

Н. Д. Носенко, О. Г. Резніков

Фізична витривалість щурів, які зазнали пренатального впливу стресу або екзогенних глюкокортикоїдів

В опытах с использованием теста утомления выявлены половые и возрастные особенности влияния пренатального стресса и экзогенных глюкокортикоидов на физическую выносливость крыс. В норме физическая выносливость у взрослых самок выше, чем у самцов. Сохраняя половые различия, пренатальный стресс вызывал повышенную физическую утомляемость преимущественно у самок. Введение гидрокортизона ацетата беременным крысам устраняло половой диморфизм в развитии физического утомления у взрослых животных за счет повышения физической выносливости у самцов и снижения ее у самок. В процессе старения крыс на фоне быстрого развития физического утомления происходило нивелирование как половых различий, так и эффектов пренатального стресса.

Вступ

Формування фізіологічних систем значною мірою залежить від онтогенетичних чинників, що впливають на організм у період внутрішньоутробного розвитку. Важливе місце серед них посідають гормони і, зокрема, глюкокортикоїди, фізіологічний вміст яких у пренатальному онтогенезі є необхідною умовою для розвитку плода. Надлишок кортикостероїдів, що виникає внаслідок стресування вагітної матері або введення екзогенних глюкокортикоїдів, може призвести до серйозних аномалій адаптивної поведінки та порушень нейроендокринної регуляції фізіологічних функцій у їх дорослих нащадків [3, 5, 14, 15]. Ключовим ланцюгом у регуляції адаптаційних процесів є гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система (ГГНС). Дані літератури, а також результати наших попередніх досліджень свідчать, що у пренатально стресованих щурів спостерігаються істотні зміни реактивності ГГНС, які зберігаються впродовж усього життя [4, 6, 13]. Згідно з даними Neuman із співавт. [11], стрес матері під час вагітності може впливати не лише на емоційний, але й на фізичний розвиток їх нащадків. Проте не вивченим залишається питання щодо можливого впливу стресорних чинників і глюкокортикоїдів материнського походження на фізичну витривалість. Відомо, що численні віддалені ефекти пренатального стресу відрізняються у самців і самиць щурів й залежать від їх віку [4, 6, 10]. У зв'язку з цим становило інтерес вивчити статеві та вікові особливості формування фізичних резервів у щурів за умов порушення кортикостероїдного балансу в пренатальному онтогенезі.

Мета роботи — дослідити фізичну витривалість самців і самиць щурів різного віку, які зазнали впливу стресу або екзогенних глюкокортикоїдів у період внутрішньоутробного розвитку.

© Н. Д. Носенко, О. Г. Резніков

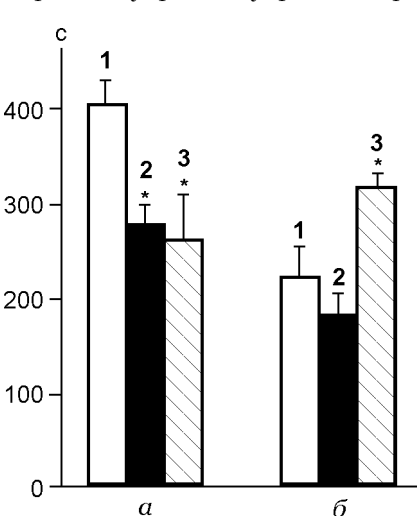
Методика

Дослідження виконано на експериментальних моделях нейроендокринної патології, яка зумовлена пренатальним стресом або екзогенним гіперкортицизмом. Для одержання датованої вагітності статевозрілих самиць на стадії еструсу підсаджували до самців (у співвідношенні 2 : 1). Висновок про запліднення робили на підставі виявлення сперматозоїдів у мазках піхви наступного ранку. За модель пренатального стресу правила щодобова, протягом 1 год, іммобілізація самок щурів з 15-ї до 21-ї доби вагітності. Екзогенний гіперкортицизм відтворювали за допомогою введення гідрокортизону ацетату в дозі 50 мг/кг під шкіру щурів у той же термін вагітності. Контрольна група складалася з інтактних тварин. Дослідження фізичних резервів проводили за тестом втоми [7] у нащадків щурів обох статей віком 5, 11 і 22 міс ($n = 104$). Критерієм фізичних розладів було підвищення фізичної втоми [2]. Тварин розміщували на вертикальних дерев'яних жердинах діаметром 2 см та довжиною 50 см, які кріпилися на каркасі (1,5 м × 1,5 м). Розвиток фізичної втоми оцінювали за тривалістю (у секундах) їх утримання на жердині.

Результати та їх обговорення

У дорослих інтактних щурів віком 5 міс виявлено чіткі статеві відмінності у розвитку фізичної втоми (рис. 1). У нормі фізична витривалість у самиць була значно вищою, ніж у самців: час їх утримання на жердині майже вдвічі перевищував такий у самців ($P < 0,05$). Ці результати цілком узгоджуються з існуючою точкою зору про те, що загальні адаптивні системи у самиць щурів мають більші резервні можливості порівняно з самцями [1].

