшего значения у ювенильных крыс (на 26,6% по сравнению с 30-дневными особями, $p < 0,01$).

Представленные результаты дополняют научные данные по изучаемой проблеме. Изменение цитокинового профиля в сторону повышения уровня провоспалительных цитокинов отмечается также у крыс на ранних этапах хронического болевого процесса (Котиева И.М. и др., 2022). На отдалённых стадиях, наоборот, цитокиновый профиль смещается в сторону усиления активности противовоспалительных цитокинов.

В нашем исследовании установлено, что пренатальная стрессорная нагрузка у крыс влияет на время проявления и характер половых различий концентрации ФНО- α в крови: если в норме данный показатель больше у самцов инфантильного возраста, то после стресса – у самок ювенильного возраста (на 16,3%, $p < 0,05$).

В научной литературе имеются отдельные сведения о возрастных изменениях цитокинового профиля биологических тканей у млекопитающих (Симонова Е.Ю. и др., 2014). Показано, что у мужчин и женщин репродуктивного возраста по сравнению с детьми выше уровень продукции ФНО- α лимфоцитами периферической крови (Гуськова Т.А., 2003; Симонова Е.Ю. и др., 2014; Hrapkiewicz K. *et al.*, 2013).

С другой стороны, в опытах на моделях острой стрессорной нагрузки, вызванной иммобилизацией крыс в пластиковых пеналах (Перцов С.С. и др., 2015), ограничением подвижности животных с одновременным нанесением подпорогового электрокожного раздражения (Kalinichenko L.S. *et al.*, 2014) выявлено уменьшение содержания провоспалительных цитокинов в крови. Наблюдающиеся на первый взгляд противоречия могут быть обусловлены использованием различных видов стрессорных воздействий, половыми и возрастными особенностями животных и другими факторами.

Нами обнаружено, что внутриутробное стрессорное воздействие не влияет на концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке периферической крови самцов и самок крыс по сравнению с таковой у интактных особей, но сглаживает выявленное в условиях нормы возрастное снижение его уровня с наименьшим значением в ювенильном возрасте (60-е сутки жизни).

Выявленные в нормальных условиях возраст-зависимые изменения концентрации этого противовоспалительного цитокина могут быть обусловлены тем, что у крыс, начиная с 19 – 21-го дня жизни, уже возможна реализация Т-клеточного иммунного ответа (Карпова Я.Д. и др., 2013). Колебания содержания ИЛ-10 в периферической крови, возможно, связаны с неодинаковой степенью вовлечения указанного цитокина в формирование иммунных реакций у животных на разных этапах онтогенеза.

Представленные факты, а также результаты нашей работы свидетельствуют об изменении соотношения и нарушении реализации сигнальных взаимодействий между про- и противовоспалительными цитокинами (Абрамова А.Ю. и др., 2013).

Корреляционный анализ ноцицептивных показателей и иммунных параметров после внутриутробной стрессорной нагрузки у самцов и самок крыс в разные периоды постнатального онтогенеза

В заключении работы нами был проведён анализ взаимосвязей между ноцицептивными и иммунными показателями у крыс разного пола и возраста после внутриутробной стрессорной нагрузки (рис. 2 и 3).

Показано, что потомство контрольных крыс характеризуется корреляционными связями между иммунными показателями в ранний период онтогенеза на 21-е сутки жизни. У самцов обнаружены положительные корреляции между массой тимуса и селезёнки ($r = 0,78, p < 0,05$) и между концентрацией ИЛ-10 и ФНО- α ($r = 0,89, p < 0,05$). У самок наблюдаются отрицательные корреляции массы тимуса с уровнем цитокинов ИЛ-10 и ФНО- α ($r = -0,83, p < 0,05$). В отличие от самок, у самцов на 30-е сутки выявлена прямая взаимосвязь между ноцицептивными и иммунными параметрами ($r = 0,88, p < 0,05$), которая на 60-е сутки жизни изменяется на обратную ($r = -0,74, p < 0,05$).

Полученные результаты подтверждают данные о том, что в раннем постнатальном онтогенезе у грызунов происходит созревание иммунной системы, которая не полностью сформирована к рождению (Hrapkiewicz K. *et al.*, 2013; Пасюк А.А., 2018). Также это согласуется со сведениями о том, что хотя в ранние периоды развития иммунная система может отвечать на воздействие антигена, полной зрелости она достигает лишь в период полового созревания (Кузнецов А.П. и др., 2015).