На тлі збереження статевих відмінностей, пренатальний стрес спричиняв підвищену фізичну стомлюваність переважно у дорослих самиць. Час утримання цих тварин на вертикальній жердині скорочувався в 1,5 раза щодо контрольних значень ($P < 0,05$). На відміну від пренатально стресованих тварин, у щурів, які зазнали впливу екзогенних глюкокортикоїдів у період внутрішньоутробного розвитку, статеві відмінності зникали внаслідок



до підвищення фізичної витривалості у самців і зниження її у самиць ($P < 0,05$).

У процесі старіння, на тлі значного зниження адаптаційних можливостей організму, відбувалося нівелювання як статевих відмінностей, так і ефектів пренатального стресу (рис. 2). Слід зазначити, що зменшення фізичних резервів спостерігалось у інтактних і пренатально стресованих тварин ще у репродуктивний

Рис. 1. Вплив пренатального стресу або екзогенних глюкокортикоїдів на розвиток фізичної втоми у самиць (а) і самців (б) щурів віком 5 міс: 1 – контроль, 2 – пренатальний стрес, 3 – гідрокортизон ацетат. * $P < 0,05$.

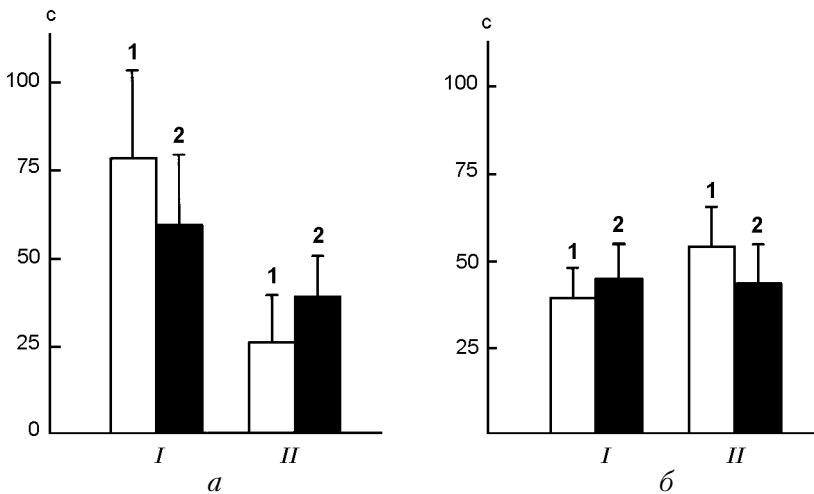


Рис. 2. Вплив пренатального стресу на розвиток фізичної втоми у самиць (а) і самців (б) щурів віком 11 (I) та 22 міс (II): 1 — контроль, 2 — пренатальний стрес.

період. Так, у інтактних самиць і самиць віком 11 міс розвиток фізичної втоми за часом їх утримання на жердині прискорювався у 5,2 і 5,9 раза відповідно, а у пренатально стресованих — у 4,1 і 4,6 раза порівняно зі значеннями тварин відповідної статі віком 5 міс у контрольній та дослідній групах ($P < 0,05$).

У інтактних і пренатально стресованих щурів віком 22 міс фізична витривалість була також значно нижчою, ніж у 5-місячних тварин, проте достовірно не відрізнялася від такої у щурів віком 11 міс. При цьому розвиток фізичної втоми у старих самиць відбувався значно швидше, ніж у самців. Час утримання на жердині інтактних самиць скорочувався у 15,7 раза, а у пренатально стресованих — у 7,1 раза щодо значень тварин відповідної статі віком 5 міс (проти 4,1 і 4,0 раза відповідно у інтактних і пренатально стресованих самців). Одержані результати цілком узгоджуються з даними [8], згідно з якими старим щурам більшою мірою, ніж дорослим, притаманна «поведінка відчаю», яка характеризується відсутністю руху в разі застосування тесту плавання.

Таким чином, результати досліджень свідчать про наявність значних статевих відмінностей у формуванні фізичних резервів щурів у нормі та за умов ендо- та екзогенного гіперкортицизму в пренатальному онтогенезі. Відомо, що за багатьма показниками самці чутливіші до ефектів пренатального стресу [5, 6, 14]. Тим несподіванішим було те, що в наших дослідженнях найбільш істотні зміни фізичної витривалості під впливом пренатального стресу спостерігалися переважно у дорослих самиць щурів. При цьому пренатальний стрес спричиняв підвищення фізичної втоми у цих тварин на тлі збереження статевих відмінностей. Деякі автори відмічали позитивну кореляцію між станом гіперкортизолемії та підвищенням неспокою і безсонням у дорослих пренатально стресованих щурів [9]. Існує думка, що підвищений неспокій у дорослих щурів асоційований з дисрегуляцією ГГНС, яка характеризується зниженням пригнічення кортикотропін-релізінг-гормону за механізмом негативного зв'язку та пролонгованим підвищенням

вмісту глюкокортикоїдів у відповідь на стрес [16]. Виходячи з того, що розвиток фізичної втоми є інтегральним процесом, до якого залучений також і психоемоційний чинник, можна припустити, що зниження фізичної витривалості у дорослих пренатально стресованих самиць щурів може бути пов'язано з помірним підвищенням стресової реактивності кори надниркових залоз, яке раніше ми спостерігали у цих тварин [4].