Как известно, ноцицептивный ответ служит проявлением реакций нервной системы на повреждение тканей (Касенов Б.Ж., Измайлова С.Х., 2020; Перцов С.С. и др., 2021), при котором происходит высвобождение цитокинов (например, ФНО) и других веществ, вызывающих возбуждение соответствующих рецепторов (Мороз Б.Б., 2001; Перцов С.С. и др., 2021). Поскольку боль является многокомпонентной реакцией, в реализации которой участвуют нервная и иммунная система, можно предположить, что в указанных условиях изменяется также состояние органов-маркёров стресса, в частности, иммунокомпетентных органов. Таким образом, воздействие стрессоров разной этиологии приводит к нарушению гомеостаза в организме, что отражается на взаимодействии различных функциональных систем у млекопитающих.

В наших исследованиях продемонстрировано, что стресс плавания материнских особей в холодной воде во время беременности сопровождается изменением характера

взаимосвязей между изученными физиологическими показателями у потомства крыс в разные периоды онтогенеза. В отличие от интактных, у внутриутробно стрессированных самок подсосного возраста наблюдается положительная корреляция между массой тимуса и селезёнки ($r = 0,93, p < 0,05$). Выявленные в норме у самцов на 21-е сутки жизни связи между иммунными показателями, а также корреляции ноцицептивных и иммунологических параметров на более поздних стадиях развития не обнаружены после пренатальной стрессорной нагрузки. Внутриутробный стресс у самцов приводит к появлению отсутствующих в контроле корреляций между иммунными показателями у инфантильных (отрицательной: масса тимуса ↔ уровень ФНО- α [$r = -0,85, p < 0,05$]) и ювенильных животных (положительной: масса селезёнки ↔ уровень ФНО- α [$r = 0,89, p < 0,05$]).

Наши результаты дополняют опубликованные ранее научные данные. В частности, установлено, что пренатальный стресс влияет на иммунную систему потомства (Llorente E. *et al.*, 2002), приводя к уменьшению массы лимфоидных органов и нарушению их функциональной активности.

Выявленное нами появление новых взаимосвязей, а также изменение знака корреляций между иммунными параметрами у внутриутробно стрессированных крыс отражают сложные функциональные перестройки после отрицательных воздействий в пренатальный период развития.

ВЫВОДЫ

1. Пренатальная стрессорная нагрузка приводит к ослаблению перцептуального компонента ноцицептивной чувствительности у крыс на 60-е сутки жизни. В отличие от самок, внутриутробно стрессированные самцы характеризуются усилением эмоционального компонента ноцицепции на 30-е сутки постнатального онтогенеза по сравнению с контрольными особями.

2. Внутриутробный стресс сопровождается инволюцией тимуса у самцов крыс на 21-е сутки жизни. В указанных условиях у потомства обоих полов на 30-е сутки развития выявлена гипертрофия селезёнки; в отличие от самцов, самки характеризуются уменьшением относительной массы этого органа на 60-е сутки постнатального онтогенеза по сравнению с контролем.

3. Пренатальная стрессорная нагрузка не влияет на концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ-10, но приводит к повышению уровня провоспалительного ФНО- α в крови животных на 60-е сутки жизни по сравнению с интактными особями. Данное воздействие у самцов нивелирует наблюдающееся в норме возрастное снижение содержания ФНО- α , а у самок – наоборот, приводит к постепенному повышению его уровня с достижением наивысшего значения к 60-м суткам постнатального онтогенеза. В отличие от контрольных групп, после внутриутробного стресса на 60-е сутки развития концентрация ФНО- α в сыворотке крови у самок крыс больше, чем у самцов.

4. Внутриутробно стрессированные самки, в отличие от интактных особей, характеризуются положительной корреляцией между относительной массой тимуса и селезёнки на 21-е сутки жизни. Выявленные в этот период у самцов контрольных групп связи между иммунными показателями, а также их корреляции с ноцицептивными параметрами на более поздних стадиях развития не обнаружены после пренатального воздействия. Внутриутробный стресс у самцов приводит к появлению отсутствующих в норме корреляций уровня ФНО- α в крови: отрицательной – с относительной массой тимуса на 30-е сутки, положительной – с массой селезёнки на 60-е сутки жизни.

5. Внутриутробный стресс на модели принудительного плавания в холодной воде оказывает специфическое влияние на ноцицептивную чувствительность, состояние иммунокомпетентных органов и цитокиновый профиль крови, характер которого зависит от пола и возраста животных. В отличие от самок, самцы крыс в указанных условиях характеризуются более ранними изменениями иммунных и ноцицептивных параметров. В относительно поздний период постнатального онтогенеза у самок животных наблюдаются более выраженные изменения иммунных показателей, а у самцов – реорганизация наблюдающихся в норме корреляционных связей между ноцицептивными и иммунологическими параметрами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рецензируемых ВАК

1. Субботина А.Ю. Влияние пренатального стресса на ноцицептивную чувствительность самцов и самок крыс в разные периоды постнатального развития / А.Ю. Субботина, А.С. Мартюшева, А.Ю. Абрамова, А.Ю. Козлов, Е.В. Никенина, О.В.

Сергиенко, С.С. Перцов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022.–Т.19.–№1.–С.173-178.–doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-173-178.

2. Субботина А.Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей цитокинового профиля крови у крыс после пренатального стресса / А.Ю. Субботина, А.С. Мартюшева, А.М. Ратмиров, А.Ю. Абрамова, И.В. Алексеева, С.С. Перцов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174. – № 9. – С. 278 - 283. – doi: 10.47056/0365-9615-2022-174-9-278-283.

Материалы в журналах и сборниках конференций

1. Субботина А.Ю. Влияние пренатального стресса на цитокиновый профиль крыс разного пола и возраста / А.Ю. Субботина, А.С. Мартюшева // Материалы Конференции молодых учёных «Актуальные проблемы биологии развития», 12 – 14 октября 2021 г., Москва, ИБР РАН. – М. Издательство Перо, 2021. – С. 81.

2. Субботина А.Ю. Влияние пренатального стресса плавания в холодной воде на ноцицептивную чувствительность крыс разного пола и возраста / А.Ю. Субботина, А.С. Мартюшева // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 79-й международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов; под ред. М.Е. Стаценко – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2021. – С. 286 - 287.

3. Субботина А.Ю. Изменения болевой чувствительности и иммунных показателей крыс разного пола и возраста, перенёсших пренатальный стресс / А.Ю. Субботина, А.С. Мартюшева, С.С. Перцов // Современные проблемы системной регуляции физиологических функций: Тезисы докладов IV Междисциплинарной конференции с международным участием, посвящённая 90-летию со дня рождения академика К.В. Судакова, Москва, 06 – 08 июля 2022 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина", 2022. – С. 487 - 490.

4. Субботина А.Ю. Изменение болевой чувствительности у крыс в онтогенезе после внутриутробного стресса / А.Ю. Субботина, А.С. Мартюшева, С.С. Перцов // Физиология и физика в современной медицине: Сборник материалов, Москва, 14 апреля 2022 года. – Москва: Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – С. 99 - 100.

5. Субботина А.Ю. Исследование иммунокомпетентных органов крыс разного пола и возраста, перенёсших стресс плавания в холодной воде в период эмбрионального развития / А.Ю. Субботина, А.С. Мартюшева // Проблемы медицины и биологии: материалы Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов (Кемерово, 22 – 23 апреля 2021 г.) Часть 2 / отв. ред. А.С. Сухих, Д.Ю. Кувшинов. – Кемерово: КемГМУ, 2021. – С. 398.

6. Субботина А.Ю. Корреляционные связи между ноцицептивными и иммунными показателями у крыс разного пола и возраста после пренатального стресса / А.Ю. Субботина, А.С. Мартюшева, А.Ю. Абрамова, С.С. Перцов // Медицинская физика, физиология и смежные дисциплины в академической и вузовской науке: Сборник тезисов конференции с международным участием, посвящённой 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, 17 – 18 ноября 2022 года. – Москва: Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 2022. – С. 468 - 471.

7. Субботина А.Ю. Цитокиновый профиль периферической крови крыс разного возраста и пола после пренатального стресса / А.Ю. Субботина, А.С. Мартюшева // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: Материалы XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, Санкт-Петербург, 16 апреля 2022 года. Том XXV; под ред. И.Ю. Пчелина. – Санкт-Петербург: Сциентия, 2022. – Т.15. – С. 541 – 542.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛПРОХ – латентный период реакции отведения хвоста

ИЛ-*(цифровой или буквенный символ) – интерлейкин-(цифровой или буквенный символ)

мА – миллиампер

ПВ – порог вокализации

сек – секунда

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

Me – медиана

n – число животных в группах

Q1 и **Q3** – верхний и нижний квартили

WSPA – Всемирное общество защиты животных