Глюкокортикоїдний дисбаланс, спричинений введенням гідрокортизону вагітним самицям, відтворював ефекти пренатального стресу щодо розвитку фізичної втоми лише у самиць щурів, тоді як у самців спостерігалось підвищення фізичної витривалості. Це дає підставу припустити, що зменшення фізичної витривалості у пренатально стресованих самиць є результатом дії гормонів материнського походження, які вивільнюються внаслідок стресу і впливають на розвиток плода. Зміни фізичної витривалості у дорослих пренатально стресованих самців очевидно опосередковані іншими механізмами.

Висновки

1. Пренатальний стрес знижує фізичну витривалість переважно у дорослих самиць на тлі збереження статевих відмінностей.

2. Введення глюкокортикоїдів вагітним щурам перешкоджає формуванню статевого диморфізму щодо розвитку фізичної втоми у дорослих нащадків внаслідок підвищення фізичної витривалості у самців і зниження її у самиць.

3. У старих щурів на тлі значного зниження фізичних резервів спостерігається нівелювання статевих відмінностей і ефектів пренатального стресу.

N. D. Nosenko, A. G. Reznikov

PHYSICAL ENDURANCE IN RATS EXPOSED PRENATALLY TO STRESS OR EXOGENOUS GLUCOCORTICOIDS

Gender- and age-related peculiarities of the influence of prenatal stress or exogenous glucocorticoids on physical endurance in rats were found in the experiments using fatigue test. Normal adult females were of greater endurance than males. Prenatal stress resulted in increased physical fatigue mainly in females while sexual differences were reversed. Hydrocortisone acetate administration to pregnant rats prevented sexual dimorphism in physical fatigue development in adult animals due to increase of physical endurance in males and its decrease in females. In aging rats disappearance of both sexual differences and prenatal stress effects took place against a background of fast physical fatigue development.

*V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,
Medical Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анищенко Т.Г., Шорина Л.Н., Кандаева М.К., Кузнеченкова Т.Ю. Половые различия возрастной динамики реактивности к физиологическим стрессорам у белых крыс // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1990. — **76**, № 3. — С. 309-314.
2. Бабков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. — М.: Медицина, 1984. — 208 с.

3. Науменко Е.В., Дыгало Н.Н., Маслова Л.Н. Длительная модификация стрессорной реактивности воздействиями в пренатальном онтогенезе. — В кн.: Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. — Новосибирск: Наука, 1990. — С. 40-54.
4. Носенко Н.Д. Тривалі зміни стресреактивності катехоламінової системи гіпоталамуса і кори надниркових залоз у пренатально стресованих самиць щурів // Ендокринологія. — 1997. — **2**, № 2. — С.115-119.
5. Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Журн. АМН України — 1998. — **4**, № 2. — С. 216-233.
6. Резніков О.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. та ін. Патолофізіологічні механізми порушень регуляції репродукції та адаптації внаслідок пренатального стресу // Ендокринологія. — 1996. — **1**, № 1. — С. 14-24.
7. Трахтенберг И.М., Тимофеевская Л.А., Квятковская И.Я. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей. — Рига:Зинатне, 1987. — 172 с.
8. Фролькис В. В., Мурадян Х.К. Старение, эволюция и продление жизни. — К.: Наук. думка, 1992. — 336 с.
9. Dugovic C., Maccari S., Weibel L. et al. High corticosterone levels in prenatally stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations // J. Neurosci. — 1999. — **19**, № 19. — P. 8656-8664.
10. McCormick C.M., Smythe J. W., Sharma S., Meaney M. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats // Develop. Brain Res. — 1995. — **84**. — P. 55-61.
11. Neumann I.D., Wigger A., Liebsch G. et al. Increased basal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during pregnancy in rats bred for high anxiety-related behavior // J. Psychoneuroendocrinol. — 1998. — **23**, № 5. — P. 449-463.
12. Reznikov A.G. Hormone-transmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction. — Harwood Academic Publishers, 1994. — **7**, Part 4. — 50 p.
13. Takahashi L.K., Turner J., Kalin N. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behavior in adult rats // Brain Res. — 1992. — **574**. — P.131-137.
14. Ward I. L. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males // Science. — 1972. — **175**. — P. 82-84.
15. Ward I. L., Weisz J. Differential effects of maternal stress on circulating levels of corticosterone, progesterone, and testosterone in male and female rat fetuses and their mothers // Endocrinology. — 1984. — **114**. — P. 1635-1643.
16. Weinstock M. Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? // Neurosci. Biobehav.Rev. — 1997. — **21**, № 1. — P. 1-10.

Ін-т ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка АМН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 5.03.2000